

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Deuxième partie
Obstétrique / périnatalité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

En cas d'extrême prématurité, quand faut-il transférer et faire les corticoïdes ? Point de vue du néonatalogiste

S. DURAND ^{1a}, J. BALEINE ^{1a}, R. MESNAGE ^{1a}, M. BADR ^{1b, c},
G. BURLET ^{1b, c}, P. BOULOT ^{1b}, G. CAMBONIE ^{1a *}
(Montpellier)

Résumé

La prise en charge de la gestante à risque d'accoucher aux limites de la viabilité reste un défi pour les obstétriciens et les néonatalogistes. Dans ces situations, l'équipe soignante et les parents doivent prendre, rapidement et souvent dans un contexte de débordement émotionnel, des décisions difficiles et particulièrement lourdes de conséquences.

Malgré les nombreux progrès de la médecine périnatale ces dernières décennies, la prématurité extrême reste associée à un questionnement éthique, légal, et sociétal. Les recommandations émises par les sociétés savantes offrent un cadre structurant pour la nature des soins à proposer en fonction de scénarii préétablis. Cependant, le processus décisionnel reste complexe, nécessitant une rencontre et un partage authentique entre une équipe périnatale et une famille.

- 1 - CHRU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 avenue du Doyen
Gaston Giraud - 34295 Montpellier cedex 5
a - Pédiatrie néonatale et réanimation - Pôle enfant
b - Gynécologie-obstétrique - Pôle naissance et pathologie de la femme
c - Cellule régionale d'orientation périnatale

* Correspondance : g-cambonie@chu-montpellier.fr

Mots clés : corticothérapie prénatale, prématurité extrême, transfert prénatal

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

L'âge gestationnel est défini par l'âge post-menstruel, en semaines et jours d'aménorrhée. Ainsi, la période entre 25 semaines et 0 jour (25 0/7 semaines) et 25 semaines et 6 jours (25 6/7 semaines) correspond à 175-181 jours, soit 25 semaines achevées, le fœtus étant à sa 26^e semaine de gestation. Le calcul de l'âge gestationnel est généralement basé sur la longueur cranio-caudale par l'échographie précoce (10 0/7 à 13 6/7 semaines) et/ou la date des dernières règles. Cependant, la précision du terme est de ± 4 jours pour l'échographie et de $- 6$ à $+ 14$ jours pour les dernières menstruations [1]. De même, l'évaluation du poids fœtal est associée à un risque d'erreur de ± 15 %.

S'il existe plusieurs qualificatifs ou groupes nominaux pour traduire une naissance aux limites de la viabilité (prématurissime, micro-prématuré, prématuré extrême...), ils font référence à des âges gestationnels variables. En Amérique du Nord, les naissances entre 20 0/7 et 25 6/7 sont en général incluses dans cette définition, alors que les collègues d'experts européens font souvent référence à des termes plus élevés, entre 22 0/7 et 26 6/7 semaines [1-3].

I. MORTALITÉ ET MORBIDITÉ

Environ 0,4-0,5 % des naissances se produisent avant 27 0/7 semaines, mais elles rendent compte de > 40 % de la mortalité infantile et de la plupart des décès néonataux.

Si l'âge gestationnel est le facteur pronostique essentiel, d'autres paramètres jouent un rôle pondérateur non négligeable. La cohorte de 4 446 nouveau-nés entre 22 0/7 et 25 6/7 semaines du réseau de recherche du NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) aux États-Unis illustre les influences du genre, du poids de naissance, du caractère monofoetal de la grossesse et de l'exposition à la corticothérapie anténatale (CAN). Ainsi, entre 24 0/7 et 24 6/7 semaines, la survie d'un singleton varie entre 20 % pour un garçon, de poids égal au 5^e percentile pour le terme et n'ayant pas bénéficié d'une CAN, à 88 % pour une fille, de poids égal au 95^e percentile pour le terme et issue d'une grossesse maturée. Les mêmes cas de figure sont associés à des taux respectifs de survie sans séquelle profonde et sans séquelle sévère de 12 % à 80 %, et de 6 % à 68 % [4]. Dans un modèle à 5 paramètres, chaque tranche supplémentaire de poids de 100 g, un sexe féminin, une CAN et une naissance singleton sont associés à une réduction du risque de décès ou de séquelle neurologique correspondant à l'augmentation d'une semaine de gestation [5].

