

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

Deuxième partie  
**Obstétrique / périnatalité**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

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

P. BOULOT \*, L. BEGUE, G. BURLET, M. BADR, O. PIDOUX,  
G. CAMBONIE  
(Montpellier)

## Résumé

*La prise en charge des enfants qui naissent entre 22 et 26 SA - période qui définit l'extrême prématurité - et plus particulièrement ceux qui naissent entre 22 et 24 SA pose des problèmes éthiques majeurs en raison de la survie d'enfants handicapés. Si les taux de survie ont augmenté depuis les années 1995 (enquêtes EPIPAGE 1 et 2 et études EPICure 1995 et 2006), les taux de séquelles des enfants n'ont pas diminué malgré les transferts in utero, la corticothérapie et le surfactant artificiel.*

*La littérature montre que les taux de transfert in utero (TIU) augmentent à partir de 22 SA pour atteindre des taux très élevés à partir de 24 SA. Les transferts avant 24 SA peuvent témoigner des difficultés des équipes à établir un pronostic périnatal précis, une évaluation difficile du degré de sévérité de la menace d'accouchement prématuré et de l'imminence de l'accouchement, mais aussi des difficultés à dispenser sur place des soins palliatifs que pourrait assumer un niveau III. Les recommandations de la HAS (Haute Autorité de santé) parues en 2012 sur les TIU insistent sur une information claire des parents (au mieux en dehors de l'urgence) quant aux complications de l'extrême*

Hôpital Arnaud de Villeneuve - Département de médecine materno-fœtale - 371 avenue du Doyen Giraud - 34591 Montpellier cedex 5

\* Correspondance : p-boulot@chu-montpellier.fr

*prématurité, information rendue la plus pertinente par une concertation obstétrico-pédiatrique entre équipes demandeuses et receveuses.*

*La corticothérapie anténatale (CAN) est d'année en année de plus en plus utilisée à partir de 24 SA pour atteindre des taux proches de 90 % à 26 SA. Elle l'est aussi de façon non négligeable avant 24 SA, et ce dès 22 SA dans de nombreux pays. La plupart des études comparatives montrent une réduction du risque de mortalité néonatale et du risque neurologique en faveur de la CAN avant 26 SA et même avant 24 SA, avec un effet moins important voire absent sur la détresse respiratoire et la dysplasie bronchopulmonaire. Cependant, les données d'une méta-analyse récente sur la CAN avant 26 SA montrant l'absence d'effet, tant sur la survie des enfants que sur le risque d'anomalies neuro-développementales, doit tempérer les résultats quelque peu favorables publiés auparavant. En effet, la prescription de la CAN entre 22 et 24 SA peut traduire, jointe au TIU, à une tocolyse et à une réanimation hautement spécialisée, la volonté de donner des soins les plus adaptés à l'enfant plus qu'un effet propre protecteur de la CAN elle-même. De plus, la question de la répétition des cures en cas d'accouchement non immédiat et au-delà de 7 jours n'est pas résolue et fait débat en raison des risques potentiels des stéroïdes sur la croissance fœtale. Aussi, la prudence est nécessaire pour proposer des corticoïdes avant 24 SA et cette prescription ne doit pas être systématique mais intégrer, si elle est faite à partir de 23 SA, des facteurs de bon ou mauvais pronostic à ces âges-là, tels que le sexe fœtal, un retard de croissance associé, le caractère unique ou multiple de la grossesse, le poids fœtal et l'association à une chorio-amnionite.*

*Mots clés : transfert in utero, extrême prématurité, corticothérapie prénatale, 22-26 SA, menace d'accouchement prématuré sévère, EPIPAGE 2, mortalité néonatale*

**Abréviations** : CAN : corticothérapie anténatale ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; BDP : bronchodysplasie pulmonaire ; TIU : transfert *in utero* ; SA : semaines d'aménorrhée ; MAP : menace d'accouchement prématuré ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

La prématurité dans notre pays augmente, passant de 5,9 % en 1995 à 7,4 % en 2010. L'extrême prématurité qui s'entend pour les naissances de 22 SA à 26<sup>+6</sup> SA représente 2,1/1 000 naissances (EPIPAGE 2) à 3,3/1 000 (*EXPRESS group*) [1, 2]. Ainsi, pour EPICure [3], le nombre d'enfants pris en charge entre 22 et 25 SA a augmenté de 44 % entre 1995 et 2006. En effet, la limite de prise en charge des enfants s'abaisse constamment, bien qu'elle ne soit pas la même dans tous les pays de haut niveau socio-économique [3-7]. Les accouchements entre 22 et 26 SA sont le résultat de causes diverses, prématurité spontanée sur béance cervico-isthmique ou chorio-amnionite, prématurité induite par pathologie vasculaire placentaire (prééclampsie), grossesses multiples, ou pour sauvetage maternel (Hellp syndrome) [8].

