

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحرر العلمى

جامعة أبو بكر بلقاىد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

LA CORTCOTHÉRAPIE ANTÉNATALE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES A RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Présenté par :

-BENMOSTEFA HAMIDA
- ZERROUKI IMENE

ENCADRÉ PAR DR.KAHLOULA. S

ANNÉE UNIVERSITAIRE:2019/2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

A notre encadrante Dr. KAHLOULA. S maitre assistante en pédiatrie:

On a eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre chef service professeur SMAHI; professeur d'épidémiologie DR.HENAOUI; les résidents de gynécologie et toute l'équipe pédagogique de l'université de tlemcen.

Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance aux personnes suivantes:

- Mon frère ZERROUKI YASSINE(rahemaho allah)
- Nos parents; nos soeurs; nos maris; et ma petite ZERROUKI DANIA pour leurs soutient et leurs encouragements.

❖ *Liste des tableaux*

Tableau 1: Etiologies de la prématurité

Tableau 2: Risques et complications liés à l'immaturité

Tableau 3: le score de silverman

❖ *Liste des figures*

Figure 1: Développement pulmonaire jusqu'à la fin de la période embryonnaire

Figure 2: Développement des vaisseaux pulmonaires 1

Figure 3: Développement des vaisseaux pulmonaires 2

Figure 4: Tissu pulmonaire au stade pseudo glandulaire

Figure 5: Tissu pulmonaire au stade canaliculaire

Figure 6: Image histologique du stade sacculaire

Figure 7: Barrière alvéolo-capillaire

Figure 8: Stade alvéolaire avant la naissance

Figure 9: Stade alvéolaire après la naissance

Figure 10 : Vue d'ensemble du développement pulmonaire prénatal



Liste des abréviations :

AG	âge gestationnel
AC	âge corrigé
ACTH	Hormone adrénocorticotropine « Adrenocorticotropic hormone »
CRF	capacité résiduelle fonctionnelle
CPCT	cytidylphosphocholine transférase
DPPC	dipalmitoylphosphatidylcholine
DBP	dysplasie bronchopulmonaire
DHA	déhydroépiandrostérone
ECUN	entérocolite ulcéronécrosante
FiO₂	fraction inspirée en oxygène
IV	intraveineuse
IM	intramusculaire
IMF	infection materno-fœtale
MAP	menace d'accouchement prématuré
MMH	maladie des membranes hyalines
MPF	maturation pulmonaire fœtale
PPC	pression positive continue
RCIU	retard de croissance intra utérin
RCF	rythme cardiaque fœtal
SE	surfactant exogène
SA	semaine d'aménorrhée
SDR	syndrome de détresse respiratoire

Table des matières

Remerciement	II
Liste des tableaux.....	III
Liste des figures	III
Liste des abréviations.....	IV

Cadre théorique

I. Introduction	2
II. Le développement anatomo-physiologique pulmonaire fœtal.....	3
1. Introduction.....	3
2. Stades de développement pulmonaire fœtal.....	3
2.1. Stade embryonnaire (de 4 à 6 SA).....	3
2.2. Stade pseudo glandulaire (de 6 à 16 SA).....	4
2.3. Stade canaliculaire (de 15 à 25 SA).....	5
2.4. Stade sacculaire (de 24 à 36 SA)	6
2.5. Stade alvéolaire.....	7
2.6. Suite du développement post-natal.....	9
3. La physiologie respiratoire de fœtus.....	9
3.1. L'unité fœto-placentaire.....	10
3.2. L'Adaptation respiratoire à la naissance.....	10
3.3. Première respiration.....	11
4. Le surfactant.....	11
4.1. Composition de surfactant pulmonaire	12
4.2. Les différents surfactants exogènes	12
4.3. L'efficacité	13

III. PREMATURITE ET LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINE(MMH)

1. Définition.....	13
2. Détermination de l'âge gestationnel.....	13
3. Causes de la prématurité.....	14
4. Complications de la prématurité.....	15
5. La maladie des membranes hyalines.....	15
a. Physiopathologie.....	16
b. La clinique.....	16
c. Grades de la MMH.....	18
d. La prévention.....	19
e. Traitement.....	20

IV. La corticothérapie anténatale

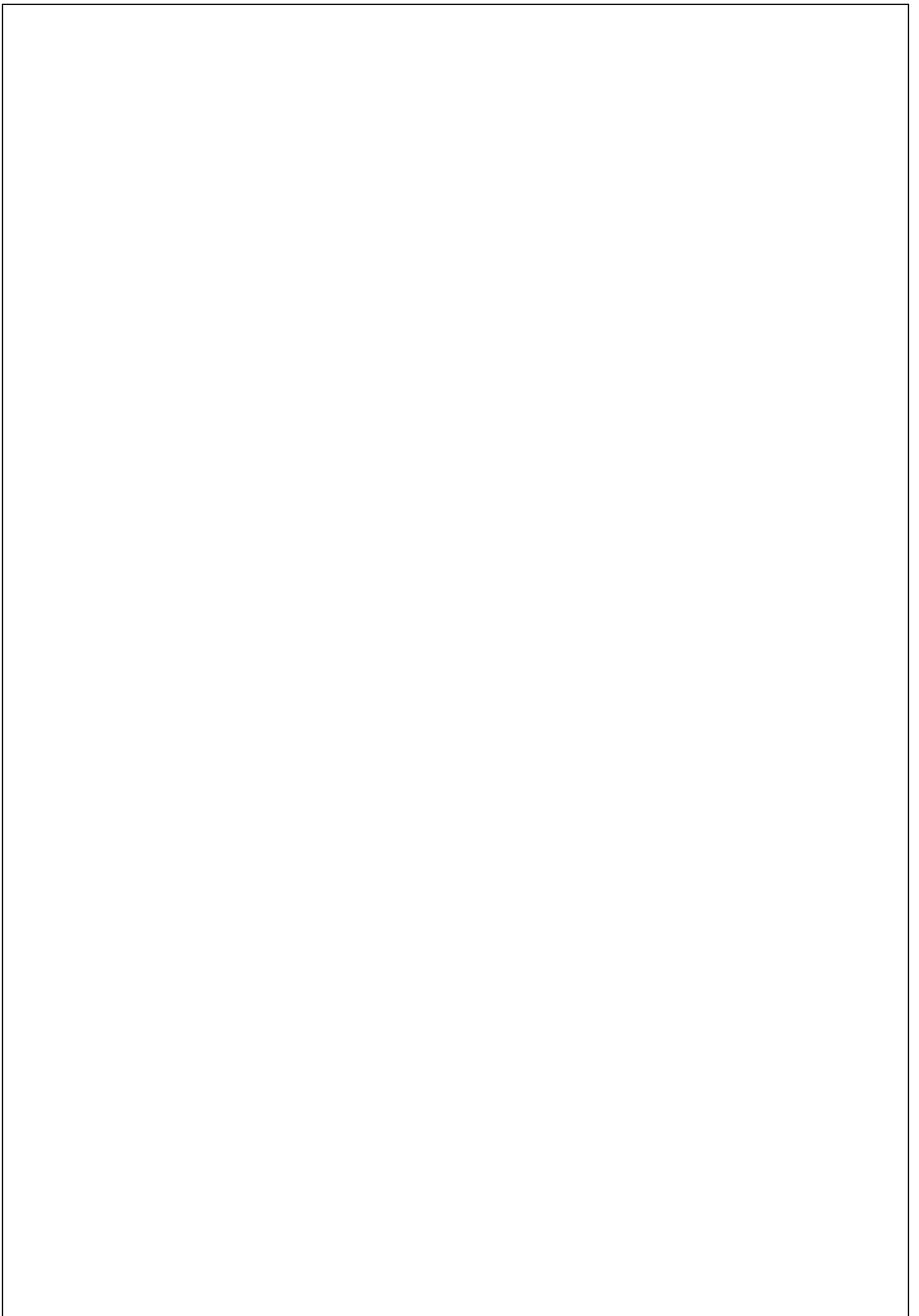
1. Introduction.....	21
2. Données pharmacologiques de la corticothérapie anténatale.....	21
2.1. Présentation des différents corticoïdes utilisés.....	21
2.2. Profil des corticoïdes utilisés.....	22
2.3. Passage transplacentaire.....	22
3. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes exogènes.....	23
3.1. Action des glucocorticoïdes sur les cellules-cibles : interaction hormone- récepteur.....	24
3.2. Action des glucocorticoïdes sur l'enzyme de la biosynthèse de la DPPC.....	24
3.3. Action des glucocorticoïdes exogènes sur les protéines spécifiques du surfactant.....	25
4. EFFICACITÉ DE LA CORTICOTHÉRAPIE ANTÉNATALE.....	25
5. Modalité de traitement ou renseignement thérapeutique.....	26
5.1. Type de corticoïde utilisé.....	26
5.2. Posologie.....	26
5.3. Voie d'administration.....	27
6. Les effets secondaires de la corticothérapie anténatale.....	27
6.1. Effets néfastes pour le nouveau-né.....	27
6.2. Effets néfastes pour la mère.....	29
7. Indications de la maturation pulmonaire fœtale.....	30
7.1. Introduction.....	30
7.2. Indications à la maturation pulmonaire fœtale (MPf).....	30
7.3. Situations obstétricales particulières.....	32
7.3.1. Rupture prématurée des membranes.....	32
7.3.2. Hypertension artérielle gestationnelle.....	32
7.3.3. Diabète gestationnel ou préexistant.....	32
7.3.4. Grossesses multiples.....	33
7.3.5. Cas particuliers.....	33

8. Contre-indications à la maturation pulmonaire fœtale	34
9. Répétition de la maturation pulmonaire fœtale.....	35
10. Attitude pratique.....	36
V. CONCLUSION.....	37

Cadre pratique

❖ Problématique	42
❖ Matériel et méthodes.....	43
1. Population d'étude.....	43
2. Choix de l'outil de l'enquête.....	43
❖ Analyse de questionnaire et discussion des résultats.....	43
❖ Conclusion	53
✓ Bibliographie	54
✓ Annexe	55

CADRE THEORIQUE



I. Introduction

La prématurité reste la principale cause de morbi-mortalité dans les premières années de vie. Ce problème est d'ampleur mondiale, 15 millions d'enfants naissant prématurément chaque année dans le monde.

Dans le contexte de la prématurité, l'enjeu reste le devenir de l'enfant. Celui-ci est marqué à court terme par la mortalité et les complications précoces représentées par la maladie des membranes hyalines, les hémorragies cérébrales, la leucomalacie péri ventriculaire ou encore l'entérocolite ulcéro- nécrosante et à long terme par les séquelles potentielles avec le handicap qui en découle. En effet, il a été montré que des enfants nés grands prématurés présentaient un trouble moteur ou sensoriel ou un retard intellectuel à l'âge de 5 ans.

L'accélération physiologique de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de la gestation est un des effets de l'accroissement de la production de cortisol par le cortex surrénalien. Elle est caractérisée en particulier par l'accumulation intracellulaire d'inclusions lamellaires de surfactant dans le pneumocyte de type II.

Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire. Le traitement par les glucocorticoïdes exogènes se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire.

La découverte de l'effet favorable de la corticothérapie prénatale sur la fonction respiratoire de l'agneau prématuré revient à *Liggins et Howie* en 1969.

Trois ans plus tard, la même équipe montrait l'intérêt des corticoïdes prescrit à la mère en période anténatale, en prévention des complications de la prématurité.

Depuis, la corticothérapie anténatale fait partie intégrante des recommandations de prise en charge des grossesses à risque d'accouchement prématuré.

En effet, de nombreuses études ont montré ses multiples bénéfices, en particulier dans la prévention des complications respiratoires et neurologiques liées à la prématurité.