1.1. Mortalité

La comparaison de grandes cohortes rapportées en Europe [6-8], aux États-Unis [9], en Australie [10] ou au Japon [11] montre des différences considérables en cas de naissances vivantes entre 22 0/7 et 26 6/7 semaines. Les taux de survie varient entre 0 % et 34 % à 22 semaines, 1 % et 54 % à 23 semaines, 31 % et 77 % à 25 semaines et 59 % et 85 % à 26 semaines. La situation française, observée dans le cadre de l'observatoire EPIPAGE 2, est caractérisée par l'absence de survie à 22 et 23 semaines, une survie faible à 24 semaines (environ 30 %), puis plus fréquente à partir de 25 semaines (59 %), où les différences avec les autres cohortes tendent à se réduire, sans cependant aboutir à des résultats totalement comparables à 27 semaines [12]. De nombreux facteurs contribuent à la variabilité de ces chiffres, incluant des paramètres non modifiables (genre, poids, grossesse monofoetale), des paramètres modifiables (les interventions anté- et postnatales) et les caractéristiques méthodologiques des cohortes.

1.2. Morbidité

Les données relatives au devenir au long terme sont complexes à analyser, compte tenu de l'hétérogénéité des méthodes, des définitions

et des âges de suivi. Si l'on prend en considération les déficits sévères (QI < 70 et/ou infirmité motrice cérébrale et/ou déficit sensoriel) et les déficits profonds (QI < 55 et/ou état non déambulatoire et/ou déficit sensoriel), des prévalences respectives de 9 % et 5 % sont enregistrées à 5 ans dans le cadre de l'étude EPIPAGE menée dans 9 régions françaises en 1997, qui ne comporte cependant aucun survivant avant 24 semaines [13]. Des données issues de travaux conduits aux États-Unis [4, 14] et en Europe [15-17] indiquent généralement des taux de survie sans séquelle sévère ou profonde ≥ 50 % à partir de 25 semaines. À des âges gestationnels plus faibles, ces taux baissent fortement avec cependant d'importantes disparités selon les sources. À un âge compris entre 4 et 8 ans, le risque de déficit sévère chute de 6 % [IC 95 : 1,7-10,3] pour chaque semaine de gestation acquise entre 22 et 25 semaines [18].

II. ASPECTS ÉTHIQUES

La confrontation de taux de mortalité et de morbidité obtenu en population à l'incertitude pronostique à l'échelle individuelle rend compte du dilemme moral. L'application des principes éthiques universels (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice) est soumise à de nombreuses interprétations autour du concept du « meilleur intérêt de l'enfant », associé à des valeurs plutôt qu'à des faits et des chiffres [19].

Ces valeurs sont soumises à des influences individuelles mais aussi sociétales et culturelles, rendant compte de recommandations variables de prise en charge selon les pays ou les continents. Toutes ces recommandations distinguent un seuil d'application d'une prise en charge palliative, un seuil de mise en œuvre de soins intensifs et une zone d'incertitude dans laquelle sont reconnues les différentes approches qui seront adoptées et réévaluées en fonction des caractéristiques de l'enfant, de l'opinion de ses parents et de positionnements éthiques émanant de réseaux régionaux, de l'institution et des professionnels impliqués directement dans la prise en charge de la dyade. La zone d'incertitude est généralement comprise entre 22 0/7 et 23 6/7 aux États-Unis et au Canada [2], 23 0/7 et 25 6/7 en Australasie [20], et 23 0/7 et 23 6/7 en Europe [3].

En France, les décisions dans la zone d'incertitude prennent également en considération les dispositions de la loi du 22 avril 2005,

qui précise que « les actes médicaux ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable ». Ce concept couvre non seulement les soins déployant des techniques sophistiquées, mais aussi « les soins disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie » [21]. Un consensus a identifié la zone d'incertitude correspondant aux naissances entre 24 0/7 et 25 6/7 [22, 23].

