

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

Deuxième partie
Obstétrique / périnatalité



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

Corticothérapie anténatale et prématurité tardive : y a-t-il vraiment des indications ? Le point de vue du néonatalogiste

E. LOPEZ
(Tours)

Résumé

Objectif - Décrire la morbidité respiratoire des prématurés tardifs (nés entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA) et étudier les effets d'une corticothérapie anténatale (CAN) sur le pronostic respiratoire de cette population.

Méthode - Recherche bibliographique effectuée par consultation de la banque de données PubMed et les recommandations des sociétés savantes.

Résultats - Le taux de mortalité néonatale chez le prématuré tardif est supérieur à celui du nouveau-né à terme. Le taux de complications respiratoires (maladie des membranes hyalines, détresse respiratoire transitoire, hypertension artérielle pulmonaire) chez le prématuré tardif est non négligeable et supérieur à celui du nouveau-né à terme. Les différentes études concernant les effets d'une CAN sur la mortalité ou la morbidité respiratoire des prématurés tardifs présentent des limites méthodologiques importantes (analyse en sous-groupe d'essai randomisé, analyse observationnelle de cohorte). Ces études n'ont pas permis de prouver l'efficacité d'une CAN sur la prévention des

CHU de Tours - Hôpital Clocheville - Service de réanimation néonatale - 49 boulevard Béranger - 37044 Tours cedex 9

Correspondance : e.lopez@chu-tours.fr

complications respiratoires du prématuré tardif avec un niveau de preuve suffisant permettant de la recommander en pratique courante.

Conclusions - Les prématurés tardifs présentent un taux de complications respiratoires non négligeable. À l'heure actuelle, les études n'ont pas permis de prouver l'efficacité d'une CAN pour prévenir les complications respiratoires des prématurés tardifs.

Mots clés : prématurité tardive, corticoïdes anténataux, morbidité respiratoire

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant cette revue de la littérature.

INTRODUCTION

Le nombre de prématurés tardifs (*late preterm*) (nés entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA) est important puisqu'il représente en France 4,8 % des naissances vivantes et 70 % de l'ensemble des prématurés [1].

Ces prématurés étaient définis autrefois comme des prématurés proches du terme (*near term*) car ces enfants étaient considérés comme présentant peu de complications respiratoires, neurologiques et une faible mortalité. Depuis, les connaissances concernant cette population se sont enrichies et les complications respiratoires se révèlent plus importantes qu'initialement estimées [2].

L'administration anténatale de corticoïdes (CAN) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré diminue la mortalité, le taux de maladie des membranes hyalines (MMH) et d'hémorragie intraventriculaire chez les nouveau-nés prématurés entre 24^{0/7} SA et 33^{6/7} SA [3]. Son efficacité n'a pas été démontrée chez les enfants nés entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA, mais l'incidence faible de MMH peut être responsable d'un manque de puissance de l'étude si l'effectif est insuffisant.

L'objectif de cette revue de la littérature est de décrire la morbidité respiratoire des prématurés tardifs et d'étudier les effets d'une corticothérapie anténatale sur le pronostic respiratoire des prématurés tardifs.

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

La recherche bibliographique a été réalisée sur PubMed et la Cochrane Library. Les termes de la recherche étaient : *late preterm, near term, antenatal corticosteroids, respiratory morbidity*. Les termes étaient ensuite associés entre eux. Les références des articles sélectionnés ont été analysées à la recherche d'études pertinentes supplémentaires. Seuls les articles pour lesquels les résumés étaient disponibles et dont les textes étaient rédigés en langue française ou langue anglaise ont été retenus.

II. LA PRÉMATURITÉ TARDIVE

II.1. Définition

La prématurité tardive est communément définie par une naissance entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA. En anglais, le terme *near term* semblait minimiser les complications possibles de cette population et a donc été abandonné au profit de *late preterm* reflétant mieux des complications dont l'incidence se situe entre celle des grands prématurés et des nouveau-nés à terme.

II.2. Épidémiologie

Aux États-Unis, l'incidence de la prématurité tardive parmi les naissances vivantes a augmenté de 6,3 % en 1981 à 9,1 % en 2005 [4]. Ils représentent 72 % de l'ensemble des prématurés et un tiers des admissions en réanimation néonatale [5].