Transférer en cas d'extrême prématurité suppose que l'on fait le choix de confier à une équipe obstétrico-pédiatrique d'une maternité de niveau III une grossesse pour donner au futur enfant le plus de chances de survie et surtout de survie sans séquelles. Ne pas transférer correspond essentiellement à deux situations. Le plus souvent, un choix clair pour les équipes médicales et/ou les parents de ne faire que des soins d'accompagnement ou palliatifs et assumer un décès de l'enfant : ceci est particulièrement vrai dans notre pays avant 24 SA. La deuxième possibilité est le résultat d'un accouchement trop rapide pour que le transfert ait lieu.

Les chiffres des enquêtes françaises EPIPAGE I [9] et EPIPAGE 2 [1] nous permettent de mesurer les taux de survie des grands prématurés des tranches 24, 25, 26 et 27 et 28 SA dès la naissance et l'évaluation à court et moyen terme (8 ans de nos pratiques de prise en charge d'enfants très prématurés en 1997 dans neuf régions françaises) [9]. Nous disposons aussi des premiers taux de survie des enfants prématurés et/ou avec RCIU nés avant 27 SA en 2011, date de l'enquête EPIPAGE 2 conduite dans 25 régions de France. Les modalités de prise en charge de l'extrême prématurité découlent désormais en grande partie de ces données dont nous ne pouvons plus faire abstraction. Enfin, d'autres enquêtes selon des designs assez similaires dans d'autres pays sont disponibles pour alimenter notre réflexion sur nos pratiques.

Toute maternité I, II et III devrait connaître les taux de survie et des taux de séquelles des grands prématurés issus non seulement des données nationales (ex. EPIPAGE 1 et 2) mais aussi de son réseau périnatal régional. Toute maternité devrait avoir réfléchi à l'avance à

ces situations d'extrême prématurité de façon multidisciplinaire entre obstétriciens, pédiatres et anesthésistes-réanimateurs, et avoir élaboré des référentiels validés connus, partagés et appliqués par ceux qui prennent des gardes obstétricales si possible non différents de ceux de son réseau périnatal. Cette réflexion préalable permettra, même en urgence, de pondérer les éléments clefs du pronostic de l'extrême prématurité que sont l'âge gestationnel, le caractère simple ou gémellaire de la grossesse, la coexistence d'une chorio-amnionite, d'un retard de croissance, le sexe de l'enfant, le statut *inborn* ou *outborn*, le caractère complet de la corticothérapie prénatale, l'avis parental, et d'éviter aussi des discordances d'avis entre professionnels.

Nous débiterons cet article par le rappel sur les taux de survie des enfants nés entre 24 et 26 SA dans notre pays et dans ceux des autres pays aux niveaux de soins similaires mais à pratiques périnatales différentes car elles conditionnent les indications de transfert.

## I. QUELLES DONNÉES PÉRINATALES ENTRE 22 ET 26 SA ?

Dans l'enquête EPIPAGE 2, parmi les 2 205 enfants nés entre 22 et 26 SA, 48 % (1 054) sont nés vivants. Les taux de survie à 22 et 23 SA étaient respectivement de 0 et 1 % pour atteindre 31 % à 24 SA, puis 59 % à 25 SA, et enfin 75 % à 26 SA. Le taux de survie sur l'ensemble des enfants nés avant 27 SA est de 52 %. L'absence de survie avant 24 SA est le reflet des recommandations sur la non-prise en charge active à ces âges gestationnels dans notre pays de ces enfants entre 22 et 23 SA et la pratique de soins uniquement palliatifs [1]. Pour EPIPAGE 1 [9], les taux de séquelles à 5 ans des enfants nés entre 24-28 SA étaient les suivants : 8 % avaient un déficit sévère (infirmité motrice ne permettant pas la marche,  $QI < 55$ , déficit visuel ou auditif sévère), 14 % avaient un déficit modéré (marche avec aide,  $QI$  entre 55 et 69), 26 % avaient un déficit mineur (infirmité motrice mais marche possible sans aide,  $QI$  entre 70 et 84), 52 % n'avaient aucun déficit. Fait capital, dans notre pays entre respectivement EPIPAGE 1 et 2, il n'y a pas eu de modification des taux de survie globale et sans morbidité pour les naissances entre 22- 24 SA (15 % *versus* 17 %) et une amélioration périnatale pour les naissances entre 25 et 26 SA (53 % *versus* 69 %) et celles entre 27-28 SA (75 % *versus* 86 %). On note entre les deux études un recours significativement plus important à la CAN (20 % de plus à 25 SA, 30 % de plus à 26 SA), du recours à la

césarienne (10 % de plus à 24 et 25 SA, près de 20 % de plus à 26 SA) et du surfactant (près de 100 % de 23 à 27 SA pour EPIPAGE 2 *versus* 83 % à 23-24 SA et 78 % à 25-26 SA).