III. SOINS PRÉNATAUX AUX LIMITES DE LA VIABILITÉ

Les recommandations que l'on peut formuler reposent sur des études quantitativement et qualitativement limitées. De nombreux travaux réalisés dans les années 1970 et 1980 ne pouvaient inclure ces âges gestationnels, considérés à l'époque comme non viables. Ceux menés ultérieurement manquent souvent de puissance pour apprécier avec fiabilité l'efficacité des traitements testés.

La plupart des réseaux recommandent que toute naissance aux limites de la viabilité se produise dans un établissement de type 3, disposant d'une expertise avancée en médecine materno-fœtale et du niveau le plus élevé en soins intensifs néonataux. La rédaction de protocoles est également incitée, de manière à clarifier les processus de consultation ou de transfert, les indications des interventions obstétricales et la prescription des médicaments potentiellement utiles.

III.1. Transfert *in utero*

L'anticipation permet une meilleure préparation de la famille par la rencontre des différents membres de l'équipe périnatale, qui seront mieux repérés [24]. De plus, elle évite un transfert postnatal, associé à une mortalité-morbidité supérieure [8, 25-28].

Cependant, le transfert dans un établissement de type 3 ne signifie pas que, au moment même où il se produit, des soins de type curatifs soient systématiquement envisageables pour le nouveau-né.

La comparaison des cohortes britanniques EPICure 1 (1995) et EPICure 2 (2006), portant sur des nouveau-nés de terme compris entre 22 et 25 semaines, montre une augmentation massive (44 %) du recours aux soins intensifs entre les deux périodes, associée à une amélioration de la survie, de 39 % à 52 %. Le taux stable de séquelles sévères à

3 ans (18 % *versus* 19 %), néanmoins, se traduit dans l'absolu par un nombre plus élevé de patients atteints [6].

Le taux de naissances dans un centre de type 3 est modeste dans l'étude EPICure 2, de l'ordre de 58 % [29]. En Suède, un taux de 75 % est rapporté dans la cohorte EXPRESS (2004-2007) de nouveau-nés à de termes compris entre 22 et 26 semaines [8], ce qui n'implique pas, pour autant, une admission systématique en unité de soins intensifs néonataux [30]. Dans l'état de Victoria, en Australie, 90 % des patientes à risque d'accoucher avant 27 semaines sont prises en charge dans 4 centres spécialisés [25]. La confrontation des cohortes de 1997 et 2005 indique à 2 ans une nette réduction des séquelles sévères chez les survivants (3,7 % *versus* 15,4 %), contemporaine d'une limitation modérée de l'initiation des traitements curatifs (16 % *versus* 25 %, $p = 0,09$) [31].

L'expertise d'un centre ne se résume pas à l'amélioration de la technicité des soins. Le réseau de recherche du NICHD aux États-Unis développe actuellement un outil informatique qui autorise une prévision individuelle du risque de survie ou de séquelles sévères ou profondes, rapportée à la lourdeur des soins, qui se traduit par une aide à la décision sur la nature des soins néonataux qui peut être raisonnablement envisagée (<https://neonatal.rti.org>) [5].

III.2. Corticothérapie anténatale

La méta-analyse rigoureuse publiée en 1995 par Crowley [32] établit le bénéfice de cette stratégie en termes de maturation pulmonaire fœtale, avec une diminution du risque de syndrome de détresse respiratoire (SDR) néonatal quels que soient le degré de prématurité, le genre et la race de l'enfant. Mais les résultats permettent d'inscrire cette corticothérapie comme une maturation pharmacologique plus globale des fonctions fœtales, agissant aussi sur le système nerveux central et digestif.

L'actualisation de la méta-analyse en 2006 confirme les bénéfices d'une cure prénatale unique de corticoïdes avec une réduction des risques de SDR, hémorragie intra-ventriculaire cérébrale (HIVC), entérocolite ulcéro-nécrosante et mortalité de 34 %, 46 %, 54 % et 31 % respectivement. De plus, le traitement est associé à une probabilité moindre d'infection materno-fœtale, d'admission en réanimation et de support ventilatoire invasif. Aucune complication maternelle n'est observée [33].

