

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII  
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1999*

# Corticothérapie prénatale : aspects pratiques

D. SUBTIL\*, P. TRUFFERT, P. DUFOUR,  
J.-P. LUCOT, X. CODACCIONI, F. PUECH  
(Lille)

Le but de ce chapitre est de faire le point sur les aspects pratiques de l'utilisation des corticoïdes en période anténatale. Les autres aspects du problème — notamment physiologiques et physiopathologiques — seront donc volontairement réduits et trouvés ailleurs (7, 41, 42, 69, 76).

## 1. HISTORIQUE

En 1972, Liggins et Howie (45) montraient l'intérêt des corticoïdes prescrit à la mère en période anténatale, en prévention des complications de la prématurité.

Aujourd'hui encore, cette découverte force l'admiration. Près de 30 années plus tard en effet, après des études complémentaires nombreuses et convergentes, on constate que les deux obstétriciens néo-zélandais — éclairés par leurs travaux de recherche

\* Clinique de Gynécologie-Obstétrique-Néonatalogie,  
Hôpital Jeanne de Flandre – 59037 LILLE CEDEX

antérieurs chez la brebis — avaient d'emblée trouvé le type de produit, la posologie et les modalités d'administration qui sont toujours ceux utilisés aujourd'hui. En outre, ils notaient l'existence d'une efficacité optimale entre 24 heures et 7 jours suivant l'injection, et pour les enfants nés avant 32 SA. Ces constatations commencent seulement d'être remises en cause aujourd'hui.

En effet, les années 2000 seront sans doute celles du réajustement des propositions faites par Liggins et Howie. Car si le bénéfice des corticoïdes est désormais connu et recherché dans tous les services d'obstétrique, on tend à montrer chez l'animal qu'ils pourraient avoir des effets immédiats ou à long terme de signification encore mal connue. Dès lors, des études complémentaires sont en cours qui cherchent d'une part à mieux comprendre la nature et les conséquences de ces effets éventuels, et d'autre part à rechercher la posologie minimale et nécessaire qu'il conviendra dans l'avenir d'administrer aux femmes enceintes à risque.

## 2. EFFICACITÉ DE LA CORTICOTHÉRAPIE ANTÉNATALE

Cette efficacité a été retrouvée par la grande majorité des études randomisées qui ont été réalisées jusqu'ici, parfaitement critiquées et résumées dans la dernière méta-analyse de Crowley (19). Pour chaque critère de jugement étudié, Crowley a calculé un risque relatif ajusté que l'on peut rapporter ainsi de manière simplifiée :

— les corticoïdes diminuent d'environ 36 % **les syndromes de détresse respiratoire néo-nataux** — dont la plupart ont jusqu'ici été appelés « maladie des membranes hyalines » dans notre pays — (intervalle de confiance [28-44 %]). Cette diminution est encore plus nette si on se limite à l'étude des enfants nés avant 34 SA (diminution de 52 % [41-62]). Elle s'accompagne d'une diminution des besoins en oxygène — et en surfactant exogène — du nouveau-né (38, 50) ;

— ils diminuent la **mortalité néo-natale** de 37 % [23-49]. On notera que cette diminution est plus importante dans les études menées avant 1980 (47 %) que dans les études menées plus récemment (20 %), probablement du fait des progrès de la réanimation néo-natale ;

— ils diminuent la fréquence des **hémorragies intraventriculaires du nouveau-né** (43 % [22-59]). On sait que ces hémorragies sont inquiétantes sur le plan neurologique lorsqu'elles sont graves. Une diminution non significative des **problèmes neurologiques à distance** a d'ailleurs été notée en moyenne dans les études qui ont étudié ce point (16, 46, 67).

La diminution des décès et celle des hémorragies intraventriculaires sont sans doute très liées à la moindre fréquence des syndromes de détresse respiratoire. On remarquera en outre que les corticoïdes aboutissent **à la fois** à un plus grand nombre d'enfants vivants et à un plus grand nombre d'enfants vivants en bonne santé, ce qui ne va pas forcément de pair.

De manière corollaire, on aurait pu espérer un bénéfice respiratoire à long terme. Malheureusement, la fréquence de la bronchodysplasie pulmonaire et celle des séquelles pulmonaires à distance ne semblent pas influencées par la corticothérapie anténatale. Enfin, le bénéfice éventuel de la corticothérapie anténatale sur la fréquence des entérocolites ulcéro-nécrosantes néo-natales — auquel on avait cru initialement — semble être remis en question récemment (33, 38, 55, 74). La méta-analyse de Crowley reste en faveur d'un effet positif, mais qui n'atteindrait plus la signification statistique (19).

### 3. EFFETS SECONDAIRES

#### 3.1. Effets néfastes pour le nouveau-né

Lors d'une cure de corticoïdes maternels, on a comparé le niveau de concentration des corticoïdes fœtaux circulants à celui qui est observé physiologiquement en cas de stress néo-natal, par exemple en cas de maladie des membranes hyalines du nouveau-né (7).

Leurs **effets secondaires immédiats** concernent les effets sur l'axe cortico-surrénalien, sur le système cardio-vasculaire et le système immunitaire.

En ce qui concerne l'axe cortico-surrénalien, la prescription anténatale de corticoïdes est suivie d'une diminution immédiate de la sécrétion de cortisol endogène, mais la réactivité fœtale et néo-natale au stress n'est pas altérée (6, 7). Il en serait exactement de

même en cas de répétition des cures (7, 70). En effet, un seul cas d'insuffisance surrénalienne néo-natale — infraclinique — semble avoir été décrit. Il s'agissait d'un enfant né à 34 SA, après 7 cures anténatales de corticoïdes. L'enfant présentait un faciès cushingoïde et un effondrement du cortisol endogène à la naissance, mais aucun autre trouble clinique. Le pronostic fut excellent (11).