En France, selon l'enquête nationale périnatale, l'incidence de la prématurité tardive était de 4,8 % en 1998 et 2003, soit environ 70 % des naissances prématurés.

III. MORTALITÉ NÉONATALE ET COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE LA PRÉMATURITÉ TARDIVE

III.1. Mortalité néonatale

Le taux de mortalité néonatale chez les prématurés tardifs est 4,6 fois plus important que chez les nouveau-nés à terme (4,1 *versus* 0,9 pour 1 000 naissances vivantes, respectivement) [6].

III.2. Morbidité respiratoire

Les prématurés tardifs présentent un poumon en phase sacculaire (phase du développement pulmonaire compris entre 24 SA et 36 SA) caractérisé par des espaces aériens périphériques larges [7]. Les saccules sont séparés par des *septa* encore épais. L'interstitium est très cellulaire et son contenu en collagène et en élastine est faible. Durant cette phase, les fibroblastes pulmonaires induisent la production de matrice extracellulaire, la différenciation des cellules épithéliales et le contrôle de la production de surfactant. La phase alvéolaire débute quant à elle à partir de 36 SA.

Ce poumon immature ne permet pas, dans certain cas, une bonne adaptation à la vie extra-utérine. La relation entre l'âge gestationnel et les complications néonatales est donc continue entre 32 SA et 36 SA, sans seuil d'âge gestationnel [8]. Les prématurés tardifs comparés aux nouveau-nés à terme présentent une augmentation du risque de détresse respiratoire principalement due à une maladie des membranes hyalines, un trouble de résorption ou une hypertension artérielle pulmonaire.

III.2.a. La maladie des membranes hyalines

Une maladie des membranes hyalines est due à un déficit qualitatif et quantitatif en surfactant pulmonaire. Elle se traduit cliniquement par une détresse respiratoire : polypnée, geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction, cyanose. Radiologiquement, le volume

pulmonaire est petit avec un syndrome alvéolaire et un bronchogramme aérien. Elle touche préférentiellement les très grands prématurés (80 % des moins de 28 SA) avec une incidence diminuant quand le terme augmente. L'incidence de maladie des membranes hyalines est de 10,5 % chez les enfants nés à 34 SA *versus* 0,3 % à 38 SA [2]. L'administration des CAN diminue le risque de MMH en induisant la production de tous les composants du surfactant [9].

III.2.b. La détresse respiratoire transitoire (DRT)

Une DRT ou trouble de résorption du liquide pulmonaire est secondaire à un retard de résorption du liquide pulmonaire ou à une clairance inadéquate de liquide pulmonaire responsable d'une surcharge hydrique pulmonaire et d'une diminution de la compliance pulmonaire. Elle se définit cliniquement par une détresse respiratoire avec des signes de lutte, une oxygénodépendance d'intensité variable et radiologiquement par un syndrome interstitiel avec un aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire, un épaississement de la grande scissure et un volume pulmonaire conservé. Il s'agit d'une pathologie pulmonaire touchant préférentiellement les prématurés tardifs. L'incidence du trouble de résorption du liquide pulmonaire est de 6,4 % à 34 SA *versus* 0,4 % à 38 SA [2, 10]. L'efficacité d'une CAN sur la DRT peut s'expliquer biologiquement par une augmentation de la clairance du liquide pulmonaire par activation des canaux sodiques épithéliaux et une simulation des transports ioniques [11].

III.2.c. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP chez le nouveau-né est secondaire à un défaut de diminution des résistances vasculaires pulmonaires à la naissance. Elle induit un défaut d'oxygénation par le poumon du nouveau-né. Les enfants présentent donc une hypoxémie avec une augmentation du risque de mortalité et de séquelles à long terme. La prématurité tardive est un facteur de risque d'HTAP. L'HTAP dans cette population peut être associée à un déficit en surfactant perturbant le rapport ventilation/perfusion. L'incidence de l'HTAP chez le prématuré de 34 SA est de 0,5 % contre 0,1 % chez le nouveau-né à 38 SA [2]. Une étude réalisée à partir d'un modèle d'HTAP chez l'agneau prématuré tardif a montré que l'administration de CAN diminuait le stress oxydatif, augmentait l'expression de la NO synthase et améliorerait ainsi la transition postnatale de ces animaux [12].

