

*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 de l'obstétricien

P. DERUELLE ^{1, 2} *, C. MIGNÉ ¹, V. BOT-ROBIN ¹
(Lille)

Résumé

But - Déterminer l'intérêt de la corticothérapie anténatale en cas de prématurité tardive.

Méthode - Interrogation de la base de données Medline® et de la Cochrane Database Library® en utilisant les mots clés : late preterm, near term, antenatal corticosteroids, respiratory morbidity.

Résultats - Le niveau de preuve des études est faible avec un seul essai randomisé qui n'a pas permis de montrer un bénéfice sur la survenue d'une détresse respiratoire lorsqu'une corticothérapie anténatale était prescrite entre 34 et 36 SA inclus. D'autres auteurs ont tenté de sélectionner les fœtus les plus à risque en évaluant la maturité pulmonaire par amniocentèse, ce qui ne correspond pas aux pratiques françaises. Il s'agit d'études rétrospectives dont les résultats sont contradictoires.

- 1 - CHRU de Lille - Clinique d'obstétrique - Maternité Jeanne de Flandre - Pôle femme mère nouveau-né - 1 rue Eugène Avinée - 59037 Lille cedex
2 - Faculté de médecine Henri Warembourg - Université Lille - EA4489 - Environnement périnatal et croissance - 59045 Lille cedex

* Correspondance : philippe.deruelle@univ-lille2.fr

Conclusions - Actuellement, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des corticoïdes entre 34 et 37 SA.

Mots clés : corticothérapie anténatale, prévention, détresse respiratoire, complications, prématurité tardive

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le Collège américain d'obstétrique et de gynécologie (ACOG) et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), dans les recommandations pour la pratique clinique (RPC) (2002), recommandent une cure de corticoïdes pour les grossesses entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée (SA) en cas de risque d'accouchement prématuré afin de réduire la morbidité et la mortalité néonatale [1].

Dans un premier essai contrôlé randomisé en 1972, Liggins et Howie [2] ont montré que la corticothérapie diminuait considérablement le taux de détresse respiratoire (25 % *versus* 9 % dans le groupe traité par corticoïdes, $p = 0,003$). De nombreuses études ont confirmé l'intérêt de la cure anténatale de corticoïdes entre 24 et 34 SA. Elles sont regroupées dans la méta-analyse de Crowley [3] en 1995. Cette méta-analyse comporte 15 essais et inclut 639 patientes. Pour 14 essais sur 15, l'odds-ratio est en faveur d'un traitement par corticoïdes en cas de risque d'accouchement prématuré.

L'intérêt de la corticothérapie n'est donc plus à prouver pour améliorer le pronostic respiratoire des nouveau-nés prématurés avant 34 SA. Actuellement, la corticothérapie à partir de 34 SA en cas de risque d'accouchement prématuré n'est pas recommandée. Cependant, il convient de rappeler que l'incidence des détresses respiratoires est d'environ 20 % pour les enfants nés à 33-34 SA, de 8 % à 35-36 SA, et de 0,5 à 2 % à 37-42 SA. De plus, le taux de prématurés modérés est en augmentation (+ 11,6 % entre 1992 et 2002 aux États-Unis), ces prématurés représentent la majorité car 75 % des prématurés naissent entre 34 et 36 SA.

À la lumière de ces éléments, la question de l'intérêt de la corticothérapie à partir de 34 SA pour améliorer le pronostic respiratoire des nouveau-nés à risque de prématurité modérée est soulevée. Sinclair a montré, grâce à une méta-analyse en 1995, qu'à 30 SA l'incidence des détresses respiratoires (DR) est de 50 %, le nombre de sujets à traiter pour prévenir 1 cas est de 5 [4]. Il a également montré qu'à 34 SA, l'incidence de la DR est plus faible (15 %), augmentant alors le nombre de sujets à traiter (145), avec cependant une amélioration très limitée et non significative du pourcentage de réduction à -0,7 %, IC [+3 ; -4].

Jusqu'à présent, les données de la littérature étaient assez limitées pour répondre à cette question. Récemment, plusieurs auteurs ont tenté de répondre à ces interrogations et l'objectif de cette revue est d'apporter un éclairage sur l'intérêt de l'injection anténatale de corticoïdes en cas de prématurité modérée en fonction de ces données récentes.