Les effets cardio-vasculaires immédiats des corticoïdes font l'objet de nouvelles recherches depuis 5 ans environ. Ces recherches montrent que des effets complexes et transitoires sont observés après l'injection intramusculaire :

— Pendant les 12 à 24 premières heures suivant l'injection de bétaméthasone ou de dexaméthasone, on observe une augmentation significative mais transitoire de la pression artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque et des mouvements fœtaux (9, 23, 48). Une vasodilatation transitoire des territoires placentaire et cérébral a également été décrite (14, 72), respectivement avec la dexaméthasone et la bétaméthasone. La signification de ces modifications n'est pas connue.

— Pour la bétaméthasone, on constate vers J2-J3 après la première injection (appelée J0) une diminution de la variabilité à long terme et à court terme du rythme cardiaque fœtal (RCF) (22, 64). La première est parfaitement visible sur les tracés d'enregistrement du RCF tandis que la seconde est dépitée électriquement (système « Oxford 8002 »). Cette diminution semble disparaître vers J4. Elle est d'autant plus inquiétante chez les enfants en situation précaire qu'elle s'accompagne d'une diminution transitoire des mouvements fœtaux. La signification de ces anomalies transitoires n'est pas connue. Elles doivent être connues des cliniciens, car elles peuvent mimer en tout point une aggravation de la souffrance fœtale qui indiquerait l'extraction. Aucune de ces modifications ne serait visible avec la dexaméthasone, ce qui reste à confirmer (21, 64).

C'est par l'intermédiaire d'une baisse de l'immunité que les corticoïdes sont théoriquement susceptibles d'augmenter la fréquence des infections néo-natales. En pratique, les essais randomisés n'ont pas montré d'infections en excès chez les enfants exposés, et on peut être totalement rassurant sur ce point.

En ce qui concerne d'éventuels **effets secondaires à long terme**, la période de grossesse à laquelle la bétaméthasone et la dexaméthasone sont prescrites semble faire écarter tout risque de tératogénicité.

Il persiste en revanche un doute en ce qui concerne la croissance staturo-pondérale des enfants à venir. En effet, des expériences réalisées chez l'animal ont montré que les cures répétées pourraient être responsables d'une diminution sensible du poids de naissance, avec persistance éventuelle d'un retard staturo-pondéral au long cours. Cet effet secondaire serait à rapprocher du ralentissement de la croissance staturo-pondérale chez les enfants traités par corticothérapie au long cours. Ce phénomène — qui serait d'autant plus important que les cures seraient répétées — est cependant loin d'être certain et n'avait pas été mentionné dans les études qui ont suivi — parfois jusqu'à l'âge de 12 ans — les enfants traités *in utero* (67). L'étude récente de French milite en faveur d'un ralentissement de la croissance fœtale et néo-natale qui serait transitoire — tel qu'on l'observe chez l'enfant traité par corticoïdes —, puisqu'aucune des différences de poids visibles à la naissance n'est retrouvée à l'âge de trois ans (28). Des recherches complémentaires sont nécessaires dans ce domaine (55).

Enfin, une équipe française a attiré récemment l'attention sur un possible excès de leucomalacies périventriculaires — de pronostic neurologique inquiétant à long terme — dans une série de nouveau-nés traités par dexaméthasone (8). Ces résultats nécessitent de réaliser des travaux complémentaires car ils vont à l'encontre des publications antérieures, rassurantes à la fois en ce qui concerne la fréquence des leucomalacies (38) et le suivi psychométrique et psychologique des enfants (16, 28, 46, 62).

### 3.2. Effets néfastes pour la mère

Durant la grossesse, l'utilisation des corticoïdes à visée de maturation pulmonaire est très brève et les effets secondaires maternels sont donc réduits.

Globalement, il n'existe pas d'augmentation significative du risque d'infection maternelle (RR = 1,26 [0,99-1,60]) (19), mais l'examen du sous-groupe de patientes ayant présenté une rupture prématurée des membranes avant l'accouchement montre une différence significative en défaveur des corticoïdes (RR = 4,8 [1,16-20,1]). Cette augmentation est à mettre en balance avec les bénéfices néo-nataux de la corticothérapie : pour la majorité des auteurs, elle ne remet aucunement en question leur utilité dans cette indication (cf. 5.3. : rupture prématurée des membranes).

Le déséquilibre glycémique entraîné par les corticoïdes est indiscutable. Il nécessite de réaliser les tests habituels de dépistage ou de surveillance d'hyperglycémie en dehors des périodes de corticothérapie (compte tenu de la cinétique des corticoïdes, attendre deux jours environ (7)). Chez les patientes diabétiques, on adaptera les doses d'insuline en cas de nécessité (55).

L'activité minéralo-corticoïde expose théoriquement à une rétention hydro-sodée maternelle. En fait, cette activité est faible pour les deux corticoïdes utilisés, et la survenue d'œdème pulmonaire n'a jamais été décrite avec les glucocorticoïdes prescrits seuls (55, 69).

Enfin, rappelons que le régime sans sel et les autres précautions prises habituellement en cas de corticothérapie au long cours ne s'appliquent pas en cas de corticothérapie anténatale.

## 4. MODALITÉS DE TRAITEMENT

### 4.1. Type de corticoïde utilisé

Deux corticoïdes seulement sont utilisables en pratique : la bétaméthasone et la dexaméthasone. Les autres subissent en effet une inactivation placentaire qui les rend pratiquement inefficaces (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone). On fera une exception cependant pour l'hydrocortisone, dont le passage et l'affinité cellulaire sont plus faibles mais qui pourrait donner des résultats satisfaisants à dose élevée (500 mg toutes les 12 heures) (cf. 5.7. : cas particuliers).

La bétaméthasone est commercialisée sous forme de Célestène® (ampoules IM ou IV à 4 et 8 mg), de Betnesol® (ampoules IM ou IV à 4 mg) de Célestène chronodose® (forme « retard » par adjonction d'acétate qui forme des microcristaux : ampoules IM à 5,7 mg). La dexaméthasone est commercialisée sous forme de Solutécadron® (ampoules IM ou IV à 4 mg) ou de Dectancyl® (ampoules IM à 5 mg).