I. Le développement anatomo-physiologique pulmonaire fœtal

1-Introduction

Le développement pulmonaire prénatal détient une place particulière par rapport au développement d'autres organes dans l'organisme. En tant qu'organe respiratoire le poumon n'est pas nécessaire au cours de la vie intra-utérine. Il doit toutefois être développé au point de pouvoir être immédiatement fonctionnel au moment de la naissance. C'est pour cela que le **développement pulmonaire s'étend** depuis la **période embryonnaire**, en passant par la **période fœtale**, jusqu'**après la naissance**. Seule l'ébauche pulmonaire est mise en place au cours de la période embryonnaire. Au cours de la vie intra-utérine le poumon a une fonction très différente, mais néanmoins significative. Il est notamment une **source importante** de production du **liquide amniotique**. En effet, environ 15 ml/kg de poids corporel de liquide amniotique sont produits chaque jour. Ce liquide est dégluti ou excrété via la trachée et la bouche.

2-Stades du développement pulmonaire fœtale

2.1. Stade embryonnaire (de 4 à 6 SA) :

Le stade embryonnaire du développement pulmonaire débute avec la formation d'une gouttière dans la partie ventrale du pharynx, le **sillon laryngotrachéal ou sulcus laryngotrachealis** (environ 28 jours). Après quelques jours un bourgeon se forme à sa partie distale, il s'agit de l'**ébauche pulmonaire** (environ 30 jours). Lors de sa division consécutive en deux bourgeons bronchiques primaires (ou bronches souches) environ 33 jours), le bourgeon gauche plus petit, est presque horizontal, alors que le bourgeon droit un peu plus grand s'étend parallèlement à l'œsophage et plus caudalement. Ainsi l'**asymétrie** pulmonaire, telle qu'elle est visible à l'âge adulte, est désormais établie. Les divisions subséquentes des bourgeons endodermiques, à l'origine des **bronches secondaires (ou lobaires)**, se feront également de manière inégale. A droite ils se forment **trois** bourgeons, alors qu'à gauche ils ne s'en forment que **deux**, correspondant aux lobes pulmonaires ultérieurs. Lors de l'étape suivante, correspondant à la fin de la période embryonnaire, les **segments** des différents lobes pulmonaires seront formés.

Le développement pulmonaire émane donc du **sillon laryngotrachéal** qui se divise généralement de manière dichotomique. A la fin de la période embryonnaire les premiers segments apparaissent dans les cinq lobes pulmonaires (trois à droite et deux à gauche), il s'agit des futures bronches tertiaires (ou segmentaires). Le poumon ressemble alors, avec ses extrémités ballonnées, à une glande exocrine.

A ce stade les **vaisseaux pulmonaires** avec leurs anastomoses définitives se sont également formés.

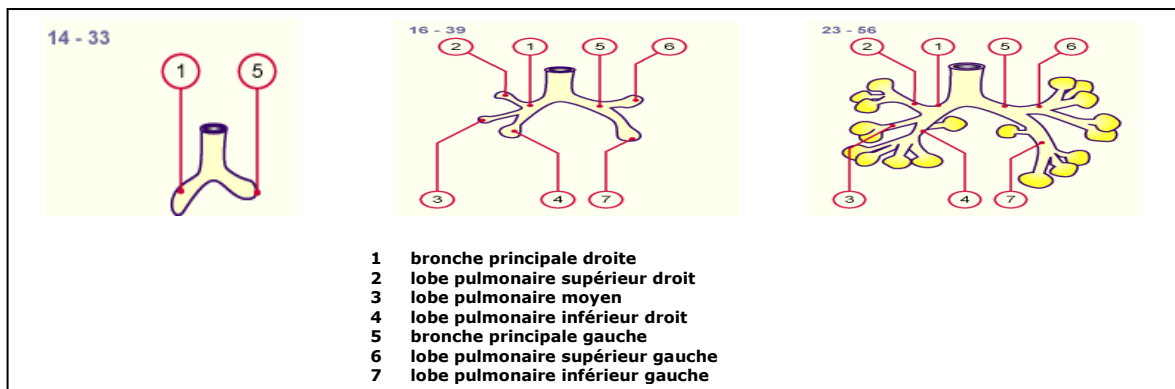


Fig1. Développement pulmonaire jusqu'à la fin de la période embryonnaire

La circulation pulmonaire (petite circulation) se développe à partir du **6e arc aortique**. Ce dernier a un développement quelque peu différent des 4 autres arcs aortiques. Initialement il se forme un **plexus vasculaire** issu du sac aortique autour de l'ébauche pulmonaire. Le 6e arc ne sera véritablement formé qu'à partir du moment où des vaisseaux issus de l'aorte dorsale auront à leur tour pénétré dans ce plexus, assurant ainsi la jonction entre le **tronc pulmonaire** et l'**aorte dorsale** (correspondant au 6e arc aortique).

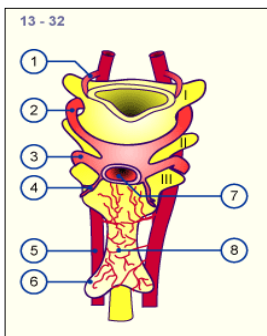


Fig. 2

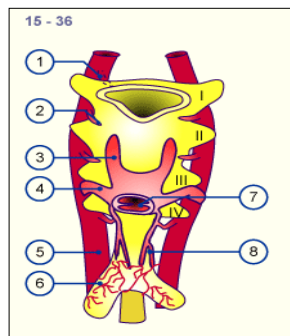


Fig. 3

- 1. 1e arc aortique (en régression)
- 2. 2e arc aortique
- 3. 3e arc aortique (la partie ventrale forme la carotide interne)
- 4. 4e arc aortique (droite: partie de l'artère sous-clavière, gauche: crosse de l'aorte)
- 5. Aorte dorsale
- 6. Bourgeon pulmonaire
- 7. Sac aortique
- 8. Plexus pulmonaire.

Fig. 2 - Développement des vaisseaux pulmonaires : Un plexus vasculaire, émanant du sac aortique se développe autour de l'ébauche pulmonaire, il va progresser en direction caudale accompagnant les bourgeons pulmonaires.

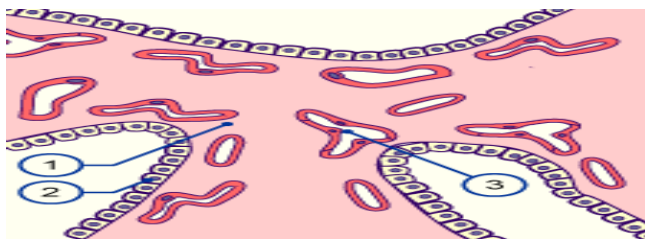
Fig. 3 - Développement des vaisseaux pulmonaires : Un plexus émane également de l'aorte dorsale qui communiquera bientôt avec le plexus ventral, assurant ainsi la liaison entre le sac aortique ventral et l'aorte dorsale. A gauche, il se formera le conduit artériel.

2.2. Stade pseudo glandulaire (de 6 à 16 SA) :

Le poumon ressemble à ce stade de son développement à une **glande tubulo-acineuse**. D'après la vision classique du développement, la totalité des voies de **conduction de l'air** jusqu'aux **bronchioles terminales** seraient mises en place à ce stade (16 ramifications).

De nouvelles études morphométriques ont cependant montré qu'à la fin du stade pseudoglandulaire on était en présence, du moins en partie, de 20 ramifications, ce qui signifie qu'à ce stade les bronchioles respiratoires sont déjà formées.

La voie primordiale de conduction de l'air, l'arbre trachéo-bronchique, est initialement revêtue d'un **épithélium à cellules prismatiques**. Ces cellules sont les précurseurs des **cellules épithéliales ciliées** et des **cellules sécrétrices**. C'est à la suite des bronchioles terminales, dans la **partie respiratoire** du poumon, qu'apparaissent les premières cellules pulmonaires spécifiques: les **pneumocytes de type II**. L'épithélium broncho-pulmonaire en développement commence alors à produire du **liquide amniotique** qui sera détectable jusqu'à la naissance.



- | | |
|---|------------------------|
| 1 | mésenchyme pulmonaire |
| 2 | pneumocytes de type II |
| 3 | capillaires |

Fig. 4 - Tissu pulmonaire au stade pseudo glandulaire

Fig. 4 Au stade pseudoglandulaire les poumons ressemblent à une glande. Les précurseurs des pneumocytes sont détectables à la fin de ce stade au niveau de l'épithélium cubique.

Dans les **voies de conduction de l'air pulmonaires centrales**, l'épithélium commence à se différencier en **cellules ciliées** et en **cellules en gobelet (caliciformes)**. Dès la 10^e semaine on trouvera en outre du cartilage, ainsi que de la musculature lisse dans la paroi des bronches. La différenciation pulmonaire procède en **direction centrifuge**. De ce fait certaines régions périphériques gardent encore un épithélium cubique peu différencié largement au-delà du stade pseudo glandulaire. Ce qui est essentiel pour la poursuite de la progression de l'arbre respiratoire dans le tissu conjonctif avoisinant.

2.3. Stade canaliculaire (de 15 à 25 SA)

Si on se tient aux descriptions classiques du développement des différents stades pulmonaires, les **bronchioles terminales** donnent naissance au cours de la **phase canaliculaire**, aux **canalicules** ou **tubules**, constituant la **partie réellement respiratoire** du poumon, ou encore le **parenchyme pulmonaire**. L'ensemble des unités respiratoires élémentaires dérivant d'une **bronchiole terminale**, forme un **acinus**. Chaque acinus comprend plusieurs générations (3 à 4) de **bronchioles respiratoires**, prolongées par un canal alvéolaire dont le bourgeonnement donnera un peu plus tardivement naissance aux sacs alvéolaires. En admettant que de nombreux segments pulmonaires aient déjà atteint le stade de **canal alvéolaire** dans la phase pseudo glandulaire, l'élément marquant de ce stade canaliculaire est la **modification de l'épithélium**, ainsi que du **mésenchyme** environnant. Le

long de l'acinus dérivant de la bronchiole terminale, le mésenchyme est envahi par un **réseau de capillaires**, ceignant les acini, et formant ainsi la structure de base pour les futurs échanges gazeux. La **lumière des tubules** s'élargit et une partie des cellules épithéliales s'aplatissent. Les **pneumocytes de type II cubiques** se différencient en **pneumocytes de type I pavimenteux**.

Une différenciation suffisante des pneumocytes de type II en pneumocytes de type I, ainsi que la prolifération des capillaires, marque chez l'homme une **étape importante vers la viabilité** du fœtus en dehors de l'utérus à partir de la **24e semaine de grossesse**.

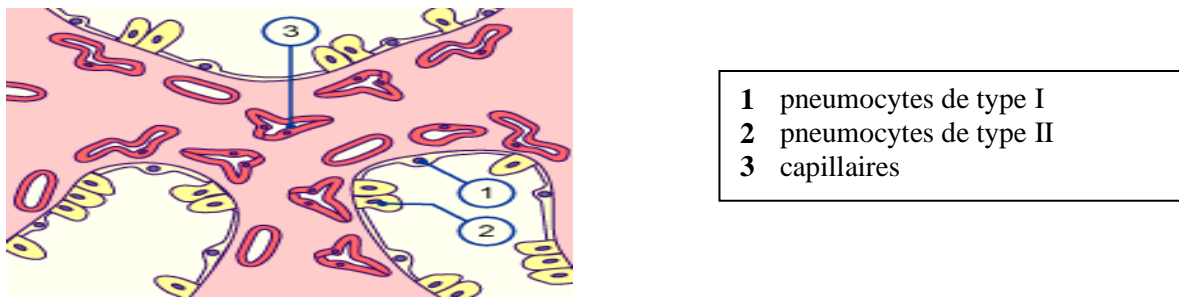


Fig. 5 Tissu pulmonaire au stade canaliculaire

Fig. 5 Les pneumocytes de type II se différencient en pneumocytes de type I. les capillaires s'approchent de la paroi des sacs alvéolaires.