III.2.d. Support respiratoire

Les enfants nés à 34 SA, 35 SA et 36 SA nécessitent 19,8, 9,0 et 5,2 fois plus respectivement de ventilation assistée que les nouveau-nés entre 38 et 40 SA [13]. Une étude épidémiologique française rapportait une prévalence de détresse respiratoire sévère nécessitant un support ventilatoire (nCPAP ou ventilation endotrachéale) de 19,8 % chez les 34 SA comparé à 0,28 % chez les nouveau-nés à terme [14].

IV. EFFETS DE LA CORTICOTHÉRAPIE ANTÉNATALE SUR LE DEVENIR DES PRÉMATURÉS MODÉRÉS

IV.1. Mortalité néonatale

Malloy *et al.* [15] ont étudié, à partir d'un registre des naissances, les effets d'une CAN sur la mortalité des prématurés tardifs ($n = 178\ 565$). La date d'administration et le nombre de doses de CAN n'étaient pas disponibles. La diminution du risque de mortalité néonatale n'atteignait pas la significativité dans le groupe des 34-36 SA (OR 0,69 IC 95 % 0,47-1,01). Le taux de mortalité faible dans cette population ($n = 29$) pouvait limiter la puissance de l'étude.

IV.2. Morbidité respiratoire

Les études concernant le devenir respiratoire des prématurés tardifs exposés ou non aux CAN sont résumées dans le tableau.

Liggins *et al.* [16] ont montré que l'exposition à la CAN des prématurés diminuait le taux de MMH de 25,8 % dans le groupe contrôle à 9,0 % dans le groupe traitement ($p = 0,003$). Une analyse en sous-groupe des prématurés de 32 à 37 SA ($n = 72$), montrait un taux de MMH plus faible : 6,9 % dans le groupe contrôle et 4,7 % dans le groupe traitement et une diminution non significative après exposition aux CAN. Mais le nombre de MMH était faible ($n = 4$) dans cette population et limitait la puissance de l'étude.

Une revue Cochrane publiée en 2006 [3] a analysé les effets d'une CAN sur la maturation pulmonaire fœtale chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP). Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez les prématurés de plus de 34 SA ($n = 1\ 261$). Une diminution du risque de MMH non significative était également

Tableau - Effet d'une corticothérapie anténatale sur la morbidité respiratoire des prématurés tardifs

| Étude | Année | Type d'étude | n | Critère de jugement | Contrôle | CAN | p | RR ou OR |
|----------|-------|------------------------------------|------------------|---|----------|--------|----|-------------------------------|
| Liggins | 1972 | Contrôlée randomisée (sous-groupe) | 72 (> 32 SA) | MMH | 6,9 % | 4,7 % | NS | |
| Cochrane | 2006 | Méta-analyse (sous-groupe) | 1 261 (> 34 SA) | MMH | 4,7 % | 3,1 % | NS | |
| Gyamfi | 2012 | Cohorte observationnelle | 5 924 (> 34 SA) | MMH | 12,2 % | 17,1 % | NS | OR 0,78 ; IC 95 % (0,60-1,02) |
| | | | | Support ventilatoire | 8,6 % | 11,5 % | NS | OR 0,75 ; IC 95 % (0,55-1,03) |
| | | | | DRT | 9,8 % | 12,9 % | NS | OR 1,10 ; IC 95 % (0,83-1,47) |
| | | | | Risque composite (MMH, DRT, support ventilatoire) | 22,2 % | 29,9 % | NS | OR 0,88 ; IC 95 % (0,71-1,10) |
| Eriksson | 2012 | Cohorte observationnelle | 11 873 (> 34 SA) | MMH | 1,3 % | 1,1 % | | OR 0,54 ; IC 95 % (0,35-0,83) |
| Porto | 2011 | Contrôlée randomisée | 320 (> 34 SA) | MMH | 0,8 % | 1,4 % | NS | |
| | | | | DRT | 22 % | 24 % | NS | |
| | | | | MMH + DRT | | | | RR 1,12 ; IC 95 % (0,74-1,70) |

MMH = maladie des membranes hyalines ; DRT = détresse respiratoire transitoire ; NS = non significatif

retrouvée : 4,7 % dans le groupe contrôle *versus* 3,1 % dans le groupe traité (RR = 0,66 (95 % IC 0,38-1,16), p = 0,15). Le nombre de MMH dans cette population était également faible (n = 49) et la puissance de l'étude insuffisante. De plus, lors de l'analyse en sous-groupe d'une méta-analyse de plusieurs études randomisées, les sous-groupes peuvent ne pas être comparables, ce qui constitue une limite dans l'interprétation des résultats.