Il n'existe aucun argument actuellement pour préférer plutôt l'une ou l'autre de ces deux molécules. La bétaméthasone et la dexaméthasone sont des stéréo-isomères dont l'affinité pour les récepteurs membranaires aux glucocorticoïdes (respectivement 7,1 et 5,4 fois celui de l'hydrocortisone (7)), l'efficacité

clinique (diminution respective de 43 et 30 % des syndromes de détresse respiratoire néo-nataux) (tableau I) et les effets secondaires néo-nataux sont assez équivalents. L'utilisation de l'une ou de l'autre de ces thérapeutiques dépend en grande partie des habitudes du pays considéré. La bétaméthasone est certainement le produit le plus utilisé en France, mais la constatation inverse est faite dans d'autres pays (12). En cas de pénurie, il n'est pas exclu d'utiliser une molécule en remplacement de l'autre, en utilisant la même dose (7).

## 4.2 Posologie

Liggins et Howie avaient choisi de réaliser une cure de 12 mg de bétaméthasone afin de saturer les récepteurs au-delà de 75 %. Ils choisirent arbitrairement de « renouveler cette cure 24 heures après la première, si la patiente n'avait pas accouché » (45).

Compte tenu de l'efficacité de ce procédé, ces modalités d'administration n'ont pas été réellement remises en question (l'utilité de la deuxième injection, en particulier, n'a fait l'objet d'aucune étude à notre connaissance). On possède seulement quelques arguments pour penser qu'une injection de 24 mg lors de la première cure n'augmenterait pas le bénéfice escompté (7).

Dans ces conditions, un consensus s'est dégagé pour utiliser la dexaméthasone et la bétaméthasone à la même posologie : **12 mg en une injection intramusculaire** (deux ampoules de Célestène chronodose<sup>®</sup>, trois ampoules à 4 mg de Célestène<sup>®</sup>, de Betnesol<sup>®</sup> ou de Soludécadron<sup>®</sup>) **à renouveler 24 heures plus tard**, le jour de la première injection étant appelé J0 de la cure.

Les données pharmacocinétiques — et la conférence de consensus américaine — voudraient que les préparations à base de phosphate (Célestène<sup>®</sup>, Betnesol<sup>®</sup>, Soludécadron<sup>®</sup>) soient renouvelées à la dose de 6 mg toutes les 12 heures (4 injections) plutôt qu'à celle de 12 mg à 24 heures d'intervalle (2 injections du mélange acétate + phosphate : Célestène chronodose<sup>®</sup>). En fait, ces deux schémas ont été établis de façon arbitraire (45, 55), et rien n'indique réellement dans la littérature que ce fractionnement des injections de phosphate de bétaméthasone ou de dexaméthasone soit réellement utile. En première approximation, on peut penser que **le schéma à deux injections de 12 mg convient quel que soit le produit utilisé**, et bien des centres ne réalisent que deux injections de 12 mg toutes les 24 heures, quelle que soit la



Tableau I (Tiré de la méta-analyse de Crowley) (19)  
 Effets de la corticothérapie anténatale sur le syndrome de détresse respiratoire (SDR) en fonction des circonstances et du produit utilisé

	Risque relatif ajusté <sup>1</sup> (RR)	Réduction du risque $(1 - RR) \times 100$	Intervalle de confiance à 95 % du RR <sup>2</sup>	Nombre de sujets inclus au total	Fréquence du SDR chez les témoins
Âge gestationnel à la naissance	Naissance avant 34 SA	0,48	[0,38-0,59]	1 048	36 %
	Naissance avant 28 SA	0,77	[0,34-1,74]	48	58 %
	Naissance après 34 SA	0,68	[0,36-1,25]	744	6 %
Moment de la naissance par rapport à l'injection	Injection reçue > 24 h et ≤ 7 J	0,49	[0,36-0,66]	728	25 %
	Injection reçue < 24 h	0,78	[0,54-1,11]	349	33 %
	Injection reçue > 7 J	0,45	[0,20-1,02]	265	12 %
Situations particulières	Grossesses multiples	0,80	[0,41-1,54]	140	21 %
	Rupture prématurée des membranes <sup>3</sup>	0,55	[0,45-0,71]	877	33 %
Type de produit utilisé	Bétaméthasone	0,57	[0,46-0,69]	2 176	19 %
	Dexaméthasone	0,70	[0,60-0,83]	1 400	30 %
	Hydrocortisone	0,77	[0,45-1,31]	172	27 %

(1) Un RR < 1 est en faveur d'un bénéfice des corticoïdes par rapport au groupe placebo  
 (2) La diminution est statistiquement significative lorsque l'intervalle ne comprend pas la valeur 1  
 (3) Risque relatif recalculé d'après la méthode de Mantel-Haenszel à partir des données publiées en 1995 (Odds ratio 0,44 [0,32-0,60]) (18)

molécule. Enfin, le délai de 24 heures entre les deux injections est parfois écourté d'emblée à 12 heures, sans que l'on puisse dire si cette attitude est correcte ou non (12, 28, 71).

### 4.3. Voie d'administration

La voie intramusculaire est celle qui a été utilisée jusqu'ici et qui doit être préférée, ayant fait preuve de son efficacité. En cas d'impossibilité (patiente sous anticoagulants à dose hypo-coagulante, thrombopénie sévère...), il est tout à fait possible de réaliser ces injections par voie intraveineuse en choisissant la bétaméthasone ou la dexaméthasone sous forme de phosphate (Célestène<sup>®</sup>, Soludécadron<sup>®</sup>). L'injection sous-cutanée des formes phosphate ou acétate est également possible, aux mêmes doses (Célestène<sup>®</sup>, Célestène chronodose<sup>®</sup>, Soludécadron<sup>®</sup>, Dectancy<sup>®</sup>).

Enfin, il faut signaler que la dexaméthasone absorbée per os aurait la même biodisponibilité que la dexaméthasone injectée par voie intramusculaire (24), mais ce point est discuté (26). Des arguments indirects plaident en faveur d'une inhibition corticotrope identique quelle que soit la voie d'administration — per os ou intramusculaire (25). La seule différence entre ces deux voies résiderait dans le décalage du pic plasmatique (voisins de 30 à 90 minutes après l'administration, respectivement). Si cette voie de recherche était confirmée un jour, le dosage des comprimés devrait être augmenté dans notre pays (0,5 mg au maximum dans les spécialités disponibles en France).