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une interrogation de la base de données *Medline*[®] et de la *Cochrane Database Library*[®] a été effectuée en utilisant les mots clés : *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. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Une seule étude randomisée récente, en aveugle, n'a pas permis de montrer un bénéfice sur la survenue d'une détresse respiratoire lorsqu'une corticothérapie anténatale était prescrite entre 34 et 36 SA inclus [5]. Le traitement par corticoïdes entre 34 et 36 SA ne réduisait pas le taux de détresse respiratoire (RR 1,82 ; IC 0,17-19,8). Cependant, dans cette étude, la distribution des nouveau-nés en fonction de leur degré de prématurité à la naissance n'était pas homogène. Près de la moitié des nouveau-nés naissaient après 36 SA alors que le groupe 34-34 + 6 SA ne représentait que 11 % de l'ensemble de la population.

Comme le surfactant est synthétisé entre 34 et 38 SA, l'une des hypothèses est que l'injection anténatale de corticoïdes systématique entre 34 et 36+6 SA ne cible pas les fœtus avec une immaturité pulmonaire ayant un réel besoin en corticoïdes. Plusieurs études récentes ont utilisé le TDX-FLM II, un marqueur de maturité pulmonaire dosé sur le liquide amniotique par amniocentèse. Ce test automatisé permet de mesurer le ratio surfactant/albumine dans le liquide amniotique.

L'étude de Shanks [6] *et al.* est une étude américaine monocentrique prospective publiée en 2010 incluant 25 patientes entre 34 et 36 SA ayant eu une amniocentèse montrant une immaturité pulmonaire. Le marqueur de la maturité pulmonaire choisi dans cette étude était le résultat du TDX-FLM II. Les patientes dont les taux amniotiques de TDX-FLM II étaient inférieurs à 45 mg/g, définissant l'immaturité pulmonaire, étaient alors randomisées en 2 groupes : l'un avec corticothérapie, l'autre sans traitement. Une nouvelle amniocentèse était réalisée une semaine après la randomisation et le taux de TDX-FLM II était dosé dans le liquide amniotique. Les auteurs ont montré que l'administration de corticoïdes augmentait significativement le taux de TDX-FLM II en une semaine par rapport au groupe contrôle (28,37 mg/g *versus* 9,76 mg/g, $p < 0,002$). Cette étude montre donc que la maturation pulmonaire est accélérée par l'injection anténatale de corticoïdes chez les fœtus avec une immaturité pulmonaire prouvée biologiquement entre 34 et 37 SA. Le point négatif de cette étude est qu'il n'y a pas d'élément clinique analysé pour conforter les résultats expérimentaux

Yinon *et al.* [7] ont mené une étude rétrospective incluant 167 patientes avec pour objectif de déterminer si l'injection de corticoïdes après 34 SA améliorerait la morbidité néonatale chez les nouveau-nés entre 34 et 37 SA avec une immaturité pulmonaire documentée par dosage de marqueurs par amniocentèse. Les patientes étaient séparées en 2 groupes selon la réalisation ou non d'une corticothérapie entre 34 et 37 SA. La morbidité pulmonaire néonatale était définie par le syndrome détresse respiratoire, la détresse respiratoire transitoire, l'utilisation d'une ventilation assistée, et le besoin de mesure de réanimation en salle d'accouchement. L'effet des corticoïdes sur le syndrome de détresse respiratoire n'était pas significatif (2,4 % *versus* 8,3 % dans le groupe placebo ; $p = 0,16$). Le taux de morbidité respiratoire néonatale était significativement plus bas dans le groupe traité par corticoïdes que dans le groupe contrôle (8,4 % *versus* 21 %, $p = 0,02$). La morbidité respiratoire était donc diminuée par la corticothérapie anténatale chez les prématurés modérés avec immaturité pulmonaire. Cependant, le critère composite de morbidité respiratoire peut être influencé par les modalités de prise en charge du nouveau-né par les pédiatres (notamment l'utilisation d'une ventilation assistée et les mesures de réanimation). On ne peut donc pas exclure dans cette étude rétrospective que le praticien n'ait pas été influencé par la connaissance d'une injection antérieure de corticoïdes.

L'étude de Kamath-Rayne *et al.* [8] a des résultats contradictoires, mais la méthodologie n'est pas comparable aux deux études précédentes. C'est une étude rétrospective américaine monocentrique qui a inclus 362 nouveau-nés à 34 SA ou plus après évaluation de la maturité pulmonaire par amniocentèse.