A la fin de la période **canaliculaire** et au début de la période **sacculaire** (environ 25 semaines), une partie substantielle du **liquide amniotique** est produite par l'**épithélium pulmonaire**. La **maturation pulmonaire** peut dès lors être mesurée **cliniquement** sur la base de l'activité des **pneumocytes de type II**, qui commencent à sécréter le **surfactant**.

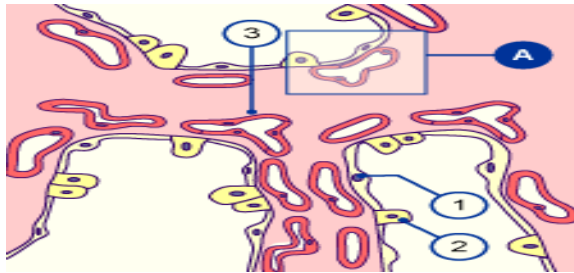
A ce stade, les troubles du développement sont responsables de modifications structurelles du futur parenchyme pulmonaire et affectent par conséquent les composantes responsables des échanges gazeux.

2.4. Stade sacculaire (de 24 à 36 SA) :

Au cours du dernier trimestre des grappes de **sacs alvéolaires** se forment au niveau des parties terminales de l'arbre respiratoire. Les **bronchioles terminales** représentent les dernières bifurcations des **voies de conduction de l'air** chez l'adulte. Les événements se produisant au cours du stade sacculaire concernent la génération d'espaces aériens dans la **partie respiratoire de l'arbre broncho-pulmonaire**.

A l'extrémité distale de chaque division terminale ils se forment des sacs alvéolaires aux parois lisses tapissées par des **pneumocytes de type I et II**. Les septa (septa primaires) entre les sacs alvéolaires sont encore épais à ce stade et contiennent les réseaux capillaires de deux sacs voisins. Le mésenchyme des septa est très riche en cellules, en revanche les fibres de collagène et élastiques sont encore rares. Cette matrice joue toutefois un rôle décisif dans la croissance et la différenciation de l'épithélium sus-jacent.

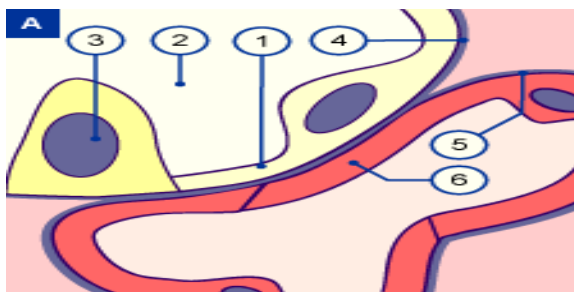
A la fin de ce stade les fibroblastes interstitiels commencent avec la production de matériel extracellulaire dans l'espace intercanalaire et intersacculaire.



- 1 pneumocytes de type I
- 2 pneumocytes de type II
- 3 capillaires

Fig. 6 Image histologique du stade sacculaire

Fig. 6 Les capillaires se multiplient autour des acini. Ils se rapprochent de la surface et forment une membrane basale commune avec celle de l'épithélium alvéolaire.



- 1 pneumocytes de type I
- 2 espace sacculaire
- 3 pneumocytes de type II
- 4 membrane basale de voies respiratoires
- 5 membrane basale des capillaires
- 6 endothélium des capillaires

Fig. 7 - Barrière alvéolo-capillaire

Fig. 7 La barrière alvéolo- capillaire est réduite à trois couches fines: pneumocytes de type I, membrane basale et endothélium des capillaires.

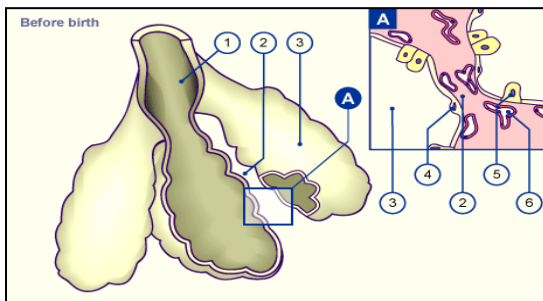
Au moment de la naissance, à savoir à la fin du **stade sacculaire**, **toutes les générations de l'arbre respiratoire conducteur et parenchymateux** sont formées. Les sacs, sont de petites poches à paroi lisse et correspondant aux futurs sacs alvéolaires.

2.5. Stade alvéolaire :

Le **stade alvéolaire** commence à différents moments en fonction des auteurs. Il est probable qu'au cours des dernières semaines de grossesse ils se forment des nouveaux **sacs alvéolaires** donnant naissance simultanément aux **premières alvéoles**. Ainsi chez le nouveau-né à terme le nombre d'alvéoles est estimé globalement au tiers des 300 millions alvéoles définitives. Le développement des alvéoles commence en périphérie et progresse de

manière centripète. Le parenchyme formant les **septa primaires** entre les sacs alvéolaires est constitué par une double épaisseur de capillaires.

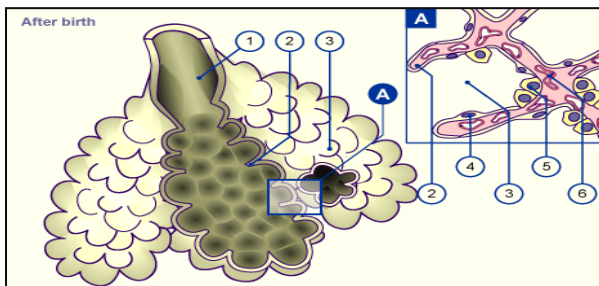
Avant la naissance déjà, les sacs alvéolaires présentent une structure de plus en plus complexe. Il se forme le long des **septa primaires** un grand nombre de « petites poches ». Ces dernières grandissent rapidement et divisent les sacs alvéolaires en sous unités plus petites, les **alvéoles**, qui sont délimitées par les **septa secondaires**. Les études de microscopie électronique ont montré que partout où de telles alvéoles se développent, elles sont entourées de **fibres élastiques**, formant ainsi les septa interstitiels entre deux réseaux capillaires. Leur nombre s'accroît massivement au cours des six premiers mois de vie.



- 1 canal alvéolaire
- 2 septa primaires
- 3 sacs alvéolaires
- 4 pneumocytes de type I
- 5 pneumocytes de type II
- 6 capillaires

Fig. 8 - Stade alvéolaire avant la naissance

Fig. 8 Au stade alvéolaire, les alvéoles se forment à partir des extrémités terminales des sacs alvéolaires et leur diamètre s'accroît progressivement.



- 1 canal alvéolaire
- 2 septa secondaires
- 3 alvéoles
- 4 pneumocytes de type I
- 5 pneumocytes de type II
- 6 capillaires

Fig. 9 - Stade alvéolaire après la naissance

Fig. 9 Au stade alvéolaire après la naissance, ils se forment de plus en plus d'alvéoles à partir des extrémités terminales des sacs alvéolaires. Avec le temps leur diamètre s'accroît et ils seront délimités par de septa secondaires.

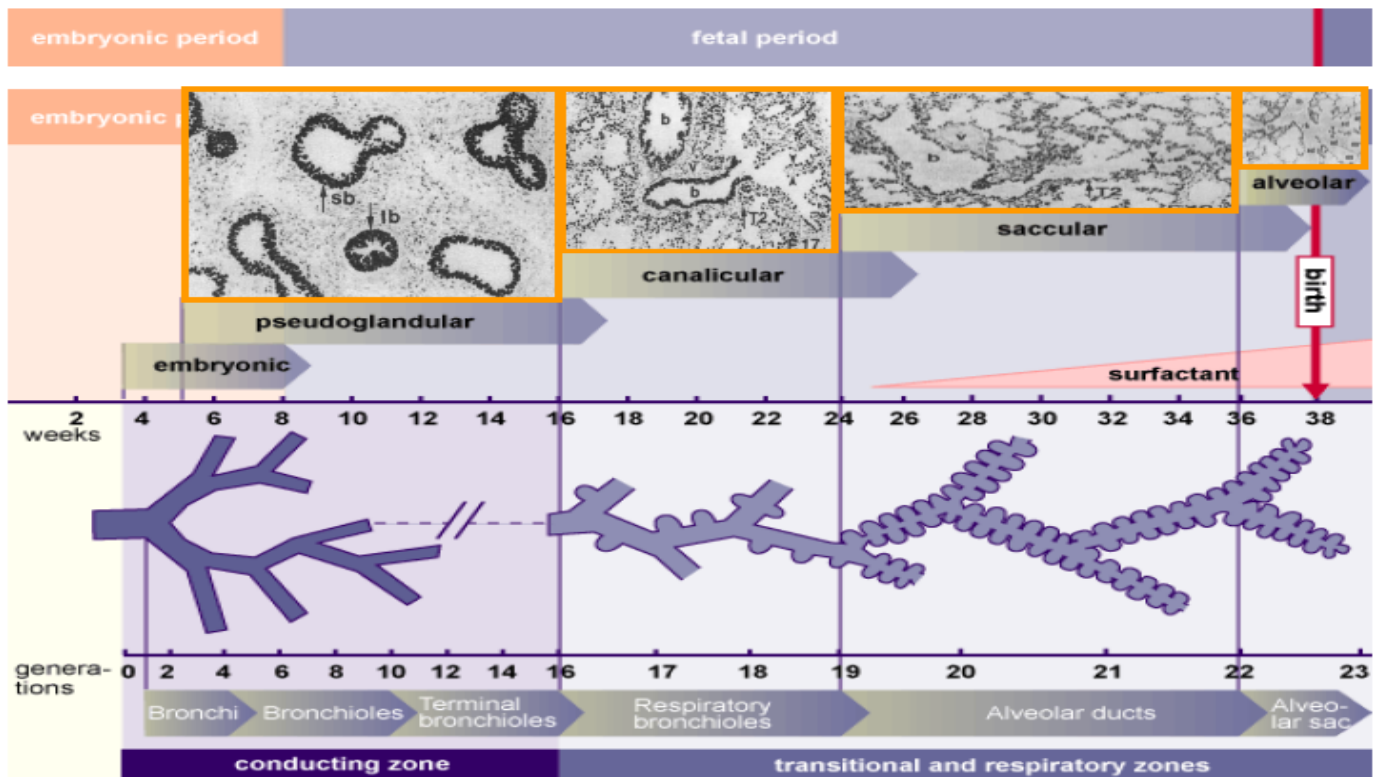


Fig. 10 - Vue d'ensemble du développement pulmonaire prénatal

2.6. Suite du développement post-natal :

Les fonctions respiratoires de l'enfant sont longtemps différentes de celles de l'adulte. C'est pourquoi certaines pathologies sont très fréquentes jusqu'à 8 ans. Cela s'explique par l'immaturation du poumon. Le développement post-natal consiste en :

- L'augmentation de nombre et de taille des alvéoles
- La diminution de la barrière alvéolo-capillaire
- La modification biochimique du parenchyme pulmonaire, qui devient plus élastique
- L'augmentation de taille des voies aériennes de conduction
- La maturation du cartilage
- La maturation de la circulation pulmonaire : augmentation du nombre des vaisseaux, de l'élasticité des parois artérielles. [2]

3. La physiologie respiratoire de fœtus

La vie fœtale est particulière à plusieurs égards, dont la physiologie respiratoire et circulatoire. La naissance marquée par le passage de la vie intra-utérine à après, demande forcément une adaptation des fonctions respiratoire et circulatoire.