### 4.4. Âge gestationnel à la première cure

Avant 28 SA, le bénéfice des corticoïdes sur la fréquence des détresses respiratoires n'atteint pas la signification statistique dans les études randomisées (mais les enfants nés avant 28 SA y étaient très peu nombreux : 48 en tout!). Les études rétrospectives vont cependant dans le même sens d'un bénéfice pour les enfants nés en fin de deuxième trimestre. Surtout, la réduction des hémorragies intraventriculaires — si fréquentes et si graves à cet âge de grossesse — est un point essentiel retrouvé dans la plupart des études rétrospectives (5, 33, 37, 49, 65, 74).

On débutera donc la corticothérapie dès que la viabilité fœtale sera atteinte. On constate que le pourcentage d'enfants de

faible poids nés sous corticothérapie et leurs chances de survie sont liés entre elles et dépendent à la fois du lieu de naissance et de la « foi » des obstétriciens (29, 36). La conférence de consensus américaine préconise de débiter la corticothérapie dès 24 SA (55). Dans notre service, le protocole prévoit de débiter à 26 SA. Avant cet âge, des dossiers sont discutés au cas par cas.

#### 4.5. Répétition des cures

La répétition des cures de corticoïdes tous les 7 à 10 jours — telle qu'elle a été majoritairement préconisée et utilisée jusqu'ici dans la plupart des pays (12, 55) — vient de la déclaration faite par Liggins et Howie (45), puis par Crowley (17), que le bénéfice clinique des corticoïdes a tendance à diminuer après 7 jours.

Curieusement, l'examen des chiffres de Liggins — puis de Crowley — n'est pas vraiment en faveur de la diminution d'efficacité dont chacun faisait part. La dernière méta-analyse de Crowley (19), en particulier, montre un bénéfice de même niveau avant et après la limite des 7 jours (RR = 0.45 [0,20-1,02]) (tableau I). Il faut ajouter à cela qu'aucune donnée physiologique ne prouve ni ne réfute, à distance de la cure, la possibilité d'un effet rémanent des corticoïdes sur les modifications structurelles du poumon fœtal (7).

Si le bénéfice d'une première cure semble aujourd'hui acquis, on a donc indiqué à plusieurs reprises que la littérature manquait d'études prospectives visant à rechercher l'intérêt éventuel de renouveler les cures chez les femmes à risque, intérêt qui n'est pas prouvé (3, 19, 28, 68). L'étude TEAMS<sup>1</sup> devrait débiter prochainement au Royaume-Uni. Elle proposera une randomisation « une cure » versus « plusieurs cures » à 4 000 patientes à risque (12). Compte tenu du nombre élevé de patientes à inclure, il est possible qu'elle soit proposée un jour dans d'autres pays, dont le nôtre.

Dans l'attente de ces résultats — qui ne seront pas accessibles avant plusieurs années — et dans la mesure où les corticoïdes ont été suspectés de ralentir la croissance et le développement des cellules fœtales (on a parlé de retard staturo-pondéral chez l'animal, et

1. TEAMS : *Trial of Effects of Antenatal Multiple courses of Steroids versus a single course.*

cet effet vient d'être suspecté lors d'une étude rétrospective chez l'homme) (19, 28, 59), l'application du **principe de précaution** veut que les cures de corticoïdes **ne soient répétées que chez les patientes qui présentent encore un risque très élevé de prématurité dans un délai de 7 à 10 jours suivant la première cure**. Il faut comprendre ici qu'il est sans doute devenu excessif de prescrire un renouvellement *systématique* des cures chez une patiente qui sort du service après une menace d'accouchement prématuré. De la même façon, le bon sens indique que les cures ne soient pas renouvelées après 34 SA et qu'un maximum de 3 ou 4 cures soient administrées au total chez les patientes à très haut risque.

#### 4.6. Administration de la cure à domicile

L'injection intramusculaire de corticoïdes ne nécessite aucune précaution qui justifie que le geste soit effectué en milieu hospitalier. Elle peut donc être réalisée sans aucun problème par une infirmière à domicile, ce qui en diminue considérablement le coût. Ceci est valable pour les cures initiales comme pour le renouvellement éventuel de la cure (69). Chez une patiente qui présente des modifications cervicales sans contractions utérines ressenties, la prescription de repos et d'une cure de corticoïdes à domicile peut donc utilement remplacer l'hospitalisation.

### 5. INDICATIONS. SITUATIONS PARTICULIÈRES.

Longtemps, on a cru que la corticothérapie devait être réservée aux situations dont Liggins et Howie avaient montré dès le départ qu'elles étaient « optimales » (18, 45). Il s'agit des situations dans lesquelles l'effet de la corticothérapie sur la diminution des syndromes de détresse respiratoire est la plus importante : enfants nés entre 28 et 34 SA, première injection réalisée plus de 24 heures avant la naissance, membranes intactes.

Cette notion a malheureusement empêché les enfants prématurés naissant dans d'autres situations de bénéficier également de cette prévention. On a montré en effet qu'il n'existait **pratiquement aucune contre-indication** à la prescription d'une première cure de corticoïdes et que ses bénéfices étaient présents

dans la plupart des cas. Elle est indiquée à chaque fois qu'un accouchement prématuré est possible ou prévisible, à partir du terme de viabilité (cf. 4.4. : âge gestationnel à la première cure, et tableau II).