Dans l'étude EPICure, 24 % des survivants à l'âge de 30 mois avaient des séquelles sévères (infirmité motrice cérébrale empêchant la marche,  $QI < - 3$  DS, surdité profonde ou cécité) [3, 10]. Une évaluation à 6 ans montrait que les déficiences cognitives étaient présentes chez 21 % des enfants comparées à 1 % des enfants témoins et ce taux atteignait 41 % par rapport aux enfants scolarisés de même âge. Les taux d'incapacité sévère, modérée, et légère étaient respectivement de 22 %, 24 % et 34 %. L'infirmité motrice cérébrale atteignait 12 % et parmi les enfants avec un handicap à 30 mois, 86 % présentaient toujours à 6 ans de vie un handicap modéré à sévère. Pour les deux cohortes EPICure comportant les naissances entre 22 et 25 SA sur deux périodes 1995 et 2006, le même constat que pour EPIPAGE 1 et 2 est effectué : si les taux de survie des enfants ont augmenté à chaque semaine de gestation à partir de 24 SA, ils n'ont pas significativement augmenté pour les naissances  $< 24$  SA alors que la proportion d'enfants affectés par une morbidité néonatale majeure était inchangée.

Les données du NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) [5], sur 9 575 enfants de 22 à 28 SA et de poids entre 401 à 1 500 g nés entre 2003 et 2007, indiquent que les taux de survie sont de 6 % à 22 SA, 26 % à 23 SA, 55 % à 24 SA, 72 % à 25 SA et enfin 84 % à 26 SA. Les survivants sans morbidité représentent respectivement pour ces âges gestationnels 0 %, 8 %, 9 %, 20 % et 34 %.

Doyle *et al.* [4], dans une étude comparative de cohorte entre 1997 et 2005, ne retrouvent ni une amélioration des taux de survie à 2 ans ni une amélioration des taux de survie ajustés sur la qualité au sein des extrêmes prématurés entre 1997 (55,1 %) et 2005 (53,4 %), mais des taux de retard mental sévère et de handicap sévère significativement diminués.

Ainsi, les données de grandes cohortes au suivi prolongé montrent que malgré la diminution de la mortalité des enfants dans la période 22-26 SA et plus particulièrement 24-26 SA, les taux de morbidité ne se sont pas améliorés et ce malgré l'augmentation de la corticothérapie prénatale, du TIU, du surfactant artificiel, de l'antibiothérapie et du recours plus fréquent à la césarienne.

Cependant, certaines études mettent en avant des attitudes « agressives » dans le but d'améliorer la prise en charge avant 26 SA. Les données de l'*EXPRESS Group* 2009 étudiant 707 enfants nés avant 27 SA en Suède font état d'un taux élevé de survie à un an de 70 %,

variant de 9,8 % à 22 SA, 53 % à 23 SA, 67 % à 24 SA, 82 % à 25 SA et 85 % à 26 SA. Pour les auteurs, ces taux de survie élevés pourraient s'expliquer par une prise en charge optimisée par une naissance en niveau III, la CAN, les tocolytiques, la présence d'un réanimateur pédiatre à la naissance, une intubation à la naissance, l'usage fréquent du surfactant, et dès 24 SA, la pratique d'une césarienne une fois sur deux. Quarante-sept pour cent des enfants à un an survivaient sans complication sévère [2, 6]. Ces éléments sont également retrouvés pour expliquer les chiffres de survie encore plus élevés avant 24 SA rapportés par Kyler *et al.* [11] (cf. infra).

## II. QUAND TRANSFÉRER ?

L'enquête EPIPAGE 2 nous renseigne sur le lieu de naissance des enfants vivants très prématurés et donc sur les TIU en 2011 en France. Soixante-dix-neuf pour cent de l'ensemble des enfants de 22-26 SA sont nés dans une maternité de type III et 85 % des enfants de 27-31 SA. Parmi les mères ayant accouché d'au moins un enfant vivant, le taux d'accouchement en maternité III variait avec l'âge gestationnel : 41 % à 22 SA, 80 % à 24 SA, 87 % à 26 SA [12]. Il existe cependant une disparité régionale, de 49 % à 96 % pour le groupe de 22-26 SA et de 62 % à 100 % pour le groupe 27-31 SA pouvant s'expliquer par des différences de recommandations régionales pour les âges gestationnels les plus précoces. Les TIU avant 24 SA ne sont donc pas une exception. En France, la limite basse acceptée pour la majorité des centres pour la prise en charge est 24 SA, et nombre de réseaux, dans leurs protocoles, stipulent que les transferts avant 24 SA ne peuvent l'être qu'au cas par cas.