3.1. L'unité fœto-placentaire comprend :

- Le fœtus
- Le Placenta
- Qui sont reliés par Les vaisseaux ombilicaux (2 artères, qui fonctionnent comme des veines, et une veine qui fonctionne comme une artère).
- La circulation fœtale est particulière par la présence de shunts. Il s'agit Le ductus venosus ou canal veineux d'Arantius qui relie la veine hépatique et la veine cave inférieure. On peut décrire le fonctionnement de 2 circulations en parallèles qui communiquent entre elles par le canal artériel et le foramen ovale.

La fonction respiratoire du fœtus est essentiellement remplie par le placenta. C'est lui qui **joue le rôle de** poumon fœtal.

La fonction respiratoire du placenta permet l'apport d'oxygène au fœtus et l'évacuation du dioxyde de carbone fœtal. Il est producteur d'acide lactique qui peut passer vers le fœtus, mais il fait barrière au passage de l'acide lactique maternel.

Les **échanges** vont se faire entre le sang maternel (riche en oxygène) et le sang artériel ombilical (mélange de sang artériel et veineux, pauvre en oxygène). L'oxygène va donc passer de la circulation maternelle vers la circulation fœtale par diffusion ($PO_2 \text{ mat} > PO_2 \text{ fœtale}$). Le sang fœtal oxygène repart vers le fœtus par la veine ombilicale, alors que le sang maternel désaturé repart vers les veines utérines. [2]

3.2. L'Adaptation respiratoire à la naissance :

L'adaptation nécessaire à la naissance sera caractérisée par les faits suivants:

- La prise-en-charge de la respiration par le poumon en lieu et place du placenta. Il faudra donc remplacer rapidement le liquide alvéolaire par l'air inspiré. La production de ce liquide doit également s'arrêter, et cela semble être possible par le pic des catécholamines observé au moment de la naissance. Le liquide présent sera grosso modo éliminé pour 50 % via la circulation lymphatique, et 50 % via la sortie par le larynx.
- La PaO_2 , partant de valeurs comprises entre 25 et 35 mm Hg, s'élève rapidement, ce qui permettra la diminution des résistances vasculaires des vaisseaux pulmonaires et ainsi permettre à la fois une bonne perfusion pulmonaire, la fermeture du ductus venosus et progressivement la fermeture du canal artériel.
- L'élévation rapide de la pression artérielle dans la circulation systémique, à côté de la faible pression dans la circulation pulmonaire, empêchera le passage du sang de l'oreille gauche vers l'oreillette droite via le foramen ovale. [2]

3.3. Première respiration :

Le placenta est remplacé en quelques secondes par les poumons, sinon les conséquences sont graves : défaut d'oxygénation du cerveau, ... L'établissement de cette première respiration dépend de stimulus :

- **sensoriels** :
 - extéroceptifs (changement d'environnement, de température)
 - Proprioceptifs (perception de la pesanteur)
 - Intéroceptifs (le clampage du cordon ombilical modifie la répartition des volumes internes)
- **biochimiques**, déclenchés par l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose consécutives à la naissance. En cas de souffrance in-utero, ces stimulus sont déclenchés et provoquent une respiration in-utero avec inhalation de liquide amniotique.

Lors de la première respiration, l'aération alvéolaire est possible car le liquide pulmonaire a été évacué par les voies aériennes pendant le passage de l'enfant dans la filière génitale ou il est comprimé. De plus, le reste de liquide est refoulé à travers la paroi alvéolaire quand la respiration survient.

À la naissance, il y a une décharge de surfactant par libération du stock intracellulaire. Ce surfactant est reparti par les mouvements des cils et l'excès est résorbé par les macrophages alvéolaires.

La naissance s'accompagne également d'une vasodilatation au niveau de la circulation pulmonaire. [2]

4. Le surfactant :

Le surfactant pulmonaire est constitué de lipides (essentiellement phospholipides) et de protéines spécifiques. Il est synthétisé par les pneumocytes II, stocké sous forme d'inclusions lamellaires et sécrété à la naissance, où sa principale fonction est de diminuer la tension de surface alvéolaire, générée par l'établissement d'une interface eau/air. La diminution de la tension de la surface assure le maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle, réduit le travail respiratoire et optimise les échanges gazeux.

À côté de ces propriétés purement mécaniques, le surfactant a également un rôle dans l'homéostasie alvéolaire et protège l'alvéole de l'arrivée de protéines sériques qui, pour certains, inactivent le surfactant. [3]

4.1. Composition du surfactant pulmonaire :

Le principal phospholipide du surfactant pulmonaire est : la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), qui compte une partie hydrophile, la choline, et une partie hydrophobe constituée de deux molécules d'acide palmitique. D'autres phospholipides et des lipides neutres sont également présents mais en moindre quantité.

À côté de ces lipides sont présentes des protéines spécifiques (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D). Qui représentent deux à cinq pour cent du surfactant. Les protéines hydrophobes SP-B et SP-C, sont sécrétées avec les phospholipides, et ont pour fonction d'accélérer l'adsorption des phospholipides à l'interface air/liquide, de stabiliser le film phospholipidique lors des contraintes subies à chaque cycle de compression/décompression, et de protéger le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques. Leur déficit peut perturber gravement les capacités fonctionnelles du surfactant. Les protéines hydrophiles SPA et SP-D sont des lectines, qui appartiennent à la sous famille des collectines. Elles interviennent essentiellement dans l'immunité non spécifique du poumon. [3]

4.2. Les différents surfactants exogènes (SE)

Il existe deux types de SE:

- **Les SE naturels** : d'origine animale purifiés à partir de broyats de poumons ou de lavage broncho-alvéolaire, extraits de poumons de bœuf (Survanta®), de veau (Infasurf), ou de porc (Curosurf). Tous ces surfactants naturels ont des concentrations en phospholipides supérieures à 80 % et contiennent les protéines SP-B et SP-C, mais pas les protéines SPA et SP-D.
- **Les SE artificiels** : ceux d'ancienne génération sont dépourvus de protéines. Ils ne sont plus utilisés, au moins en France. Les SE artificiels de nouvelle génération comprennent des protéines ou peptides qui reproduisent les propriétés des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. Citons le Lucinactant (ou KL4), constitué par l'addition d'un peptide synthétique mimant ou reproduisant un domaine actif de SP-B et qui est autorisé par la FDA, le Lusupultide ou SP-C surfactant qui contient une SPC recombinante et le CHF 5633 de Chiesi, qui contient des analogues des protéines B et C, en phase d'essai clinique actuellement. [3]

4.3. L'efficacité :

L'efficacité des SE a enfin été évaluée par plusieurs dizaines d'essais randomisés contrôlés. Globalement, les effets des SE sont les suivants :

- La mortalité est diminuée d'environ 40 %;
- Les pneumothorax et emphysème interstitiel sont diminués d'environ 50 %;
- Le nombre de survivants sans DBP est augmenté;
- La morbidité non respiratoire (persistance du canal artériel, digestive [ECUN], neurologique, et rétinienne) n'est pas modifiée. [3]

II. PREMATURITE ET LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINE(MMH) :

1. Définition

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1961), une naissance est prématuré si elle a lieu avant le 259^{ème} jour suivant le premier jour des dernières règles, soit avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues. L'âge gestationnel (AG) exprimé en SA est défini de façon chronologique à partir du premier jour des dernières règles jusqu'à la naissance. [4]

2. Détermination de l'âge gestationnel :

La détermination de l'AG fait appel à trois méthodes principales : la date des dernières règles, mensurations de l'embryon obtenues par une échographie précoce, les scores neurologiques et morphologiques postnatales (score de Dubowitz, de Farr, de Ballard). Chacune de ces méthodes a des avantages, des inconvénients et une précision variable. L'AG déterminé par la date des dernières règles selon la règle de Naegele, professeur de gynécologie obstétrique à l'université d'Heidelberg, (publication de 1812) est assez précis chez une patiente ayant des cycles réguliers. Cependant, plusieurs facteurs peuvent mettre en défaut l'AG calculé dans ces conditions : incertitudes concernant la date exacte, préférences de chiffres, métrorrhagies, existence de cycles anovulatoires ou d'une ovulation différée. Les résultats de l'échographie (longueur cranio caudal, mesure du diamètre bipariétal) pratiquée au cours du premier trimestre de grossesse ou au début de deuxième trimestre donne des résultats précis à 3-5 jours dans 95% des cas. Cependant, les données de l'échographie sont prises en défaut après 19-20 SA ou s'il existe une anomalie précoce de la croissance fœtale.

L'appréciation de l'AG par les scores postnatals est la méthode la plus imprécise avec une tendance à la surestimation de l'AG et une non-prise en compte de différences liées aux paramètres génétiques tels que l'origine ethnique. L'analyse du tracé électroencéphalographique peut apporter une contribution à l'évolution de l'AG du fait de la maturation du tracé en fonction du terme. Cependant, cette méthode est peu précise et de nombreux paramètres périnataux sont susceptibles de modifier les tracés. En fin, on définit l'âge corrigé (AC) par la somme de l'AG et de l'âge post natal(ou chronologique).

3. Causes

Il existe le plus souvent plusieurs facteurs de risque/étiologiques intriqués (tableau 1). [5]

-Prématurité spontanée (60 %)	-Causes maternelles	<ul style="list-style-type: none"> – Facteurs de risque de MAP : • antécédents d'accouchement prématuré • multiparité • conditions socio-économiques défavorables, travail pénible • tabagisme, prise de toxiques • âge maternel < 18 ans ou > 35 ans – Causes générales : • infections (urinaires, cervico-vaginales) • maladie chronique (diabète, HTA, pathologie thyroïdienne) – Causes locorégionales : • malformations utérines (distilbène syndrome), fibromes • béance cervico-isthmique
	-Causes ovulaires	<ul style="list-style-type: none"> – Causes fœtales : • grossesses multiples • anomalies chromosomiques et malformations fœtales à l'origine d'un hydramnios – Causes annexielles : • chorioamniotite • rupture prématurée des membranes • hydramnios
	-Idiopathiques	
-Prématurité induite (40 %)	-Causes maternelles	<ul style="list-style-type: none"> – Prééclampsie avec signes de gravité – Hématome rétroplacentaire – Placenta prævia hémorragique – Décompensation de pathologie générale (HTA, diabète)
	-Causes fœtales	<ul style="list-style-type: none"> – RCIU sévère – Allo-immunisation Rhésus – Asphyxie fœtale (quelle qu'en soit la cause)

Tableau 1. Etiologies de la prématurité.

4. Complications

Le nouveau-né prématuré est caractérisé par l'immaturation de toutes ses fonctions physiologiques, à l'origine des pathologies spécifiques de la prématurité (tableau 2). [5]

-Immaturation générale	-Thermique	-Hypothermie
	-Immunitaires	-IMF et les infections nosocomiales
	-métaboliques	-Anémie ; Hypoglycémie ; Hypocalcémie
-Immaturation d'organes	-Cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies intra ventriculaires - Leuco malacie péri ventriculaire - Apnées
	-Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie des membranes hyalines - Apnées - Dysplasie broncho-pulmonaire
	-Cardiaque	-Persistance du canal artériel
	-Digestive	<ul style="list-style-type: none"> - Entérocolite ulcéronécrosante - Difficultés d'alimentation (dus à l'immaturation de la succion déglutition avant 34 SA et des capacités de la motricité digestive)
	-Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Ictère - Hypoglycémie
	-Ophtalmique	- Rétinopathie du prématuré (due à l'immaturation et favorisée par l'hyperoxie).

Tableau 2. Risques et complications liés à l'immaturation.

5. La maladie des membranes hyalines ou syndrome de détresse respiratoire (SDR)

Cette entité correspond à un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë secondaire à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en surfactant et à d'autres facteurs tels l'immaturation structurelle du parenchyme ; de la vasculature pulmonaire ; de la membrane alvéolo-capillaire et les troubles de la commande ventilatoire.