*Tableau II*  
*Indications de la corticothérapie anténatale*  
*en fonction de l'indication et de l'âge gestationnel*

	Remarques	Attitude de notre service compte tenu des données de la littérature (2)	Consensus scientifique (55) (1)	
Menace d'accouchement prématuré sévère (tocolyse IV, modifications cervicales importantes)		26 – 36 SA	≤ 34 SA <sup>a</sup>	
Rupture prématurée des membranes	avance de maturation ?	26 – 35 SA	≤ 32 SA <sup>b</sup>	
Prééclampsie – HELLP syndrome	avance de maturation ?	26 – 36 SA	≤ 32 SA <sup>b</sup>	
Grossesse multiple avec risque surajouté élevé de prématurité	avance de maturation	26 – 35 SA	< 33 SA <sup>b</sup>	
Diabète maternel et risque élevé de prématurité	retard de maturation	26 – 36 SA	≤ 34 SA <sup>c</sup>	
Autres pathologies fœtales ou maternelles et risque élevé de prématurité		26 – 36 SA	≤ 34 SA	
(1) a. niveau de preuve élevé b. niveau de preuve modéré c. niveau de preuve faible (nombre insuffisant de patientes)				
(2) en dessous de 26 SA, l'intérêt des corticoïdes est discuté au cas par cas. L'estimation du poids de l'enfant peut — entre autres — intervenir dans la décision.				

Nous passerons ici en revue les indications particulières dans lesquelles les corticoïdes ont pu être remis en question.

### 5.1. Délai court entre l'injection et l'accouchement

Il n'est pas étonnant de constater que l'effet des corticoïdes n'est pas maximal d'emblée, puisqu'après leur passage fœtal, un délai est nécessaire à la modulation de l'activité génique et à la synthèse protéique des pneumocytes de type II (7, 34). Cependant, un effet positif est **visible dès les premières 24 heures** (même s'il n'a pas atteint la signification statistique dans la méta-analyse de Crowley) (19) (tableau I).

Il convient donc de réaliser une cure de corticothérapie **dès l'admission aux urgences de la maternité**, même chez les patientes dont on pressent qu'elles vont accoucher dans les 12 heures (19). Ceci n'est malheureusement pas encore appliqué partout et Wallace regrette qu'en maternité de niveau III, alors que plus de 80 % des femmes accouchant avant 35 SA ont été hospitalisées plus de 24 heures avant l'accouchement, on puisse constater que 36 % d'entre elles n'ont pas bénéficié d'une corticothérapie (71).

### 5.2. Bénéfice des corticoïdes après 34 SA

Le bénéfice éventuel de la corticothérapie après 34 SA est encore débattu. Le risque de détresse respiratoire grave du nouveau-né y est faible (5,7 % dans les essais randomisés, respectivement 6,4 % et 3,3 % à 35 et 36 SA pour Robertson (60)), et les décès dus à la prématurité sont heureusement devenus exceptionnels à cet âge de grossesse.

On montre pourtant qu'un bénéfice respiratoire persiste, même si celui-ci n'est pas significatif, avec une réduction du risque respiratoire de 5,7 à 3,8 % (19). Dans le même sens, une analyse coût-efficacité a montré qu'entre 34 et 36 SA, la meilleure solution pour les patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré serait de réaliser un dosage du L/S et de ne traiter que les patientes dont le fœtus est peut-être immature (L/S insuffisant) (54). Cette solution serait moins coûteuse si la réalisation d'un dosage L/S ne prolongeait pas l'hospitalisation chez ces femmes, ce qui n'est pas toujours le cas en réalité. À défaut de pouvoir réaliser un dosage du rapport L/S, cette

étude montre qu'il est préférable de réaliser systématiquement une cure de corticoïdes entre 34 et 36 SA.

Malgré l'indication de la conférence de consensus américaine qui est de ne faire des corticoïdes après 34 SA que chez les patientes dont le fœtus est « probablement immature » (55), nous réalisons donc une cure de corticoïdes entre 34 SA et 36 SA chez toutes les patientes à risque élevé d'accouchement prématuré durant cette période et qui n'ont reçu aucune cure.

Il ne paraît pas utile de réaliser une cure de corticoïdes après 36 SA (54, 55).

### **5.3. Rupture prématurée des membranes**

La rupture prématurée des membranes a été longtemps considérée comme une contre-indication aux corticoïdes maternels, principalement du fait d'un risque accru d'infection maternelle (RR = 4,84 [1,2-20,4]) et néo-natale (RR = 2,2 [0,77-6,12]) (19).

Les dernières données colligées par Crowley faisaient cependant état d'une diminution d'environ 50 % des syndromes de détresse respiratoire dans les groupes traités (OR = 0,44 [0,32-0,60]) (18). Ces données ont été confirmées par des études rétrospectives, la diminution des syndromes de détresse respiratoire s'accompagnant d'une diminution des hémorragies intraventriculaires (33, 74).

Les recommandations actuelles sont donc de prescrire les corticoïdes en cas de rupture prématurée des membranes avant 33 SA (30, 55), d'une part parce que l'existence d'une avance de maturation est discutée (35), et d'autre part parce que le bénéfice des corticoïdes est jugé bien supérieur à ces problèmes infectieux que l'antibiothérapie jugule assez facilement lorsqu'ils existent (30, 55).

### **5.4. Prééclampsie**

L'hypertension artérielle gravidique décompensée a longtemps été considérée comme une « non indication » des corticoïdes, du fait de l'avance de maturation pulmonaire observée dans ce contexte (75). Par ailleurs, la possibilité théorique d'une augmentation délétère des chiffres tensionnels en cas de

corticothérapie, et l'observation par Liggins et Howie d'une augmentation du risque de mortalité et d'hémorragie intraventriculaire dans le groupe traité de leur série ont favorisé cette tendance (45).

En fait, chacun de ces arguments est controversé (61, 73), et la corticothérapie est maintenant préconisée dans la prise en charge des patientes présentant une prééclampsie. Elle s'accompagne d'une diminution des détresses respiratoires, sans augmentation des chiffres tensionnels ni complication fœtale (40, 63). En cas de HELLP syndrome associé, la dexaméthasone semble même améliorer les paramètres maternels, ce qui est un effet secondaire intéressant (47, 51).