Gyamfi *et al.* [17] ont étudié les effets de la CAN sur le pronostic respiratoire de prématurés tardifs à partir d'une étude observationnelle de cohorte de 5 924 patientes. Parmi elles, 550 patientes recevaient une CAN et 5 374 patientes n'en recevaient pas. En analyse multivariée, l'administration de CAN comparée à l'absence de CAN ne modifiait pas le risque de MMH (17,1 % *versus* 12,2 % ; OR 0,78, IC 95 % 0,60-1,02), le risque de besoin d'un support ventilatoire (11,5 % *versus* 8,6 % ; OR 0,75, IC 95 %, 0,55-1,03), le risque de détresse respiratoire transitoire (DRT) (12,9 % *versus* 9,8 % ; OR 1,10, IC 95 %, 0,83-1,47), le risque de réanimation en salle de naissance (55,8 % *versus* 49,7 % ; OR 0,89, IC 95 %, 0,73-1,09) et le risque composite (MMH, DRT, support ventilatoire) (29,9 % *versus* 22,2 % ; OR 0,88, IC 95 %, 0,71-1,10). Il existait plusieurs limites à cette étude : la date d'administration de CAN n'était pas connue et la plupart des patientes avaient reçu une

cure avant 34 SA pour un accouchement après 34 SA, en sachant que la durée d'efficacité des CAN est limitée. Cette étude n'évaluait donc pas les effets d'une CAN administrée entre 34 SA et 36 SA mais les effets d'une administration de CAN avant 34 SA sur le pronostic d'enfant né après 34 SA. De plus, il s'agissait d'une étude secondaire ne permettant pas d'avoir le nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence une différence éventuelle.

Eriksson *et al.* [18] ont analysé, à partir d'une étude de cohorte observationnelle (11 873 enfants), les effets d'une CAN administrée avant 34 SA sur les complications néonatales des prématurés tardifs et de nouveau-nés à terme. Le taux de maladie des membranes hyalines était diminué dans le groupe traité comparé au groupe non traité : 1,1 % *versus* 1,3 % (OR 0,54, 95 % IC 0,35-0,83). Aucun effet sur la mortalité n'était retrouvé (OR 1,03, 95 % IC 0,65-1,64). Chez les enfants nés à terme, la CAN augmentait le risque de score d'Apgar bas (OR 1,60, 95 % IC 1,01-2,54) et d'hypotrophie (OR 1,3 IC 95 % 1,0-1,8).

Porto *et al.* [19], à partir d'une étude randomisée contrôlée, ont analysé les effets d'une CAN administrée chez 320 patientes en MAP après 34 SA sur le pronostic respiratoire de prématurés tardifs. Le taux de MMH était faible : 1,4 % dans le groupe CAN et 0,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,54$). Le taux de DRT était élevé dans les 2 groupes : 24 % *versus* 22 % ($p = 0,77$). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de diminution du risque de morbidité respiratoire (MMH et DRT) après traitement par CAN (RR = 1,12, IC 95 % 0,74-1,70). Le taux de nécessité d'un support ventilatoire était d'environ 20 % dans les 2 groupes.

Un essai randomisé contrôlé américain portant sur les effets d'une CAN sur le pronostic respiratoire des prématurés tardifs est actuellement en cours (*ALPS trial*). La prévision de recrutement est de 2 800 patientes. Les résultats sont attendus pour décembre 2014 (*Clinical trials, NCT 01222247*).