En l'absence de surfactant pulmonaire, la compliance pulmonaire diminue avec l'effondrement de la CRF.

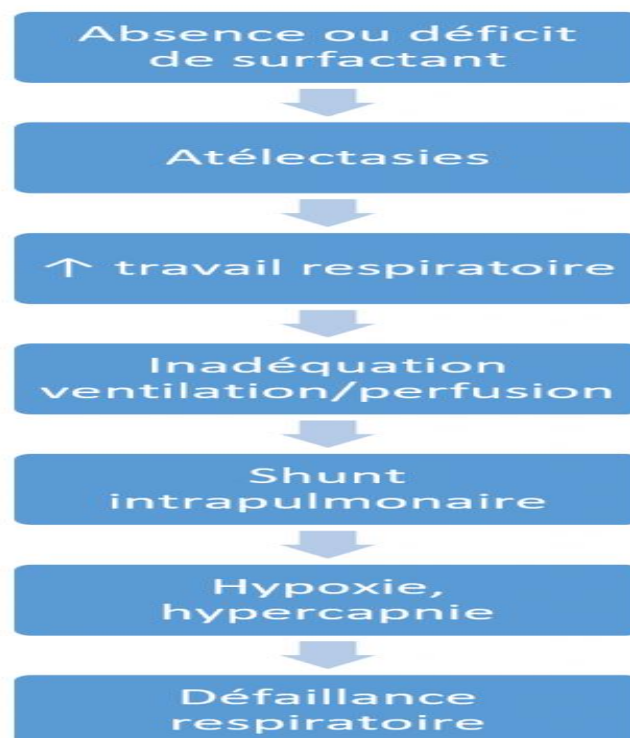
Le SDR touche presque exclusivement les prématurés avec une incidence d'autant plus forte que l'âge gestationnel est faible (80% avant 28 SA et 5% après 32SA). [6]

a. Physiopathologie :

Le point de départ est une immaturité pulmonaire, chez l'enfant prématuré. On a donc un déficit en surfactant. L'absence de surfactant augmente la tension de surface alvéolaire, et ça provoque un collapsus alvéolaire. Du coup, le nouveau-né doit augmenter son travail respiratoire pour la maintenir ouverte.

Les zones vascularisées, non ventilées, provoquent un shunt intra pulmonaire, et donc une hypoxémie progressive. Ceci provoque un collapsus massif avec insuffisance respiratoire et hypercapnie, car on est sur un poumon restrictif.

Ainsi on a :



b. La clinique :

Le tableau clinique comporte :

- Cyanose, signe de rétraction (geignement expiratoire), râles crépitants ;
- Hypoxémie et acidose hypercapnique ;
- Syndrome alvéolaire radiologique.

On peut utiliser le score de Silverman afin d'observer l'enfant et de « coter » sa détresse respiratoire (tableau3).

Score	Balancement thoraco-abdominal	Battement des ailes du nez	Tirage intercostal	Entonnoir xyphoïdien	Geignement expiratoire
0	absent	absent	absent	absent	absent
1	thorax immobile	modéré	intercostal	modéré	au stéthoscope
2	respiration paradoxale	intense	intercostal et sus sternal	intense	à l'oreille

Tableau 3 : le score de silverman

Un score de 1 à 4 constitue une détresse légère, de 5 à 7, elle est modérée, de 8 à 10, elle est sévère.

Typiquement, en cas de MMH, on observe une détresse respiratoire dès la naissance, ou à quelques heures de vie. On a :

- Un gémissement expiratoire : il permet d'éviter le collapsus alvéolaire
- Une utilisation de musculature accessoire : le tirage intercostal indique une diminution de la compliance
- Un battement des ailes du nez : il diminue la résistance des voies aériennes
- Une cyanose : elle indique une augmentation des besoins en oxygène
- Une tachypnée : à cause de la MMH, la compliance pulmonaire diminue (et donc le volume respiratoires). La constante de temps du nouveau-né diminue de facto, il arrive plus vite à l'équilibre. Ses temps inspiratoires sont donc diminués
- Des bruits diminués à l'auscultation pulmonaire

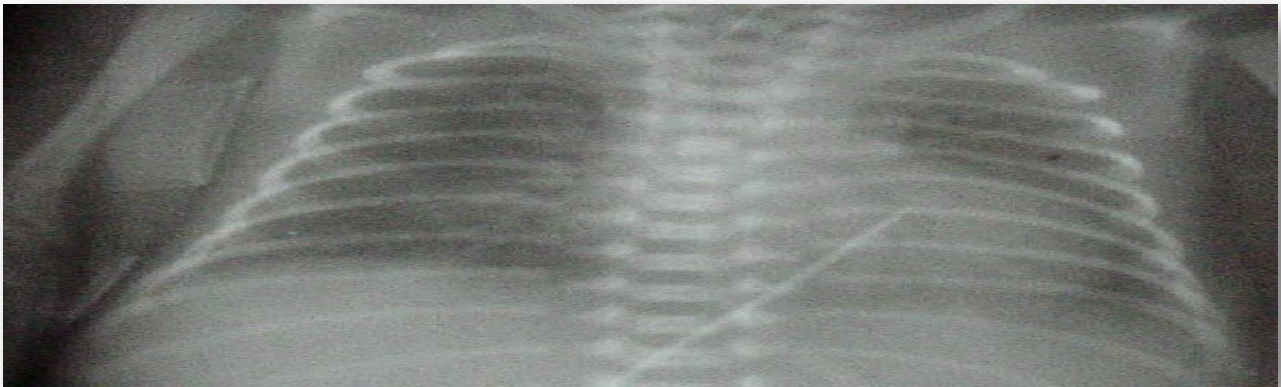
-L' évolution naturelle se fait en trois phases :

- Aggravation progressive les 24 premières heures
- Puis stabilisation
- Puis amélioration franche et rapide après 72 heures précédée d'une augmentation des sécrétions bronchiques et d'une crise polyurique. [7]

c. Grades de la MMH :

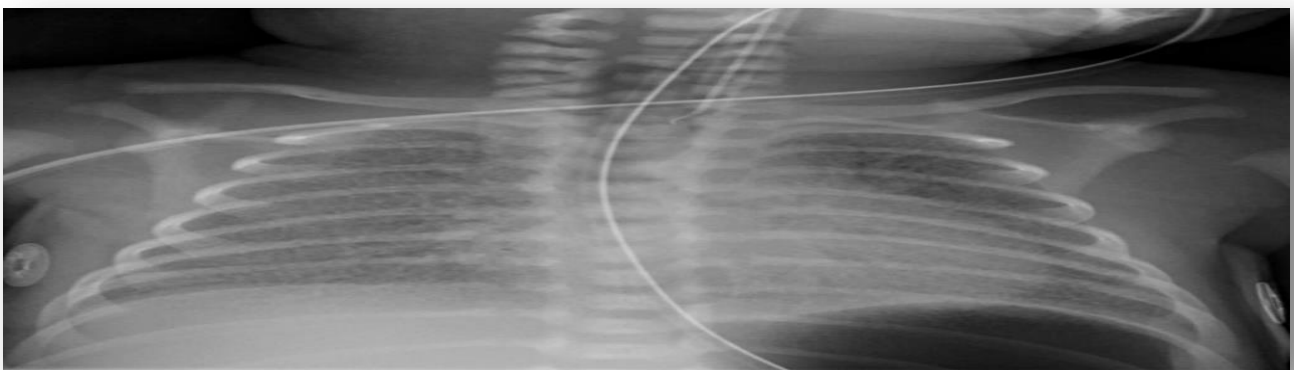
Grade I :

On a une radio normale, avec un peu d'infiltrat. Mais on peut bien observer la silhouette cardiaque. On peut aussi apercevoir un broncho gramme modéré.



Grade II :

On aura une radio en « verre dépoli » au niveau du parenchyme pulmonaire, ainsi qu'un broncho gramme, qui surpasse la silhouette cardiaque. La transparence pulmonaire est conservée.



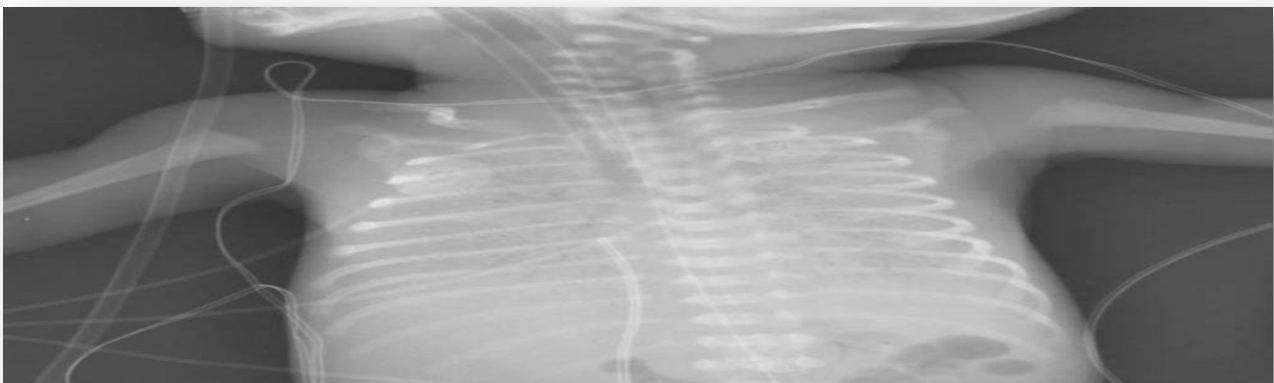
Grade III :

Là, le bronchogramme devient bien visible, et on différencie mal la silhouette cardiaque



Grade IV :

A ce stade, on a un bronchogramme bien visible. On a du mal à apercevoir la silhouette cardiaque, ni même à identifier le diaphragme ni le parenchyme pulmonaire. Le thorax est totalement opaque.



d. La prévention

La prévention du SDR se fait par l'administration anténatale d'un glucocorticoïde fluoré à la mère à risque d'accouchement prématuré avant 34 SA (2 doses de bétaméthasone 12 mg IM à 24 h de distance ou 4 doses de dexaméthasone 6 mg IV ou IM toutes les 12 h au moins 48h avant l'accouchement). Ce traitement complet, diminue l'incidence du SDR, la mortalité néonatale et les hémorragies intraventriculaires. [6]

e. Traitement

La prise en charge a pour objectif d'assurer des échanges gazeux optimaux, permettre un développement pulmonaire optimal et limiter la toxicité de l'oxygène et de la ventilation mécanique.

- **Surfactant exogène** : il existe deux classes de surfactant exogène : les surfactants naturels préparés à partir des poumons des mammifères et les surfactants synthétiques. Leur utilisation diminue la survenue de pneumothorax, l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire et la mortalité néonatale. L'administration la plus précoce possible permet de diminuer la durée de ventilation, l'évolution vers une pathologie respiratoire chronique et les hémorragies intraventriculaires.
- **Assistance respiratoire** : l'application précoce à la naissance d'une pression positive continue nasale (PPC) diminue le retour à la ventilation mécanique et l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire.
- **La ventilation mécanique** conventionnelle synchronisée (type ventilation assisté contrôlée) est la plus utilisée. La ventilation par oscillation à haute fréquence constitue une autre approche thérapeutique, notamment dans les cas d'hypercapnie persistante. Le recours à une ventilation mécanique dépend de la gravité du tableau respiratoire, des anomalies des échanges gazeux et de la mécanique ventilatoire.