## 5.5. Diabète gestationnel ou préexistant

Malheureusement, le nombre de patientes diabétiques ayant bénéficié d'une corticothérapie dans le cadre des essais randomisés publiés à ce jour est tout à fait insuffisant pour tirer au clair leur intérêt dans cette indication (18, 19, 55). Les arguments « contre » la prescription sont que l'aggravation du déséquilibre glycémique entraîné par la corticothérapie est théoriquement néfaste à la synthèse du surfactant, et qu'il est possible que le nombre de récepteurs aux corticoïdes sur les cellules fœtales soit amoindri. Les arguments « pour » sont que l'aggravation du déséquilibre glycémique nécessite une simple adaptation des doses d'insuline et que l'action des corticoïdes, même si elle pourrait théoriquement être amoindrie, est encore plus attendue dans ce type de grossesse que dans les autres (lorsque le diabète est déséquilibré, la prématurité et l'immaturité pulmonaire y sont rencontrées de façon plus fréquente) (57).

En attendant l'existence de travaux suffisants, la conférence de consensus américaine conseille de réaliser des cures de corticoïdes exactement dans les mêmes indications chez ces patientes que chez les autres. Cette attitude est en partie justifiée par le fait que l'équilibre du diabète s'accompagne d'une maturité fœtale sensiblement identique à celle des autres grossesses (56). C'est cette attitude que nous avons adoptée dans notre établissement (tableau II).



## 5.6. Grossesses multiples

Malgré l'avance de maturation pulmonaire observée dans les grossesses gémellaires (estimée à 10 jours environ) (43), la fréquence de la prématurité est responsable d'une incidence élevée de la maladie des membranes hyalines dans cette population (31).

La dernière méta-analyse disponible fait état d'une réduction du risque respiratoire de 20 %, mais les effectifs sont faibles et la différence est loin d'atteindre la significativité statistique (RR = 0,80 [0,41-1,54]) (19). Par ailleurs, les études rétrospectives sont en faveur d'un effet positif des corticoïdes dans les grossesses gémellaires à risque (4, 15).

Il s'agit donc d'une excellente indication théorique... mais là encore les preuves irréfutables manquent et de nouvelles études randomisées seraient souhaitables (18, 19, 55). En attendant, il paraît raisonnable de réaliser une cure de corticoïdes dans les mêmes indications que celles retenues pour les singletons (55), c'est-à-dire à chaque fois que le risque d'accouchement prématuré s'élève... ce qui est une situation fréquente dans ce type de grossesse.

Dans les grossesses triples, une politique de prescription systématique à partir de 26 ou 28 SA a été proposée (58). Cette politique est encore discutée, celles qui limitent la prescription aux seuls cas de facteurs de risque surajoutés ayant également de bons résultats (col modifié, menace d'accouchement prématuré...) (10).

## 5.7. Cas particuliers

Il n'est pas rare que la question de la corticothérapie anténatale se pose chez des patientes **qui bénéficient déjà d'une corticothérapie** (maladie auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, œdème cérébral...). Dans le cas où les corticoïdes utilisés figurent parmi ceux qui sont dégradés lors de leur passage placentaire (voir 4.1. : Type de corticoïde utilisé, et la possibilité d'exception pour l'hydrocortisone), il est nécessaire de surajouter une cure de bétaméthasone ou de dexaméthasone.

De manière rare, nous avons pu constater l'existence d'une réelle **allergie au produit utilisé** — probablement par réaction à l'excipient. Nous avons alors changé la bétaméthasone pour la

dexaméthasone — ou inversement —, et utilisé l'hydrocortisone dans des cas exceptionnels. Il ne nous semble pas exister d'autre alternative thérapeutique dans ces situations.

En cas de **rapport L/S insuffisant**, la question de savoir si les corticoïdes peuvent augmenter ce rapport — et surtout dans quel délai — n'est pas résolue (27, 52). On retiendra que les corticoïdes n'agissent pas seulement sur la production du surfactant, et qu'une première cure est indiquée à chaque fois qu'une immaturité fœtale est redoutée.

## 6. ASPECTS DE SANTÉ PUBLIQUE, ASPECTS MÉDICO-LÉGAUX

Dans l'histoire de notre discipline, les corticoïdes feront sans doute longtemps partie des quelques molécules dont l'apport en termes de santé périnatale aura été majeur. Ce bénéfice s'accompagne actuellement d'un rapport coût efficacité extrêmement favorable (53, 54, 66) — notamment entre 28 et 34 SA —, ce qui en fait un réel outil de santé publique (55).

Après la publication de la méta-analyse de Crowley en 1990, les motifs de résistance à la diffusion des corticoïdes ont été analysés à plusieurs reprises (44). La crainte des effets secondaires et la méconnaissance des bienfaits du traitement ont sans doute été prédominants

Après la conférence de consensus américaine en 1994, la proportion de nouveau-nés prématurés traités est probablement passée de 20 % environ à plus de 60 % actuellement, objectif qu'il paraissait raisonnable d'atteindre puisque la majorité des femmes qui accouchent prématurément sont hospitalisées plus de 24 heures avant l'accouchement (32). Aujourd'hui, une maternité dont moins de 50 % des enfants nés avant 34 SA auraient reçu des corticoïdes devrait sans doute s'interroger sur la surveillance et la prise en charge prénatale de ses patientes (39, 71).

Évidemment, ce haut niveau de preuve scientifique de l'intérêt des corticoïdes ne va pas sans poser des problèmes médico-légaux. Ceci a été évoqué dès 1993 (13), et la conférence de consensus américaine qui s'est tenue en 1994 n'aura sans doute fait que renforcer cette pression médico-légale (55, 71).

Tous les moyens doivent être mis en œuvre dans les services d'obstétrique (de l'admission au service d'hospitalisation) pour pouvoir réaliser cette cure aussi vite que possible lorsqu'une menace d'accouchement prématuré existe, et de vérifier ensuite qu'un oubli n'a pas été commis, ce qui est toujours possible. La réalisation et l'affichage d'un protocole écrit, expliqué au service, sont sans doute un apport utile (71).