Les auteurs ont analysé 3 groupes :

- un groupe nouveau-nés inclus entre 34 et 38 SA + 7 j avec immaturité pulmonaire documentée à 34 SA ayant reçu un traitement par corticoïdes suivi d'une naissance avec un délai inférieur à une semaine après la dernière injection ;
- un groupe nouveau-nés inclus entre 34 et 38 SA + 7 j avec immaturité pulmonaire documentée à 34 SA et prise en charge expectative ;
- un groupe contrôle nouveau-nés inclus entre 34 et 38 SA + 7 j avec maturité pulmonaire documentée à 34 SA.

Les auteurs ont montré que les injections de corticoïdes en cas de poumons considérés comme immatures ne réduisent pas la morbidité respiratoire à 34 SA (9,8 % *versus* 3,3 % groupe contrôle). Par ailleurs, les corticoïdes semblaient augmenter les taux d'hypoglycémie et de

sepsis néonatal dans le groupe en ayant reçu. Pour expliquer ces résultats, les auteurs émettent l'hypothèse que les corticoïdes altèrent l'équilibre glycémique et la réponse immunitaire aux infections. Cependant, ces résultats sont limités en raison du caractère rétrospectif de cette étude et par des caractéristiques des groupes qui ne sont pas strictement comparables. Les nouveau-nés ayant reçu des corticoïdes étaient inclus lorsque la naissance survenait moins d'une semaine suivant la dernière injection de corticoïdes. Il est possible qu'il existe des biais liés aux caractéristiques cliniques des patientes, en particulier en fonction de la pathologie à l'origine de la prématurité à l'origine d'un délai plus court et différent entre les groupes, ce qui pourrait expliquer le taux de césarienne plus élevé dans le groupe corticoïde que dans le groupe attitude expectative. On ne peut également exclure une attitude différente des praticiens, plus enclins au déclenchement, en raison de la réalisation de la corticothérapie anténatale.

CONCLUSION

Les données de la littérature sont discordantes à la fois en raison des faiblesses méthodologiques (études prospectives, manque de puissance), et probablement par le manque de consensus sur la définition de la morbidité respiratoire néonatale.

Les travaux en faveur d'un traitement par corticothérapie pour améliorer le pronostic respiratoire néonatal des prématurés entre 34 et 37 SA suggèrent de documenter l'immaturité pulmonaire fœtale par amniocentèse. Il paraît difficile de proposer une amniocentèse dans le seul but de prouver une immaturité pulmonaire fœtale avant chaque traitement par corticoïdes dans les situations à risque d'accouchement prématuré, en particulier en cas de prématurité tardive.

L'amniocentèse reste un geste invasif. De plus, le diagnostic d'immaturité pulmonaire reste controversé avec les techniques actuelles dont la prédictivité reste faible. Démontrer un rapport bénéfice-risque favorable de ce type de prise en charge sera très difficile. L'amniocentèse, pour évaluer la maturité pulmonaire, n'est pas recommandée par le CNGOF [1].

Actuellement, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des corticoïdes entre 34 et 37 SA. Il serait intéressant de mener une étude randomisée de grande ampleur visant à démontrer une diminution du syndrome de détresse respiratoire des nouveau-nés avec une prématurité modérée. Le choix du critère de jugement ainsi que sa définition seront déterminants pour calculer le nombre de patientes nécessaire.

Bibliographie

- [1] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique. Menace d'accouchement prématuré à membranes intactes (2002).
- [2] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
- [3] Crowley PA. Antenatal corticosteroids therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:322-35.
- [4] Sinclair J. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 335-44.
- [5] Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Ramorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696. DOI:10.136/bmj.d1696.
- [6] Shanks A, Gross G, Shim T, Allsworth J, Sadovsky Y, Bildrici I. Administration of steroids after 34 weeks of gestation enhances fetal lung maturity profiles. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:47.e1-5.
- [7] Yinon Y, Haas J, Mazaki-Tovi S, Lapidot N *and al*. Should patients documented fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation be treated with steroids? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:222.e1-4.
- [8] Kamath-Rayne B, De Franco E, and Marcotte M. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation. *American College of Obstetrician and Gynecologists* 2012;119:5.