L'oxygénothérapie peut se faire par différents moyens :

- Oxygénothérapie par lunettes nasales à faible débit, la quantité délivrée exprimée en litre/minute, la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) non mesurée, gaz ni réchauffé ni humidifié ;
- Oxygénothérapie par lunettes nasales à haute débit, FiO_2 prédéterminée, gaz réchauffé et humidifié ;
- Oxygénothérapie sous enceinte, débit de gaz réchauffé et humidifié élevée (5litres/minute), FiO_2 mesurée ;
- Oxygénothérapie associée à une assistance respiratoire.

Les traitements associés :

- Restriction hydrique modérée (tolérer une perte de poids de 10 % à 15% du poids de naissance pendant les 5 premiers jours de vie) ;
- Restriction des apports sodés pendant les premiers jours de vie ;
- Nutrition entérale trophique précoce ;
- Apports caloriques (glucidolipidiques) et protidiques adaptés. [6]

III. La corticothérapie anténatale

1. Introduction :

La prématurité constitue un enjeu de santé publique mondial, en raison du risque de séquelles neurologiques, mentales ou physiques qu'elle peut engendrer.

Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire. Le traitement par les glucocorticoïdes exogènes se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire.

Cette propriété des glucocorticoïdes est utilisée en pratique pour accélérer la maturation fonctionnelle du poumon et réduire la fréquence et la gravité de la MMH en cas d'accouchement prématuré spontané ou d'indication médicale, ainsi l'incidence d'hémorragies intraventriculaires cérébrales sévères et d'autres complications comme l'entéro-colique nécrosante. La mortalité néonatale des prématurés peut être réduite d'environ 50% grâce à cette thérapie fœtale.

La découverte de l'effet favorable de la corticothérapie prénatale sur la fonction respiratoire de l'agneau prématuré revient à *Liggins et Howie* en 1969.

Trois ans plus tard, la même équipe montrait 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 antérieurs chez la brebis — avaient d'emblée trouvé le type de produit, la posologie et les modalités d'administration.

2. Données pharmacologiques de la corticothérapie anténatale :

2.1. Présentation des différents corticoïdes utilisés :

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).

- **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 **Soludécadron®** (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). [8]

2.2. Profil des corticoïdes utilisés :

-L'efficacité des différents glucocorticoïdes utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire, en cas de menace d'accouchement prématuré, est dépendante de multiples facteurs :

- activité relative intrinsèque de chaque molécule,
- qualité du transfert transplacentaire,
- résistance à l'inactivation placentaire ou fœtale,
- concentration intracellulaire et capacité de liaison (affinité) aux récepteurs.

-Ces corticoïdes passent la barrière placentaire de façon variable et le métabolisme placentaire sous l'action de la 11- β -hydroxylase est plus ou moins important selon les corticoïdes. [8]

2.3. Passage transplacentaire :

- Seules les molécules non liées aux protéines traversent le placenta et interagissent avec les récepteurs, Plusieurs facteurs modulent le transfert placentaire des médicaments :

- l'épaisseur des membranes de l'amnios qui diminue au cours de la grossesse,
- le débit sanguin placentaire,
- la liaison aux protéines plasmatiques,
- le pH plasmatique qui détermine le degré d'ionisation des médicaments,
- le métabolisme placentaire des médicaments : les 11 β -hydroxystéroïdes sont transformés en 11- céto-stéroïdes inactifs dans des proportions variables selon les molécules,

- Ainsi, in vitro, le cortisol, la prednisolone, la bétaméthasone et la dexaméthasone sont inactivés respectivement à **67 %**, **51%**, **7 %** et **2 %**. L'enzyme responsable est une enzyme placentaire : **la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase**.
- **La dexaméthasone et la bétaméthasone** passent facilement la barrière placentaire sous forme active : elles ne sont que très faiblement inactivées par la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (2 % pour la dexaméthasone).

- Les taux plasmatiques obtenus sont du même ordre que ceux des nouveau-nés non traités ayant une MMH, ce qui suggère que le traitement anténatal par la bétaméthasone entraîne une réponse du même ordre que le stress. Elles sont dépourvues d'activité minéralocorticoïde et ont peu d'activité immunosuppressive).
- L'administration de ces dérivés fluorés aux posologies recommandées et en cure unique s'accompagne transitoirement d'une diminution des concentrations sériques en ACTH, DHA et hormone de croissance. Cependant, le taux sérique de cortisol après stimulation par l'ACTH 24 heures ou 4 semaines après la naissance est identique au taux observé chez le nouveau-né non soumis au traitement anténatal.
- Lorsque, malgré la corticothérapie anténatale, le nouveau né développe une MMH. La cortisolémie dosée durant la période aiguë est non significativement différente de celle des nouveau-nés avec MMH et non traités.
- Ceci confirme que l'administration d'une cure de glucocorticoïdes avant la naissance, n'interfère pas avec l'adaptation surrénalienne à un stress postnatal. [8]

3. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes exogènes

Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire à différents niveaux :

- sur différentes enzymes du métabolisme phospholipidique,
- sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant pulmonaire (SP-A, SP-D, SP-B et SP-C).

Plusieurs études ont démontré l'effet accélérateur des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire globale dans de nombreuses espèces, notamment l'agneau, le lapin, le rat et Les primates.

Le traitement hormonal améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal (pression/volume) et les propriétés tensioactives du surfactant. Il favorise l'incorporation des précurseurs marqués dans les composants essentiels du surfactant et en particulier la DPPC et le phosphatidylglycérol. Il induit surtout une augmentation de l'activité de nombreuses enzymes, notamment celle de la cytidylphosphocholine transférase CPCT, enzyme-clef du métabolisme phospholipidique. [8]

3.1. Action des glucocorticoïdes sur les cellules-cibles : interaction hormone-récepteur

-Le mode d'action des glucocorticoïdes dans le poumon foetal obéit aux règles générales des interactions hormones stéroïdiennes-récepteur cytosolique.

-Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes et peuvent donc traverser la membrane plasmique. Ils diffusent alors dans la cellule avant de se lier avec une haute affinité à leurs récepteurs cytoplasmiques complexés avec des protéines particulières que sont les heat shock proteins (hsp) et à une immunophy lline P59. Les hsp augmentent l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes, protègent et augmentent la stabilité de ceux-ci.

-Une fois les glucocorticoïdes fixés à leurs récepteurs, ils perdent leur hsp et P59 et se dimérisent entre eux. L'homodimère formé migre dans le noyau, se fixe sur la séquence cis appelée séquence GRE (Glucocorticoid receptor Responsive Element) qui, selon sa localisation sur le promoteur, aura un rôle d'activateur ou d'inhibiteur.

-D'autre part, il existe des facteurs transactivateurs qui, de par leur capacité à réguler la transcription vont moduler l'activité du complexe hormone-récepteur. [8]

-L'activation transcriptionnelle est détectable 1 heure après l'induction hormonale.

-La concentration cytoplasmique maximale des transcrits du gène cible est obtenue après environ 48 heures.

-La réversibilité de l'induction consiste en la dissociation du stéroïde de son récepteur lorsque l'hormone est substituée.

3.2. Action des glucocorticoïdes sur l'enzyme de la biosynthèse de la DPPC :

-En fin de gestation, chez l'animal, les glucocorticoïdes augmentent la vitesse de biosynthèse de phosphatidylcholine et donc la quantité de phosphatidylcholine dans le poumon, ainsi que l'activité de la choline phosphate cytidyltransférase(CPCT).

-En fait, c'est l'activité catalytique plutôt que la quantité de cytidyltransférase qui est augmentée, en association avec la biosynthèse de phosphatidylcholine.

-Il a été montré que l'effet stimulant des glucocorticoïdes sur l'activité de la CPCT, dans le poumon de fœtus de rat, était médié par les récepteurs des glucocorticoïdes.

-Selon les auteurs, plusieurs mécanismes d'activation de l'enzyme-clef du métabolisme phospholipidique par les dérivés fluorés ont été proposés, dont 2 principaux :

1. l'activation de l'enzyme par sa translocation du cytosol (inactive) au réticulum endoplasmique (active),
2. l'activation par les phospholipides et les acides gras. [8]

3.3. Action des glucocorticoïdes exogènes sur les protéines spécifiques du surfactant :

L'effet des glucocorticoïdes sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant est important. Ceci concerne notamment les protéines hydrophobes SP-B et SP-C. L'administration de dexaméthasone à des rates gestantes augmente la concentration de ces dernières et celles de leur ARNm dans les poumons des fœtus et des nouveau-nés, indépendamment du stade de développement. L'augmentation de la concentration des transcrits après traitement par la dexaméthasone est aussi observée *ex vivo*, dans les explants de poumon humain. [8]

4. 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 néonataux** — dont la plupart ont jusqu'ici été appelés « maladie des membranes hyalines ». Cette diminution est encore plus nette si on se limite à l'étude des enfants nés avant 34 SA (diminution de 52 %). Elle s'accompagne d'une diminution des besoins en oxygène — et en surfactant exogène— du nouveau-né.

Ils diminuent la **mortalité néo-natale** de 37 %. 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 %). 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.

L'incidence de l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) apparaît diminuée dans la méta-analyse de Crowley et dans d'autres études. Cette différence est indépendante de la gravité de la pathologie respiratoire initiale. Par contre, d'autres auteurs montrent, dans des études rétrospectives, que chez des enfants de faible poids de naissance, il y a une augmentation significative du risque d'ECUN qui reste inexpiquée.

L'incidence de la persistance du canal artériel en fonction de la corticothérapie anténatale a été étudiée. Une différence significative existe surtout pour les prématurés ayant un poids de naissance compris entre 501 et 1500 grammes (18 % *versus* 34 %).

Un autre bénéfice de la corticothérapie anténatale, qui pourrait contribuer à diminuer à la fois la mortalité et la morbidité neurologique, est la meilleure adaptation cardiocirculatoire à la vie extra-utérine observée chez le grand prématuré soumis au traitement anténatal Ceci est démontré expérimentalement: la contractibilité myocardique de l'agneau prématuré et la pression artérielle moyenne sont améliorées en cas d'exposition anténatale aux glucocorticoïdes (Stein et coll., 1993). Il est aussi démontré que les grands prématurés traités ont une meilleure pression artérielle moyenne juste après la naissance (Stein et coll., 1993) et ont un besoin moindre en soutien inotrope ou en expansion volémique (Garland et coll., 1995 j Moise et coll., 1995).

La corticothérapie anténatale a enfin un retentissement très significatif sur le coût global des soins délivrés aux enfants prématurés. Il est démontré que dans une population d'enfants nés prématurés, elle diminue significativement la durée de l'hospitalisation (Crowley, 1995). [9]

5. Modalité de traitement ou renseignement thérapeutique :

5.1. 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).

- **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 **Soludécadron®** (ampoules IM ou IV à 4 mg) ou de **Dectancyl®** (ampoules IM à 5 mg). [9]

5.2. 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 ».

- La posologie standard de la MPf est de **2x12mg de bétaméthasone intramusculaire à intervalle de 24 heures** (2x2 ampoules de Célestène-Chronodose®; 1 amp.=1ml=3mg de phosphate de bétaméthasone + 3 mg d'acétate de bétaméthasone) ou de **4x 6 mg de dexaméthasone (phosphate de dexaméthasone) i.m. à intervalles de 12 heures**.
- On ignore si l'un des deux corticoïdes présente un avantage. Dans une étude l'emploi de la dexaméthasone a réduit significativement le taux d'hémorragies cérébrales intraventriculaires et la durée d'hospitalisation aux soins intensifs de néonatalogie en comparaison avec la bétaméthasone. On ne dispose toutefois d'aucune étude à long terme sur l'utilisation de la dexaméthasone. En raison de l'acétate de bétaméthasone la composant, la bétaméthasone présente une absorption et une demi-vie prolongées. Il n'y a pas de différences en termes de taux de SDR et de mortalité périnatale.
- La pleine efficacité de la maturation pulmonaire fœtale n'est obtenue que **48 heures après -le début du traitement** (à savoir la première injection). Une réduction du SDR est déjà observée 24 heures après la première dose de corticoïdes. [10]

5.3. 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®, Soludécadron®).