## 7. AUTRES TRAITEMENTS – PERSPECTIVES

Les connaissances acquises en physiologie pulmonaire périnatale avaient fait espérer que l'administration maternelle de TRH (afin d'élever les hormones thyroïdiennes fœtales) pourrait augmenter encore les effets bénéfiques des corticoïdes. Une méta-analyse rassemblant 11 essais randomisés et plus de 4500 patientes a montré qu'il existait effectivement une réduction significative des détresses respiratoires sévères chez les enfants nés dans la semaine suivant la cure (20). Malheureusement, celle-ci s'accompagnait d'une morbidité augmentée (score d'Apgar bas à 5 minutes et ventilation mécanique plus fréquents). Surtout, les enfants nés plus de 10 jours après la cure avaient plus de problèmes respiratoires que les enfants du groupe témoin (20). Dans l'une des études randomisées, des effets à long terme ont même été suspectés (1). Toutes les études concernant le TRH ont donc été stoppées, y compris celles en cours (2).

À notre connaissance, la corticothérapie anténatale est donc le seul traitement qui ait fait la preuve de son utilité en période anténatale. De nombreuses explorations sont encore nécessaires et les années 2000 seront sans doute celles du réajustement des propositions faites par Liggins et Howie en 1972. Le bénéfice des corticoïdes est en effet désormais connu et recherché dans tous les services d'obstétrique, et on peut être très rassurant pour les enfants traités. Mais le principe de précaution qui doit prévaloir dans notre discipline impose de rechercher la posologie minimale et nécessaire qu'il conviendra d'administrer aux femmes enceintes dans l'avenir. L'étude TEAMS dont il est question plus haut (12) fait partie de ces études et doit être encouragée.

## CORTICOTHÉRAPIE PRÉNATALE

### Résumé

*De nombreuses études ont montré que la corticothérapie anténatale permettait de diminuer la mortalité et la morbidité périnatale de façon très significative, et les inconvénients de ce traitement semblent mineurs : diminution des mouvements et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal, augmentation des infections maternelles en cas de rupture prématurée des membranes. Ils devraient donc être administrés à partir de la viabilité fœtale (26 SA dans notre service) pour toutes les pathologies maternelles ou fœtales susceptibles d'entraîner un accouchement avant 36 SA. L'existence d'un accouchement imminent, d'une rupture prématurée des membranes ou d'un âge gestationnel supérieur à 34 SA ne doivent pas être des obstacles au traitement puisque, selon les cas, ils ont une efficacité certaine ou probable. Au total, plus de la moitié des enfants nés prématurément devraient théoriquement avoir bénéficié d'une corticothérapie durant la période anténatale.*

*La bétaméthasone et la dexaméthasone peuvent être employées à la même dose de 12 mg par voie intramusculaire, à renouveler 24 heures plus tard. Ce traitement peut aisément être prescrit à domicile. D'autres voies d'administration sont possibles en cas de besoin. La voie orale n'est pas utilisable car elle n'a pas fait l'objet d'études d'efficacité clinique.*

*Il existe actuellement un doute sur l'utilité de répéter les cures. En attendant que ce point soit résolu par des recherches ultérieures, il convient de ne le faire que chez les patientes dont le risque de prématurité reste très élevé 7 à 10 jours après la première cure. La même mesure de prudence concerne les cures de corticoïdes après 34 SA : celles-ci devraient logiquement être limitées aux patientes n'ayant jamais reçu de cures antérieurement.*

**Bibliographie**

1. ACTOBAT Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet*;345:877-82.
2. Alfirevic Z, Boer K, Brocklehurst P, Buimer M, Elbourne D, Kok J, Tansey S. Two trials of antenatal thyrotrophin-releasing hormone for fetal maturation: stopping before the due date. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:898-906.
3. Allen VM, Allen AC, Usher RH, Liston RM. The effect of multiple courses of maternal antenatal steroids on the prevention of complication of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176:S48.
4. Ardila J, Leguennec PC, Papa-georgiou A. Influence of antenatal bétamethasone and gender cohabitation on outcome of twin pregnancies 30-34 weeks of gestation. *Sem Perinatol* 1994;18:15-18.
5. Atkinson MW, Goldenberg R, Gaudier FL, Cliver SP, Nelson KG, Merkatz IR, Hauth JC. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:299-305.
6. Ballard PL, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal bétamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980;14:122-7.
7. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
8. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Dehan M. Neurological adverse effects of early postnatal dexamethasone in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;2:F159.
9. Bennet L, Kosuma S, McGarrigle HHG, Hanson MA. Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:331-9.
10. Boulot P, Hedon B, Pellicia G, Sarda P, Montoya F, Mares P. Favorable outcome in 33 triplets pregnancies managed between 1985-1990. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:123-9.
11. Bradley BS, Kumar SP, Metha PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal bétamethasone. *Obstet Gynecol* 1994;83:869-72.
12. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids ? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:977-9.
13. Chalmers I. Underuse of antenatal corticosteroids and future litigation. *Lancet* 1993;341:699.
14. Chitrit Y, Caubel P, Guillaumin D, Schwinte LA. Effect of dexamethasone on Doppler velocimetry of the fetal cerebral arteries. *Press Med* 1997;26:1970.
15. Chun H, Stone J, Bernasko J, Lapinski R, Epstein I. The effects of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S48.
16. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:259-67.
17. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:11-25.
18. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy : A meta-analysis of the

randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.

19. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm delivery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 1999*. Oxford: Update Software.

20. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Prenatal thyrotropin-releasing hormone (TRH) for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 1999*. Oxford: Update Software.

21. Dawes GS, Serra-Serra V, Moulden M, Redman CWG. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:675-9.

22. Derks JB, Mulder EJH, Visser GHA. The effects of maternal bétamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:40-46.

23. Derks JB, Giussiani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF, Nathanielsz PW. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of bethamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 1997;499:217-26.

24. Egerman RS, Pierce IV WF, Andersen RA, Umstot ES, Carr TL, Sibai BM. A comparison of the bioavailability of oral and intramuscular dexamethasone in women in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;89:276-80.

25. Egerman RS, Rebecca AW, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM, Andersen RA. Comparison between oral and intramuscular dexamethasone in suppressing unconjugated estriol levels during the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1234-6.

26. Elliott CL, Read FR, Wallace EM. The pharmacokinetics of oral and intramuscular administration of dexamethasone in late pregnancy. *Acat Obstet Gynecol Scand* 1996;75:213-6.