L'analyse en sous-groupes de termes montre cependant que, si débutée chez la mère à partir de 26 semaines la CAN réduit la mortalité néonatale, l'HIVC et le SDR, celle-ci est sans effet pour ces trois risques avant 26 semaines. La méta-analyse recommande donc la cure unique à partir de 26 semaines, en l'absence de données démonstratives avant ce terme.

La puissance de l'analyse est cependant très limitée pour les âges gestationnels extrêmes puisque, parmi les 8 essais inclus pouvant potentiellement recruter des patientes avant 26 semaines, un seul ayant inclus un nombre très limité d'enfants (49) contribue à l'élaboration des données. La culture de tissu pulmonaire fœtal humain permet d'évoquer une réponse très précoce à l'action des corticoïdes, avec l'apparition de corps lamellaires épithéliaux entre 12 et 24 semaines [34]. Sur le plan clinique, les données observationnelles du réseau *Eunice Kennedy Shriver* aux États-Unis suggèrent également les effets favorables de la CAN sur le risque de décès ou d'anomalie du développement neurologique à 18-22 mois, en cas de naissance à 23 [OR 0,58 (0,42-0,8)], 24 [OR 0,62 (0,49-0,78)] et 25 [AOR 0,61 (0,50-0,74)] semaines [35]. Un autre groupe de recherche au Japon observe également moins de SDR [OR 0,77 (0,60-0,98)], d'HIVC sévères [OR 0,49 (0,36-0,67)] et de la mortalité [OR 0,65 (0,50-0,86)] aux termes de 24-25 semaines [36], après CAN. Une réduction du risque de décès est aussi patente dès 22-23 semaines [OR 0,72 (0,53-0,97)]. Dans une vaste cohorte du NICHD, la CAN augmentait « l'âge gestationnel fonctionnel » de 1,1, 1,2 et 1,3 semaines vis-à-vis, respectivement, des risques de décès, décès ou séquelles profondes et décès ou séquelle de toute gravité, en cas de naissance entre 22 et 25 SA [4]. L'absence de corticothérapie anténatale est associée au décès, alors que son administration est plus fréquente en cas d'échographie cérébrale normale dans l'étude EPICure 1 [28]. Néanmoins, toutes ces données observationnelles chez les nouveau-nés < 26 semaines n'apportent pas la preuve formelle de l'efficacité pharmacologique de la molécule. La corticothérapie anténatale, en effet, traduit souvent à un terme aussi précoce la détermination de l'équipe soignante à apporter des soins curatifs à l'enfant. De plus, aucune analyse en sous-groupe de termes n'est disponible dans le cadre de la méta-analyse portant sur les cures multiples de CAN [37].

III.3. Autres soins

Le transfert *in utero* et la CAN ne résument pas l'ensemble des stratégies obstétricales aux limites de la viabilité. Quelques sociétés savantes ont émis des recommandations sur l'emploi de la tocolyse, de l'antibiothérapie en cas de rupture prématurée des membranes, de l'antibiothérapie per-partum contre le streptocoque B, du sulfate de magnésium pour la neuro-protection fœtale et sur la réalisation du cerclage en urgence. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de justifier le recours à la césarienne électorale pour améliorer le pronostic vital ou fonctionnel [1, 2].

IV. RENCONTRE DES FAMILLES PAR L'ÉQUIPE PÉRINATALE

Cette rencontre doit être préparée par les équipes obstétrico-pédiatriques, si possible des professionnels expérimentés, de manière à pouvoir formuler une proposition partagée.