Pour EPICure 2006 [3], malgré des recommandations nationales de 2003 pour les TIU, 42 % des enfants avant 26 SA sont nés en dehors d'un niveau III et la proportion d'enfants transférés dans les 24 h a significativement augmenté par rapport aux données d'EPICure 1995 [10], mais ce sans effet adverse lié au transfert postnatal, peut-être en raison de conditions de transferts améliorées et d'équipes plus entraînées.

L'*EXPRESS Group* [6] rapporte une réduction significative du risque de mortalité périnatale en cas de naissance en niveau III (OR : 0,49 ; 95 % IC ; 0,32-0,75), ce qui était noté pour 4 naissances sur 5 de l'étude. Ce même groupe rapportait que la mortalité des enfants était doublée (44 %) quand les enfants naissaient en centre I ou II plutôt

qu'en centre III (26 %). Cependant, dans une analyse multivariée, le bénéfice « inborn » n'apparaissait plus, reflétant le bénéfice probable d'autres interventions périnatales sur ces enfants pour la survie de ces enfants. Si dans EPICure 2006 [3] les effets adverses d'un transfert postnatal de 42 % des enfants de moins de 26 SA ne sont également pas mis en évidence, c'est, comme le suggèrent les auteurs, l'effet d'un meilleur entraînement des équipes et des conditions de transport ayant progressé techniquement. Le transfert postnatal reste en cas d'extrême prématurité à 24 SA une alternative possible et ne pourrait justifier, si le TIU n'a pu se réaliser, la non-prise en charge de l'enfant, cela sous réserve d'équipes sur place entraînées et de transferts postnatals techniquement performants.

Nous disposons de recommandations de la HAS de 2012 sur les transferts périnatales, avec un volet détaillé sur les TIU dans le cadre de l'extrême prématurité [13]. Les points essentiels de ces recommandations sont les suivants :

- s'assurer de la précision du terme de la grossesse ;
- réserver les transferts aux MAP qui paraissent sévères : « certains réseaux ont développé des nomogrammes en population régionale pour permettre de distinguer les patientes à plus haut risque de prématurité et devant être transférées vers une maternité de type adapté au terme et au poids du fœtus. Leur efficacité en dehors de la population d'étude est à évaluer » ;
- établir une concertation obstétrico-pédiatrique : « la décision de transfert doit se faire après concertation entre les différents intervenants (obstétriciens et pédiatres des établissements demandeurs et receveurs). La décision doit tenir compte des spécificités de chaque réseau de périnatalité et des plateaux techniques à disposition, ainsi que de la disponibilité des lits dans les établissements » ;
- toujours réévaluer avant transfert : « une réévaluation cervicale par l'équipe obstétricale est indispensable juste avant le départ de la patiente » ;
- de plus, la HAS recommande que les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert « soient informés de l'état clinique maternel et fœtal (communication par téléphone et données disponibles sur papier) et transmettent l'information aux professionnels impliqués (pédiatres, néonatalogistes, médecins urgentistes, obstétriciens) ». Beaucoup de réseaux de périnatalité en France se sont dotés de centres ou cellules de régulation périnatale situés au sein des maternités de niveau III ou en lien étroit avec les SAMU. C'est par ces cellules que s'instaure un



dialogue à 3 (cellule, demandeur, receveur) pour évaluer au mieux la pertinence, l'urgence du transfert et ses modalités. Une fois le transfert accepté, il appartient au transporteur de déterminer, après les informations obstétricales recueillies (parité, dilatation avancée ou pas, situation maternelle), le type de transfert le plus adapté (rapidité, degré de médicalisation...);

- transférer avec tocolyse : elle est recommandée pendant le transfert par la HAS [13]. Si toutes les tocolyses ont une efficacité similaire, l'atosiban est un tocolytique fréquemment utilisé par de nombreux réseaux de périnatalité durant les transferts car sans risque de surdosage.

Certains transferts avant 24 SA le sont parce que la dispensation au sein de l'établissement demandeur de soins palliatifs avant 24 SA à ces nouveau-nés n'est pas toujours possible en l'absence d'une formation spécifique. Pour limiter ces transferts, beaucoup de réseaux de périnatalité ont développé des référentiels de prise en charge des naissances entre 22 et 24 SA afin que les soins palliatifs puissent être donnés avec compétence, humanité et dignité à l'enfant, sans obliger à un TIU.