L'injection sous-cutanée des formes phosphate ou acétate est également possible, aux mêmes doses (Célestène®, Célestène chronodose®, Soludécadron®, Dectancyl®).

Enfin, il faut signaler que la dexaméthasone absorbée per os aurait la même biodisponibilité que la dexaméthasone injectée par voie intramusculaire, mais ce point est discuté. Des arguments indirects plaident en faveur d'une inhibition corticotrope identique quelle que soit la voie d'administration — per os ou intramusculaire. La seule différence entre ces deux voies résiderait dans le décalage du pic plasmatique (voisins de 30 à 90 minutes après l'administration, respectivement). En outre un taux accru d'infections néonatales a été observé lors de la prise par voie orale. [9]

6. Les effets secondaires de la corticothérapie anténatale

6.1. 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 néonatal, par exemple en cas de maladie des membranes hyalines du nouveau-né.

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 néonatale au stress n'est pas altérée. Il en serait exactement de même en cas de répétition des cures. 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.
- **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. Une vasodilatation transitoire des territoires placentaire et cérébral a également été décrite, 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). La première est parfaitement visible sur les tracés d'enregistrement du RCF tandis que la seconde est dépistée électroniquement (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.

- 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. 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. Des recherches complémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

- 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. 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 et le suivi psychométrique et psychologique des enfants. [9]

6.2. 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, 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. Cette augmentation est à mettre en balance avec les bénéfices néonataux de la corticothérapie : pour la majorité des auteurs, elle ne remet aucunement en question leur utilité dans cette indication.
- 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). Chez les patientes diabétiques, on adaptera les doses d'insuline en cas de nécessité.
- L'activité minéralocorticoïde 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 (La survenue d'un œdème pulmonaire n'est observée que lorsque les corticoïdes sont associés avec des tocolytiques (b mimétiques, sulfate de magnésium).
- 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. [9]

7. Indications de la maturation pulmonaire fœtale

7.1. Introduction

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 ». 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.

7.2. Indications à la maturation pulmonaire fœtale (MPf) :

- **24+0 à 33+6 semaines d'aménorrhée (SA)**

Menace d'accouchement prématuré spontané ou induit sur la base d'indications maternelles ou fœtales (telles que retard de croissance intra-utérin sévère dû à une insuffisance placentaire, rupture prématurée des membranes ou encore prééclampsie et syndrome de HELLP) entre **24+0 et 33+6 SA**, avec maturité pulmonaire fœtale inconnue. Ceci est valable aussi bien pour les grossesses uniques que les grossesses multiples.

- **23+0 à 23+6 semaines d'aménorrhée**

Pour les prématurés nés avant la 24^e SA une maturation pulmonaire achevée, réalisée à partir de 23+0 SA, réduit significativement la mortalité néonatale et les troubles du développement neurologique à l'âge de 18-22 mois. Dans des cas individuels, après un entretien approfondi avec les parents, les néonatalogues et les obstétriciens et en tenant compte de la situation clinique, la MPf peut être réalisée **à partir de 23+0 SA déjà**. La recommandation «Prise en charge périnatale à la limite de la viabilité» doit alors être prise en considération. Une MPf avant 23+0 SA n'a pas révélé de bénéfice pour le prématuré.

- **34+0 à 36+6 semaines d'aménorrhée**

Après 34+0 SA la morbidité et la mortalité du prématuré tardif sont toujours encore plus élevées que chez les enfants nés à terme, bien que de moindre ampleur. À cette période les risques de complications pulmonaires liés à la prématurité (SDR, pneumothorax) et les risques d'infections néonatales prédominent, bien que le risque de SDR diminue continuellement entre 34+0 SA et 37+0 SA.

Dans l'unique étude multicentrique importante, randomisée, conduite à ce jour, les prématurés nés entre 34+0 et 36+6 SA ont requis significativement moins d'assistance respiratoire et connu moins de complications pulmonaires sévères après une maturation pulmonaire effectuée pour la première fois entre 34+0 et 36+5 SA. Le nombre de traitements nécessaires pour éviter un cas de complication respiratoire sévère (number needed to treat ou NNT) a été de 1:25. Toutefois un nombre significatif d'hypoglycémies néonatales s'est produit. Le nombre de traitements nécessaires pour provoquer une hypoglycémie chez un prématuré (Number needed to harm ou NNH) a été de 1:11. L'analyse complémentaire n'a révélé une réduction des complications respiratoires sévères que lors d'une césarienne élective planifiée, mais pas lors d'un accouchement par voie basse planifié. Seules les femmes chez lesquelles l'accouchement était attendu dans un délai de sept jours ont été recrutées dans l'étude. Les femmes présentant un diabète sucré, une grossesse multiple ou une césarienne planifiée après 37+0 SA en ont été exclues. Il n'a été procédé à aucune tocolyse et l'accouchement n'a pas non plus été repoussé en cas d'événements obstétricaux ou médicaux pertinents. Une méta-analyse incluant l'essai décrit ci-dessus a montré un taux plus faible de tachypnée transitoire, de même que de SDR sévères sans influence sur le taux de ventilation mécanique, la durée de séjour aux soins intensifs ou la mortalité. Sur la base des données récentes les auteurs ne recommandent la maturation pulmonaire entre 34+0 et 36+6 SA qu'en présence de risques supplémentaires de syndrome de détresse respiratoire:

- Accouchement probable dans un délai inférieur à sept jours,
- Pas de maturation pulmonaire préliminaire,
- Risque respiratoire accru probable durant la période néonatale (par ex. césarienne élective, diabète sucré).

Une maturation pulmonaire généralisée en cas de menace d'accouchement prématuré (contractions prématurées ou rupture prématurée des membranes entre 34+0 et 36+6 SA) n'est pas recommandée à l'heure actuelle, ni d'ailleurs une tocolyse. Le nombre d'accouchements prématurés tardifs représente environ 70% de tous les accouchements prématurés. Les répercussions d'une hypoglycémie transitoire et les effets à long terme d'une maturation pulmonaire tardive, notamment sur le développement neurologique, sont encore trop peu connus et représentent un danger potentiel pour la santé. [10]

- **Après 37+0 semaines d'aménorrhée**

Une étude randomisée menée chez presque 1000 patientes, portant sur l'efficacité de la MPf avant une césarienne élective entre la 37e et 39e SA, a montré que jusqu'à la 38e semaine également, une réduction significative (de moitié) des complications pulmonaires peut être obtenue par une maturation pulmonaire préalable. La sécurité à long terme pour le développement cérébral de l'enfant est également encore trop peu connue en cas de MPf après la 37e SA. Simultanément cette étude a aussi montré qu'un report de la césarienne élective à la 39e semaine a le même effet, voire meilleur, que la MPf. Pour cette raison une planification

idéale de la césarienne est à préférer si possible à la maturation pulmonaire, avec ses effets indésirables potentiels pour l'enfant à naître. Dans des cas particuliers, notamment lorsque la césarienne doit être réalisée avant 38+0 SA, une MPf peut être envisagée. [10]

7.3. Situations obstétricales particulières :

7.3.1. 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 et néo-natale.

Les dernières données colligées par Crowley faisaient cependant état d'une diminution d'environ 50 % des syndromes de détresse respiratoire dans les groupes traités. Ces données ont été confirmées par des études rétrospectives, la diminution des syndromes de détresse respiratoire s'accompagnant d'une diminution des hémorragies intraventriculaires.

Les recommandations actuelles sont donc de prescrire les corticoïdes en cas de rupture prématurée des membranes avant 33 SA, d'une part parce que l'existence d'une avance de maturation est discutée, 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. [9]

7.3.2. Hypertension artérielle gestationnelle

Les complications néonatales liées à une hypertension maternelle résultent le plus souvent de la prématurité. L'utilisation des corticoïdes au cours des grossesses compliquées d'une hypertension artérielle est controversée. Ceci est lié au potentiel hypertenseur de ces molécules. Cependant, aucun accident n'ayant été décrit, la corticothérapie a même été employée au cours d'accidents gestationnels aigus d'origine vasculaire comme les hématomes rétroplacentaires et est maintenant recommandée dans la prise en charge des hypertensions gravidiques ou des prééclampsies ou même dans le HELLP syndrome. [9]

7.3.3. Diabète gestationnel ou préexistant :

Le mécanisme expliquant le retard de maturation pulmonaire fœtale au cours d'un diabète gestationnel reste mal expliqué. Cependant, 2 mécanismes semblent intervenir : d'une part, un défaut de synthèse de DPPC par altération du métabolisme du glycogène secondaire à l'hyperinsulinisme, et d'autre part, un effet antagoniste direct de l'insuline sur les glucocorticoïdes.

Des données cliniques évaluant le retentissement sur la pathologie respiratoire néonatale du diabète maternel sont très contradictoires, le risque de SDR étant le plus souvent très supérieur à celui des enfants dont la mère ne présentait pas de diabète. Le délai de maturation pulmonaire semble surtout lié au contrôle glycémique maternel. En effet, un équilibre glycémique correct permet de réduire le risque de MMH chez le nouveau-né.

En cas de menace d'accouchement prématuré, une corticothérapie préventive peut être proposée sous réserve d'une équilibration stricte du diabète, car l'effet hyper glycémique de la corticothérapie peut déséquilibrer un diabète insulino-dépendant et même conduire à un coma acido-cétosique, risque encore majoré par l'emploi de tocolytiques. [9]

7.3.4. Grossesses multiples

L'incidence élevée de la morbidité et de la mortalité, au cours des grossesses multiples est très dépendante du risque accru de prématurité. Il semble cependant que la maturation pulmonaire est plus rapide que celle observée dans les grossesses uniques.

D'autre part, pour une même grossesse, la pathologie respiratoire peut être variable entre les enfants. La prescription de corticoïdes en vue d'accélérer la maturation pulmonaire lors de grossesses multiples est controversée.

La fréquence des complications obstétricales (HTA) et la prescription prolongée de tocolytiques expliquent en partie ces réticences. De plus, certains auteurs ne retrouvent pas de réduction du risque de MMH dans le groupe des grossesses multiples.