27. Farrell PM, Engle MJ, Zachman RD, Curet LB, Morrison JC, Rao AV et al. Amniotic fluid phospholipids after maternal administration of dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:484-90.

28. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeat antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.

29. Gardner MO, Bronstein J, Goldenberg RL, Haywood JL, Cliver SP, Nelson KG. Physicians opinions of preterm infant outcome and their effects on antenatal corticosteroid use. *J Perinatol* 1996;16:431-4.

30. Gardner MO, Papile LA, Wright LL. Antenatal corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;90:851-3.

31. Ghai V, Vidyasagar D. Morbidity and mortality factors in twins: an epidemiologic approach. *Clin Perinatol* 1988;15:123-40.

32. Golden WE, Hopkins RH, Sanchez NP. Antenatal corticosteroids for the prevention of neonatal respiratory distress in a predominantly rural state Medicaid population. *Obstet Gynecol* 1998;92:837-41.

33. Gunkel JH, Mitchell BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:281-5.

34. Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J, Poelinger L, Okret S, Wikström AC, Brönnegard M et al. Biochemistry, molecular biology and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocrin Rev* 1987;8:185-234.

35. Hallak M, Bottoms SF. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature of membranes: A myth. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1045-9.

36. Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Comparison of perceived and actual rates of survival and freedom from handicap in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:432-9.

37. Horbar JD. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:275-81.

38. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, Ikonen RS. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: A randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
39. Khanna R, Richmond S. Osiris trial (letter). *Lancet* 1993;341:174.
40. Lamont RF, Dunlop PDM, Levene M et al. Use of glucocorticoids in pregnancies complicated by severe hypertension and proteinuria. *Br J Obstet and Gynaecol* 1983;90: 199-202.
41. Lenclen R, Paupe A, Philippe HJ, Olivier-Martin M, Nisand I. Prévention anténatale du syndrome de détresse respiratoire du prématuré . 1e partie : données expérimentales et moyens pharmacologiques. *J Gynecol Biol Reprod* 1995;24:283-293.
42. Lenclen R, Paupe A, Philippe HJ, Olivier-Martin M, Nisand I. Prévention anténatale du syndrome de détresse respiratoire du prématuré . 2e partie : applications cliniques et indications. *J Gynecol Biol Reprod* 1995;24:294-309.
43. Leveno KJ, Quirk JG, Whalley PJ, Herbert WNP, Trubey R. Fetal lung maturation in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:405-8.
44. Leviton L, Baker S, Hassol A, Goldenberg RL. An exploration of opinion and practice patterns affecting low use of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:312-6.
45. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50, 515-525.
46. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with dexamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99-105.
47. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN. Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.
48. Magee LA, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. A randomised controlled comparison of bétamethasone with dexamethasone:effects on the fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1233-8.
49. Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:869-73.
50. Martin D, Gonzales JL, Gardner M, Qualls C, Papile L, Curet LB. Effect of antenatal corticosteroid treatment on neonatal oxygen requirements during the first twelve hours of life. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S49.
51. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1011-7.
52. Morrison JC, Schneider JM, Whybrow WD, Bucovaz ET. Effect of corticosteroids and foeto-maternal disorders on the L/S ratio. *Obstet Gynecol* 1980;56:583-90.
53. Mugford M, Piercy J, Chalmers I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:757-64.
54. Myers ER, Alvarez JG, Richardson DK, Ludmir J. Cost-effectiveness of fetal lung maturity testing in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997;90:824-9.
55. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of Corticosteroids for fetal Maturation on Perinatal Outcome. *JAMA* 1995;273:413-417.
56. Piazzze JJ, Ansceschi MM, Maranghi L, Brancato V, Marchiani E, Cosmi

- EV. Fetal lung maturity in pregnancies complicated by insulin-dependent and gestational diabetes: a matched cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;2:145-50.
57. Piper JM, Langer O. Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity ? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:783-6.
58. Pons JC, Charlemaïne C, Dubreuil E, Paiernik E, Frydman R. Management and outcome of triplet pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;2:131-9.
59. Pratt L, Magness RR, Phernetton T, Hendricks SK, Abbott DH, Bird IM. Repeat use of betamethasone in rabbits: Effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:995-1005.
60. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1329-41.
61. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;169:1096-101.
62. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;86:58-64.
63. Schneider JM, Morrison JC, Curet LB, Poole AV, Poole R, Burkett E et al . The use of corticosteroids to accelerate fetal lung maturity among parturients with hypertensive disorders. *Clin Exp Hyper* 1989;B8(1):41-52.
64. Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:749-55.
65. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J, N.I.C.H.D. Neonatal Research Network. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:305-11.
66. Simpson KN, Lynch SR. Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome and related conditions in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:316-21.
67. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12- year follow-up. *Pediatrics* 1990;86:65-70.
68. Stone J, Lapinski R, Eddleman K, Gallousis F, Berkowitz R. Single vs multiple course of steroids for fetal maturation: is more better ? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S48.
69. Subtil D, Storme L, Dufour P, Leclerc G, Lesage-Claus V, Codaccioni X, Puech F. Vingt questions pratiques concernant la corticothérapie anténatale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;27:298-308.
70. Terrone DA, Rinehart BK, Rhodes PG, Roberts WE, Miller RC, Martin JN. Multiple courses of betamethasone to enhance fetal lung maturation do not suppress neonatal adrenal response. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1349-53.
71. Wallace EM, Chapman J, Stenson B, Wright S. Antenatal corticosteroid prescribing: setting standards of care. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1262-6.
72. Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet* 1999;353:1404-7.
73. White E, Shy KK, Benedette TJ. Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 67:57-62.
74. Wright L, Horbar JD, Gunkel H,



*SUBTIL & COLL.*

Verter J, Younes N, Andrews EB et al. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:263-9.

75. Yoon JJ, Khol S, Harper RG. A relationship between maternal hyper-

tensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980; 65:735-6

76. Zupan V, Lacaze-Masmonteil T. Le surfactant pulmonaire: de la physiopathologie à la thérapeutique. *Médecine-Sciences* 1993;9:277-87.