D'autres transferts à 23 SA se feront sur demande des parents dans le cas de grossesses au contexte particulier (grossesse post-FIV, post don d'ovocytes...) et à des termes de 23 SA<sup>+ 4-5j</sup>, par ex. Il importe que les parents soient bien informés, que leurs demandes soient clairement exprimées (sous réserve des situations d'urgence) et que toutes les discussions soient retranscrites dans le dossier médical. De plus, des explications sur le degré d'engagement des équipes obstétrico-pédiatriques de la maternité III receveuse vis-à-vis de la prise en charge de la grossesse ou du nouveau-né devront être données avant le transfert puis à l'arrivée de la patiente selon l'âge gestationnel, le contexte (pathologie maternelle aiguë, chorio-amnionite...). Transférer ne signifie donc pas tout mettre en œuvre et la liberté de l'équipe du niveau III doit être totale par rapport à l'évaluation initiale et éventuellement secondaire du cas.

### III. QUAND FAIRE LES CORTICOÏDES ?

Le corticoïde retenu par toutes les études, quel que soit l'âge gestationnel, est la seule bétaméthasone. On sait depuis longtemps que ce corticoïde est efficace pour les tranches d'âge gestationnel entre 26 SA à 34 + 6 J, même lorsqu'il est administré 24 heures avant la

naissance [14, 15]. Cependant, l'administration avant 26 SA et particulièrement avant 24 SA de ces périodes reste toujours débattue.

L'étude MOSAIC [16] rapportait la fréquence d'utilisation de la CAN dans 10 régions de 9 pays européens en 2003. Pour la tranche 22-23 SA, les taux de CAN variaient de 3 % à 33 % avec une moyenne de 21,5 % ; pour la tranche 24-25 SA, les taux de CAN variaient de 18 % à 68 % avec une moyenne de 59 %, enfin, pour la période 26-27 SA, les mêmes taux varient de 95 % à 60 % et avec une moyenne de 82 %. La variabilité la plus importante était observée dans les tranches 24-25 SA. Pour l'enquête internationale de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) en 2014 [17] effectuée dans 29 pays, l'usage de la corticothérapie est très variable et était effectué dans 19 % des cas de naissance entre 22 et 25 SA. Bien plus, cette enquête montrait un « sur-usage » de la CAN avant 26 SA au détriment d'une administration dans les tranches d'âges les plus étudiées par les essais thérapeutiques ou validées par les méta-analyses [18]. Cette enquête incluait cependant des pays de niveau de développement très différents.

L'enquête EPIPAGE 1 montrait que la CAN était associée, pour les enfants nés entre 24 et 27 SA et à 5 ans, à une réduction significative du risque de mortalité et à une tendance à un plus faible risque de leucomalacie, mais sans impact sur le devenir à 5 ans. L'enquête EPIPAGE 2 nous renseigne sur le taux de CAN des enfants avant 27 SA. Les taux étaient respectivement de 2 %, 12 %, 57 %, 75 % et 81 % à 22 SA, 23 SA, 24 SA, 25 SA et 26 SA. Pour EPICure 2006 [3], 76 % des enfants avaient eu une CAN dont 14 % à 22 SA, 58 % à 23 SA, 84 % à 24 SA, 88 % à 25 et 86 % à 26 SA. Quarante-six pour cent recevaient une cure complète, et ce taux atteignait 55 % des enfants admis en réanimation entre 24 et 26 SA. Les taux de CAN rapportés par le NICHD étaient quasiment similaires (13 % à 22 SA, 53 % à 23 SA, 85 % à 24 SA, 86 % à 25 et 86 % à 26 SA) [5].

### ***En faveur d'un effet bénéfique***

Pour l'*EXPRESS Group* [2, 6], la corticothérapie anténatale représentait un facteur protecteur du risque de mortalité périnatale (OR 0,44 ; 95 % CI (0,32-0,71)). L'impact sur le développement neurologique d'une exposition à une cure complète ou incomplète ou d'une absence d'administration avant 28 SA a été évaluée par Chawla *et al.* [19], avec un recul de 3 ans sur 134 enfants dans une étude rétrospective. Les taux de mortalité et d'HIV sévère étaient significativement plus faibles seulement dans le groupe CAN complète. Les données du NICHD *Neonatal Network* [20] évaluant la morbidité et la