Stutchfield *et al.* [20] ont étudié les effets d'une CAN chez 998 patientes nécessitant une césarienne programmée à terme. Le groupe traité recevait une cure de CAN 48 h avant la césarienne et le groupe contrôle recevait des soins standard. Parmi les 35 enfants hospitalisés pour une détresse respiratoire, 24 provenaient du groupe contrôle et 11 du groupe intervention ($p = 0,02$). L'incidence d'admission pour une détresse respiratoire était de 5,1 % dans le groupe contrôle et 2,4 % dans le groupe traité (RR = 0,46, IC 95 % 0,23-0,93). L'incidence de DRT était de 4 % dans le groupe contrôle et 2,1 % dans le groupe traitement (RR = 0,54, IC 95 % 0,26-1,12). L'incidence de

MMH était de 1,1 % dans le groupe contrôle, 0,2 % dans le groupe traité (RR = 0,21 ; 0,03-1,32). L'administration de CAN avant une césarienne à terme diminuait donc le risque d'hospitalisation pour une détresse respiratoire. Cependant, cette étude présentait des limites méthodologiques : il ne s'agissait pas d'une étude en aveugle et le groupe contrôle ne recevait pas de placebo mais des soins standard.

Il faut noter que d'autres mesures préventives des détresses respiratoires des prématurés modérés et des nouveau-nés à terme comme la réalisation des césariennes programmées après 39 SA ont prouvé leur efficacité [21, 22].

IV.3. Impact médico-économique

Bastek *et al.* [23] ont réalisé une étude médico-économique sur l'intérêt de l'utilisation de CAN chez les prématurés de 34 SA-36 SA. À partir de la littérature, ils ont déterminé la probabilité de développer une MMH à ce terme avec ou sans CAN. Ils ont ensuite réalisé un modèle mathématique pour évaluer l'intérêt du traitement et son impact économique en prenant en compte le coût du traitement et de l'hospitalisation de la mère et le coût de l'hospitalisation de l'enfant. Pour les auteurs, l'administration de CAN chez des patientes présentant une MAP de 34 SA à 36 SA permettrait de diminuer de 50 % le risque de MMH et de faire une économie de 26 millions de dollars à 34 SA et de 6 millions à 35 SA.

CONCLUSION

Les prématurés tardifs présentent un risque non négligeable de développer des complications respiratoires comparé aux nouveau-nés à terme. Il n'y a actuellement dans la littérature pas de preuves formelles permettant de recommander l'administration d'une CAN en cas de MAP à plus de 34 SA. Un moyen de prévention de ces complications respiratoires est d'attendre 39 SA avant de pratiquer une césarienne si l'état de l'enfant et de la mère le permettent.

Bibliographie

- [1] Gouyon JB *et al.* Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(3):146-52.
- [2] Hibbard JU *et al.* Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304(4):419-25.
- [3] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3):CD004454.
- [4] Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol* 2006;33(4):751-63; abstract vii.
- [5] Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol* 2011;38(3):493-516.
- [6] Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120(6):1390-401.
- [7] Delacourt C, Jarreau PH, Bourbon J. Normal and abnormal alveolar development. *Rev Mal Respir* 2003;20(3 Pt 1):373-83.
- [8] Melamed N *et al.* Short-term neonatal outcome in low-risk spontaneous singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):253-60.
- [9] Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):254-62.
- [10] Rubaltelli FF *et al.* Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr* 1998;87(12):1261-8.
- [11] Helve O *et al.* Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 2009;95(4):347-52.
- [12] Konduri GG *et al.* Antenatal beta-methasone improves postnatal transition in late preterm lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 2013;73(5):621-9.
- [13] Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30(1):28-33.
- [14] Gouyon JB *et al.* Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol* 2010;39(3):769-76.
- [15] Malloy MH. Antenatal steroid use and neonatal outcome: United-States 2007. *J Perinatol* 2012;32(9):722-7.
- [16] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-25.
- [17] Gyamfi-Bannerman C *et al.* Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):555-9.
- [18] Eriksson L *et al.* Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(12):1415-21.
- [19] Porto AM *et al.* Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.
- [20] Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331(7518):662.
- [21] Zanardo V *et al.* Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr* 2004;93(5):643-7.
- [22] Riskin A *et al.* Cesarean section, gestational age, and transient tachypnea of the newborn: timing is the key. *Am J Perinatol* 2005;22(7):377-82.
- [23] Bastek JA *et al.* Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;491595.