Si la naissance intervient en zone d'incertitude, une discussion loyale avec les parents est incontournable pour intégrer leurs souhaits, s'ils le souhaitent, à la décision. Les éléments à porter à leur appréciation comportent les données institutionnelles, régionales et nationales, en s'efforçant d'apporter une information ouverte mais prudente, compréhensible et adaptée à leurs besoins. Dans le cadre d'une communication honnête et empathique, les approximations quant aux prédictions individuelles doivent être abordées et les risques de mortalité ou de handicap alternés avec les chances de survie sans séquelle. La répétition des rencontres est parfois nécessaire, quand le délai le permet, permettant de mûrir les informations et de revenir sur des éléments incompris ou qui ne paraissent pas intégrés. Il est nécessaire que les échanges se concrétisent par une planification des soins, envisageant a priori la nature des traitements proposés et d'anticiper les réponses prévisibles du futur enfant. Ce plan n'est pas irrévocable et pourra être révisé selon l'évolution clinique.

CONCLUSION

Le questionnement des limites de la viabilité est inhérent à la pratique de la médecine périnatale, imposant de construire et renouveler un consensus moral entre renoncement et acharnement déraisonnable. Les recommandations sont variables selon les pays, mais ce sont surtout les données locorégionales qui aident les professionnels à formuler des propositions cohérentes et crédibles auprès des familles. Les pratiques autour de l'extrême prématurité bénéficieraient d'une meilleure documentation sur le statut de l'enfant, les modalités de prise de décision et notamment la place offerte aux parents, la progression des prises en charge individualisées de l'enfant et de sa famille et la pratique des soins palliatifs. Ces éléments devraient faire prochainement l'objet d'une analyse spécifique par le groupe de travail « éthique » du projet EPIPAGE 2.

Bibliographie

- [1] Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchère JC, Hösl I, Irion O *et al.* Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13280.
- [2] Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:406-17.
- [3] Fanaroff JM, Hascoët JM, Hansen TW, Levene M, Norman M, Papageorgiou A *et al.* The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability: an international perspective. *Acta Paediatr* 2014;103:701-8.
- [4] Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive Care for Extreme Prematurity - Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
- [5] Arnold C, Tyson JE. Outcomes following periviable birth. *Semin Perinatol* 2014;38:2-11.
- [6] Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.
- [7] De Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ; NeoNed Study Group; LNF Study Group. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One* 2012;7:e41302.
- [8] EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K *et al.* One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225-33.
- [9] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- [10] Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010;156:49-53 e1.
- [11] Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T *et al.* Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009;123:445-50.
- [12] Ancel PY. Survival of very preterm children born in 2011: first results of the EPIPAGE 2 cohort study and comparison to 1997. *E-PAS* 2013:30505.7.
- [13] Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C *et al.* Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
- [14] Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:329-38.
- [15] Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
- [16] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- [17] Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O *et al.* Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005;116:1391-400.
- [18] Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167:967-74.

- [19] Diekema DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theor Med Bioeth* 2004; 25:243-64.
- [20] Keogh J, Sinn J, Hollebhone K, Bajuk B, Fischer W, Lui K; Consensus Workshop Organising Committee. Delivery in the 'grey zone': collaborative approach to extremely preterm birth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:273-8.
- [21] Loi n° 2005-370; 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. *Journal Officiel* 23 avril 2005. <http://www.legifrance.gouv.fr>.
- [22] Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L *et al.* Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone. *Arch Pediatr* 2010;17:518-26.
- [23] Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L *et al.* Very premature births: Dilemmas and management. Second part: Ethical aspects and recommendations. *Arch Pediatr* 2010;17:527-39.
- [24] Montoya F. Le pédiatre avant la naissance. Place des émotions dans les pratiques autour de la naissance : quelles évaluations ? *Cahiers de l'AFREE* 2003;17:117-24.
- [25] Doyle LW. Evaluation of neonatal intensive care for extremely-low-birth-weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11: 139-45.
- [26] Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. *Pediatrics* 2012;130:270-8.
- [27] Saigal S, Rosenbaum P, Hattersley B, Milner R. Decreased disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1.000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980. *J Pediatr* 1989;114:839-46.
- [28] Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
- [29] Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL *et al.* Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345:e7961.
- [30] EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99:978-92.
- [31] Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F443-7.
- [32] Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:322-35.
- [33] Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- [34] Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:678-91.
- [35] Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA *et al.* Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306:2348-58.
- [36] Mori R, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159(1):110-114.e1.
- [37] Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:719-27.