mortalité néonatale de 4 924 enfants nés entre 22 et 25 SA (de 1993 à 2008) montrent une réduction significative de la mortalité et des anomalies neuro-développementales à 18-22 mois de vie des enfants exposés à la CAN (ainsi, pour les enfants à 23 SA, l'OR était de 0,58, de 0,62 à 24 SA, de 0,61 à 25 SA), une réduction des HIV (OR 0,67 ; 95 % IC (0,57-0,79)) mais sans effet sur la dysplasie broncho-pulmonaire (OR 1,43 ; 95 % IC (1,23-1,67)). Pour Mori *et al.* [7], la CAN avant 26 SA réduit significativement la mortalité des enfants nés entre 22-23 SA (OR 0,72 ; 95 % CI (0,53-0,97)), celle des enfants nés entre 24-25 SA et celle des enfants nés entre 26-27 SA, mais sans effet sur les HIV sévères avant 24 SA, ni sur la détresse respiratoire ou la dysplasie broncho-pulmonaire. L'effet bénéfique de la CAN a été rapporté par Kyser *et al.* [11] (2012) à partir d'une étude rétrospective sur 237 enfants *inborn* nés entre 2000 et 2009 entre 22 et 25 SA. Ces soins étaient qualifiés « d'attitude agressive » en comportant la CAN avant 24 SA, les tocolytiques jusqu'à une cure complète de corticoïdes, une césarienne en cas d'altération du bien-être foetal. Les taux de survie étaient de 33 % à 22 SA, 58 % à 23 SA, 87 % à 24 et 85 % à 25 SA, chiffres plus élevés que ceux théoriquement attendus. La CAN était la variable la plus associée à la survie avec un OR de 5,27 sur la survie (OR 5,27 ; CI (1,26-22,08)) par rapport au sexe féminin (OR 3,21), à l'âge gestationnel (OR 1,89), à l'année de naissance (OR 1,17). Les anomalies neuro-développementales atteignaient 100 % à 22 SA, 50 % à 23 SA, 33 % à 24 SA et 30 % à 25 SA. L'analyse comparative de six cohortes d'enfants nés avant 26 SA [3, 7, 20-23], CAN *versus* non CAN [18], rapporte une réduction d'environ 40 % du risque de mort néonatale et pour 3 d'entre elles [3, 7, 20], une réduction du risque d'hémorragie intra-ventriculaire.

### ***Le doute sur un effet bénéfique***

Très récemment, Onland *et al.* dans une revue de 9 essais contrôlés sur la CAN avant 26 SA ne retrouvaient pas de réduction significative de la morbidité et mortalité néonatale, du risque respiratoire, des HIV de tous grades et de la BDP dans le groupe CAN *versus* non CAN. Cette absence d'effet avant 26 SA pourrait être liée à l'arrêt du développement des bronchioles terminales entraînant moins de lobules [24].

### ***La répétition des cures***

L'administration à des âges gestationnels très précoces soulève la question de la répétition du nombre de cures si l'accouchement ne s'est pas produit dans les 7 jours alors que la menace de naissance devient

plus importante. Or, une répétition du nombre de cures a été rapportée comme pouvant comporter des risques sur la croissance cérébrale et somatique du fœtus [15]. Deux modalités de répétition des cures existent : la répétition des cures à un rythme variable (hebdomadaire ou tous les 15 jours, pleines doses ou demi-doses) et celui d'une seule deuxième cure (*rescue cure*) si l'accouchement survient au-delà du bénéfice escompté de la première cure [25].

On sait, d'après la méta-analyse de Crowther en 2011 incluant 10 essais [26], qu'il existe un bénéfice néonatal immédiat des cures répétées en termes de réduction des risques de SDR, de morbidité et mortalité, un moindre recours à la ventilation mécanique à l'oxygène, au surfactant et au traitement par drogues inotropes. Le suivi dans la petite enfance ne montre pas de différence dans les examens biométriques, somatiques, neurologiques, et sensoriels, ainsi qu'aux tests cognitifs et comportementaux. La conclusion de cette méta-analyse est de proposer une répétition des cures quand la maturation a été effectuée depuis plus de 7 jours et que persiste un risque d'accouchement prématuré. Cependant, la prudence sur le long terme est nécessaire par manque de données et de suivi.

Une autre méta-analyse de Peltoniemi [27] compare l'effet des cures répétées à celui d'une cure de sauvetage : le bénéfice de la « *rescue cure* » est exclusivement respiratoire, mais sans l'effet délétère observé dans le cas de cures répétées sur la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien fœtal.

Un modèle récemment publié indique que le bénéfice des cures répétées dépasse ces risques avant 29 SA et que le maximum de la balance se situe à la 26<sup>e</sup> SA mais n'est cependant pas négligeable à partir de 24 SA [28].

La prudence voudrait que l'on limite les cures répétées systématiques et de ne recourir plutôt qu'aux « *rescue cures* » quand un risque d'accouchement dans un délai de 24 h est très vraisemblable au-delà du délai bénéfique de la cure unique. Il importe aussi de disposer d'une évaluation de l'imminence du risque d'accouchement au moment du transfert et de ne pas opter pour une prescription systématique de la CAN, parfois inutile alors qu'une proportion non négligeable de TIU n'est pas suivie d'accouchement. Or, la prédiction de l'accouchement prématuré est bien incertaine et repose sur un faisceau d'arguments bien imparfait, incluant les antécédents maternels de prématurité antérieure, des signes de chorio-amnionite, un col très modifié, un test à la fibronectine positif, une PDE bombante dans le vagin...

#### IV. D'AUTRES FACTEURS

De la conviction des obstétriciens et des néonatalogistes dépend la qualité de la réanimation et de la prise en charge. À des âges extrêmes, l'indication de la CAN traduit la volonté de tout mettre en œuvre pour améliorer une situation précaire, et l'amélioration rapportée dans les cas de CAN avant 26 SA peut être aussi le résultat d'un ensemble de mesures qui lui sont associées (TIU, antibiothérapie). Cette conviction sur les soins doit être partagée. L'existence d'un désaccord entre obstétriciens et néonatalogistes sur un « proactive management » incluant au moins une dose de corticoïde et/ou la pratique d'une césarienne quant à la prise en charge des enfants avant 26 SA aboutit à un risque 2,4 fois plus élevé pour l'enfant de mourir le premier jour [29]. Dans cette même étude, les désaccords étaient plus fréquents (44 %) entre 23 et 24 SA, étaient doublés en cas de mère de moins de 20 ans et face à la présence d'une chorio-amnionite.

Un autre point important à considérer est que les obstétriciens et les sages-femmes minorent fréquemment les chances de survie et de survie sans séquelles par rapport aux pédiatres ; l'implication pratique de cette constatation est qu'avant une prise en charge d'une MAP sévère à des âges extrêmes, une concertation obstétrico-pédiatrique devrait être réalisée, sinon physiquement ou au moins par des conversations téléphoniques, si le temps et l'organisation des soins le permettent [30]. La mise à disposition d'un site internet permettant de calculer les taux de survie et de survie sans séquelles selon l'âge gestationnel, le sexe, la corticothérapie ou non, le caractère unique ou multiple de la grossesse peut apporter une précision supplémentaire utile dans le processus de décision d'un TIU [23, 31].

#### CONCLUSION

Des recommandations nationales existent et des politiques de transferts sont mises en place dans les réseaux régionaux de périnatalité. La prise en considération des chiffres des enquêtes EPIPAGE 1 et 2 et celles d'autres pays montrent que les survies des enfants nés entre 24 et 26 SA sont importantes et justifient, à partir de 24 SA, un transfert couplé à la corticothérapie vers des maternités de type III afin que toutes les compétences techniques de réanimation complexe

soient données au futur enfant. Ceci ne préjuge pas de l'avenir immédiat et des possibilités de non-poursuite des soins si les conditions pour l'enfant se révèlent sombres. Dans tous les cas, une information permanente adaptée à des parents souvent sidérés et subissant les événements est nécessaire et sera donnée avant ou après le transfert, au mieux par un néonatalogiste, le plus à même des chances de survie de ces nouveau-nés. L'efficacité de la CAN est non discutable au-delà de 26 SA et paraît utile dès 24 SA. Des données de cohortes montrent qu'elle pourrait être efficace à partir de 23 SA au moins sur la survie néonatale à défaut de l'être sur les HIV et le risque respiratoire. Des « rescue cures » au-delà de 7 jours sont également possibles sans effet délétère sur le court terme. Son utilisation à partir de 24 SA est quasiment généralisée en France dans nos réseaux de périnatalité. Cependant, le manque de recul à long terme, particulièrement si des cures répétées sont effectuées, font que son administration avant 24 SA doit être évaluée au cas par cas

Concernant les naissances avant 24 SA, les grandes études de cohortes montrent que la survie des enfants nés dans cette tranche d'âge n'a pas progressé et qu'en dépit des progrès organisationnels et techniques (TIU, CAN, surfactant artificiel), les taux de morbidité sont stables, atteignant un plateau. Aussi, la plus grande prudence est à envisager avant d'accepter un TIU avant 24 SA et d'entreprendre des soins de réanimation. Une discussion pluridisciplinaire au cas par cas, intégrant, si l'urgence le permet, l'avis éclairé des parents est indispensable compte tenu de la grande incertitude neurologique qui pèse sur ces enfants.

La CAN et le TIU ne sont que deux composantes d'un ensemble plus important de soins, incluant l'antibiothérapie en cas de chorio-amnionite, la tocolyse pour le transfert, le sulfate de magnésie, la présence d'un réanimateur pédiatrique à la naissance permettant des gestes précis, adaptés et juger de la pertinence de leur réalisation, le surfactant. Quand à la pratique de la césarienne, nous ne disposons pas de données pour plaider en sa faveur de façon systématique.

La faible fréquence de l'extrême prématurité rend difficile l'apprentissage de gestes précis et coordonnés entre plusieurs intervenants qui n'ont pas tous des compétences en néonatalogie au sein des maternités de type I ou IIa. C'est dire la place des techniques d'apprentissage de tels gestes par simulation car il y aura toujours des transferts initialement prévus qui se révéleront impossibles à réaliser (dilatation trop rapide, anomalies du tracé, hémorragie, pathologie maternelle trop sévère) ou retardés au sein du réseau (manque de places...).

## Bibliographie

- [1] Ancel PY, Martin-Marchand L et le groupe EPIPAGE 2. Prématurité : survie, morbidité et évolution entre 1997 et 2011. 43<sup>es</sup> journées de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer Ed 2013:4-11.
- [2] EXPRESS Group. Incidence and risks factors for neonatal morbidity after perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978-92.
- [3] Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S *et al.* Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:7976.
- [4] Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ *et al.* Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010;156:49-53.
- [5] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- [6] EXPRESS Group, Fellman V, Helleström-Westas L, Norman M *et al.* One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225-33.
- [7] Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-14.
- [8] Langer B, Delorme P, Ancel PY *et al.* Contexte médical des grossesses avant 32 semaines. 43<sup>es</sup> journées de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer Ed 2013:13-25.
- [9] Larroque B, Ancel PY, Marret S *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.
- [10] Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT *et al.* The EPICure study: outcome to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
- [11] Kyser KL, Morriss FH Jr, Bell EF *et al.* Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2012;119:795-800.
- [12] Fresson J, Martin-marchand L, Burguet A *et al.* Lieu de naissance des enfants grands prématurés. 43<sup>es</sup> journées de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer Ed 2013:27-35.
- [13] HAS : femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse : transferts en urgence entre les établissements de santé. HAS 2012.
- [14] Roberts D, Dalziels S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- [15] Cambonie G, Baleine J, Durand S, Rideau Batista-Novais A. La corticothérapie prénatale en 2012. 43<sup>es</sup> journées de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer Ed 2012.
- [16] Kollée LA, Cuttini M, Delmas D *et al.* Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BGOG* 2009;116:1481-1491.
- [17] Vogel JP, Souza JP, Gümezoğlu AM *et al.* Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on maternal and Newborn Health. *Lancet* 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60580-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60580-8).
- [18] Wapner RJ. Antenatal corticosteroids for preivable birth. *Sem Perinat* 2013;37:410-413.
- [19] Chawla S, Bapat R, Pappas A *et al.* Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1542-7.
- [20] Carlo W, Mc Donalds S, Fanaroff *et al.* Association of anatenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *J Am Med Assoc* 2011;306:2348-2358.
- [21] Hayes E, Paul D, Stahl G *et al.* Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:921-926.
- [22] Bader D, Kugelman A, Boyko V *et al.* Risk factors and estimation tool for death among extremely prématuré infants: a national study. *Pediatrics* 2010;125:696-703.
- [23] Tyson JE, Parikh NA, Langer J *et al.*

Intensive care for extrême prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2007; 358:1672-81.

[24] Onland W, de Laat MW, Mol BW *et al.* Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol* 2011;28:33-44.

[25] Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a « rescue cure » of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Mar; 200(3):248.e1-9.

[26] Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;(6):CD003935. doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub3.

[27] Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol* 2011;90:719-27.

[28] Zephyrin L, CHong KN, Wapner RJ *et al.* Gestational age-specific risks *versus* benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Oct;209(4):330 e1-7.

[29] Guinsburg R, Branco de Almeida MF, Dos Santos Rodrigues Sadeck L *et al.* Proactive management of extreme prematurity: disagreement between obstetricians and neonatologists. *J Perinatol* 2012;32:913-9.

[30] Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J *et al.* Comparison of perceived and actual rates of survival and freedom handicap in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:432-9.

[31] [http://www.nichd.nih.gov/about/org/cdbpm/pp/prog\\_epbo/epbo\\_case.cfm](http://www.nichd.nih.gov/about/org/cdbpm/pp/prog_epbo/epbo_case.cfm)