Cette corticothérapie peut être proposée de façon systématique ou non. L'association avec un traitement tocolytique justifie une surveillance cardio-pulmonaire maternelle stricte.[9]

7.3.5. 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, 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. [9]

8. Contre-indications à la maturation pulmonaire fœtale

- Lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué (par ex. RCF pathologique, décollement placentaire), la maturation pulmonaire fœtale n'est pas efficace et donc contre-indiquée.
- **Une infection intra-amniotique sévère fulminante** constitue également une contre-indication. Des signes d'infection maternelle légers généraux ne sont pas une contre-indication absolue à la MPf, notamment en cas d'âge gestationnel très précoce (< 26 SA). Dans ces cas une administration d'antibiotiques à large spectre est indispensable, et les avantages et désavantages d'un report de l'accouchement avec MPf par rapport à un accouchement immédiat sont à évaluer soigneusement.
- Une **infection extragénitale** traitée adéquatement et un **diabète bien équilibré (diabète gestationnel ou diabète préexistant de type I ou II)** de la mère ne constituent **pas une contre-indication** à l'administration de stéroïdes. En cas de diabète préexistant une adaptation des doses d'insuline est nécessaire et la glycémie doit être contrôlée étroitement pendant la MPf.
- **En cas de prééclampsie** entre 24+0 et 33+6 SA la MPf peut être pratiquée pour autant que la situation clinique permette un report de l'accouchement de 12 à 24 heures au minimum.
- -En cas de syndrome de HELLP la maturation pulmonaire fœtale exerce en outre un **effet favorable sur une thrombopénie sévère et sur l'élévation des enzymes hépatiques**, si bien que, selon les circonstances, l'administration de bétaméthasone peut encore être indiquée juste avant l'accouchement, voire même après. [15] On ignore toutefois s'il s'agit là d'un simple «effet de laboratoire» ou si le traitement influence favorablement l'évolution du syndrome de HELLP.
- Lors d'une **rupture prématurée des membranes** entre 24+0 et 33+6 SA, la maturation pulmonaire fœtale doit être accompagnée d'un traitement antibiotique (généralement aussi d'une tocolyse) et, en présence d'une infection intra-amniotique, l'accouchement doit être immédiat.
- Une grossesse multiple ou un antécédent d'accouchement prématuré ne justifie pas la réalisation d'une maturation pulmonaire fœtale en l'absence de risques supplémentaires d'accouchement prématuré tels qu'un raccourcissement du col par exemple. [10]

9. Répétition de la maturation pulmonaire fœtale

La cure unique de corticoïdes administrée aux femmes à risque d'accouchement prématuré a montré un bénéfice majeur en termes de diminution de morbidité et mortalité néonatales. De récentes études expérimentales et cliniques permettent d'évaluer les conséquences à court, moyen et long terme de la corticothérapie anténatale en cures uniques ou répétées. La bétaméthasone et la dexaméthasone sont les deux molécules utilisées. Un bénéfice est établi dès les premières 24 heures suivant la première injection de la première cure. Celui-ci disparaît au-delà de sept jours. La cure unique pourrait être impliquée dans la survenue de perturbations du métabolisme glycémique à long terme. La répétition systématique des cures de corticoïdes au-delà de sept jours après la cure précédente n'est recommandée par aucun auteur. Cette répétition montre un bénéfice significatif en termes de mortalité et morbidité respiratoire, néonatales immédiates, mais de possibles effets adverses ont été mis en évidence sur le plan du développement cognitif. Ainsi, si la répétition d'une cure de rappel diminue les complications immédiates de la prématurité, les données récentes issues de la littérature ne permettent toujours pas de recommander un rappel plus de sept jours après la dernière cure.

Dans les années 90, en raison de son efficacité, la maturation pulmonaire fœtale a été souvent répétée plusieurs fois, à des intervalles de 1 à 2 semaines, dans de nombreuses cliniques en Europe. Il n'existait alors aucune évidence basée sur des études randomisées prouvant un effet supplémentaire. En revanche de plus en plus d'effets négatifs potentiels de l'administration fœtale de glucocorticoïdes, notamment sur la division cellulaire dans le SNC, ont été mis en évidence. Ces dangers concernent avant tout la prolifération et la différenciation des oligodendrocytes, responsables entre autres de la myélinisation des axones autour du faisceau pyramidal. Ceci est d'autant plus important que le pic de division cellulaire des oligodendrocytes est atteint au troisième trimestre de la grossesse. Divers modèles d'expérimentation animale ont ainsi révélé des déficits du développement neurologique après plusieurs répétitions de la MPf par rapport à un traitement unique. Dans les modèles animaux l'administration multiple conduit en outre à un plus faible poids de naissance ainsi qu'à une réduction de la taille cérébrale à la naissance et de la myélinisation axonale.

Après la naissance, des études expérimentales menées chez l'animal ont enregistré des modifications de la tension artérielle et de la réaction de l'insuline au glucose chez les nouveau-nés. Une revue Cochrane publiée en 2015, incluant les résultats de plusieurs études cliniques importantes et randomisées, a révélé entre autres une réduction du risque de syndrome de dépression respiratoire et d'entérocolite nécrosante, mais également une diminution du poids de naissance. Après un ajustement à l'âge gestationnel, plus aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne le poids de naissance. À ce jour les premières études à long terme n'ont pas fait état de différences en termes de survie et de

déficits cognitifs et neurologiques. Lors de répétitions multiples de la MPf (≥ 2 traitements complets), des effets négatifs à long terme sur la croissance et le développement cognitif ont été mis en évidence. L'administration multiple n'est donc pas recommandée. Ces études concluent qu'à l'heure actuelle l'ensemble des données disponibles plaident clairement contre une répétition de routine de la maturation pulmonaire fœtale. [10]

10. Attitude pratique

La maturation pulmonaire fœtale par la bétaméthasone (ou la dexaméthasone) est pratiquée idéalement lors d'une hospitalisation. En l'absence de contractions, de rupture des membranes et sans raccourcissement du col à l'échographie, une tocolyse n'est généralement pas nécessaire pendant la MPf. Attention: la combinaison de la MPf et d'une tocolyse par bêtamimétiques, associée à une infection, augmente le risque d'œdème pulmonaire.

Lors d'une indication à la maturation pulmonaire fœtale entre 23+0 et 24+0 SA notamment, la conduite à tenir pour la surveillance fœtale et une éventuelle intervention (césarienne) sur la base d'une indication fœtale doivent également être clairement définies (par écrit) par l'obstétricien, en accord avec les parents. Le même principe est valable pour l'entretien préliminaire en vue de la prise en charge du nouveau-né en cas d'accouchement (intervention maximale et mesures de réanimations complètes ou soins de confort) par le néonatalogue.

La conduite à tenir est définie lors d'un entretien interdisciplinaire commun. On consultera également à ce sujet la recommandation «Prise en charge périnatale à la limite de la viabilité».

Avant la 34e SA le transfert précoce de la mère dans un centre de périnatalogie pourvu d'une unité de soins intensifs de néonatalogie représente une autre mesure importante. De nombreuses études ont montré que la morbidité et la mortalité néonatales peuvent manifestement être abaissées par cette mesure. La première dose de MPf est à administrer avant le transfert. [10]

IV. CONCLUSION

On conclut cette partie par les dernières recommandations qui concerne la maturation pulmonaire fœtale chez les femmes à risque d'accouchement prématuré publiées dans l'article N°364 sous le titre : **la corticothérapie prénatale pour améliorer les issus néonatales** dans le journal de gynécologie obstétrique de canada daté de septembre 2018. [11]

❖ RECOMMANDATIONS

✓ **Considérations relatives à l'âge gestationnel**

- Une corticothérapie prénatale devrait être administrée systématiquement aux femmes enceintes de 24+0 à 34+6 semaines présentant un risque élevé d'accouchement prématuré dans les sept jours.
- Les femmes enceintes de 22+0 à 23+6 semaines présentant un risque élevé d'accouchement prématuré dans les sept jours devraient se voir offrir une consultation multidisciplinaire sur la probabilité accrue de mortalité périnatale, de morbidité périnatale grave et de morbidité maternelle associée. Une corticothérapie prénatale peut être envisagée si des soins intensifs précoces sont demandés et planifiés.
- Le rapport risques-avantages de la corticothérapie prénatale n'appuie pas l'administration systématique chez les femmes enceintes de 35+0 à 35+6 semaines présentant un risque élevé d'accouchement prématuré dans les sept jours.
- Une corticothérapie prénatale ne devrait pas être systématiquement administrée aux femmes risquant d'accoucher prématurément entre 36+0 et 36+6 semaines de grossesse.
- Dans certaines situations cliniques, une corticothérapie prénatale peut être administrée entre 35+0 et 36+6 semaines de grossesse à la suite d'une discussion entre la femme et son fournisseur de soins pédiatriques sur les risques et les avantages du traitement.
- Une césarienne avant travail planifiée devrait être pratiquée à 39+0 semaines de grossesse ou plus afin de réduire le plus possible la morbidité respiratoire.
- Une corticothérapie prénatale ne devrait pas être administrée systématiquement aux femmes qui subissent une césarienne avant travail à terme (notamment à 37 et 38 semaines de grossesse)

✓ Agents, posologie, traitement et moments du traitement

- Lorsque indiquée, une corticothérapie prénatal devrait être administrée (p. ex., deux doses de bétaméthasone 12 mg administrées par injection intramusculaire à 24 heures d'intervalle, ou quatre doses de dexaméthasone 6 mg administrées par injection intramusculaire à 12 heures d'intervalle).
- Les femmes chez qui l'accouchement est médicalement indiqué devraient recevoir une corticothérapie prénatale seulement lorsque l'accouchement est prévu et planifié dans les sept jours suivants et que les critères d'âge gestationnel sont respectés.
- Les femmes en travail spontané avant terme devraient systématiquement recevoir une corticothérapie prénatale lorsque les critères d'âge gestationnel sont respectés. Ce travail est caractérisé par la présence de contractions utérines régulières associées à une dilatation cervicale importante ou à un changement cervical significatif observé dans le cadre d'examens répétés.

La présence de contractions régulières en l'absence d'une dilatation ou d'un changement cervical ou la présence d'un col court en l'absence de contractions régulières ne sont pas des indications pour une corticothérapie prénatale.


- Les femmes qui reçoivent un diagnostic de rupture prématurée des membranes devraient systématiquement recevoir une corticothérapie prénatale lorsque les critères d'âge gestationnel sont respectés.
- Les femmes qui présentent une hémorragie antepartum importante devraient recevoir une corticothérapie prénatale lorsque le risque d'accouchement dans les sept jours est élevé et que les critères d'âge gestationnel sont respectés.
- Les patientes asymptomatiques qui présentent un vasa prævia ou un placenta prævia devraient recevoir une corticothérapie prénatale lorsque le risque d'accouchement dans les sept jours est élevé et que les critères d'âge gestationnel sont respectés.

- Une corticothérapie prénatale ne devrait pas être administrée aux femmes sur le point d'être transférées vers des soins spécialisés pour subir une évaluation approfondie en l'absence d'un diagnostic bien établi de travail prématuré (c.-à-d. aucun changement cervical documenté et dilatation inférieure à 3 cm).
- Si le risque d'accouchement prématuré diminue de façon significative à la suite de l'administration d'une première dose de corticothérapie prénatale, l'annulation de la deuxième dose devrait être envisagée. Si cette dose est annulée et que le risque augmente à nouveau avant 34+6 semaines de grossesse, l'administration d'une autre dose ou d'un autre traitement devrait être envisagée, selon l'âge gestationnel et le temps écoulé depuis l'administration de la première dose.
- Chez les patientes qui n'ont pas accouché dans les sept jours suivant l'administration d'une corticothérapie prénatale, le rapport risques avantages n'appuie pas l'administration systématique d'une autre corticothérapie, et ce même si le risque d'accouchement prématuré augmente. L'âge gestationnel et le temps écoulé depuis la première corticothérapie prénatale (au moins 14 jours) doivent être pris en considération lors qu'une corticothérapie de secours est envisagée. Une seule corticothérapie prénatale de secours peut être administrée à la suite d'une discussion à propos des risques et les avantages de ce traitement avec la patiente.

✓ **Sous-populations et considérations particulières**

- Les indications pour l'administration d'une corticothérapie prénatale et les âges gestationnels auxquels elle peut avoir lieu devraient être les mêmes pour les femmes enceintes de plus d'un fœtus que pour les femmes enceintes d'un seul fœtus.
- Les femmes enceintes de plus d'un fœtus ne devraient pas recevoir de corticothérapie prénatale si elles ne présentent pas un risque élevé d'accouchement prématuré dans les sept jours.

- Chez les femmes diabétiques, la posologie et les indications pour l'administration d'une corticothérapie prénatale ainsi que les âges gestationnels auxquels elle peut avoir lieu devraient être les mêmes que celles recommandées pour les femmes non diabétiques.
- Une attention particulière devrait être portée à la glycémie des femmes diabétiques dans les jours qui suivent l'administration d'une corticothérapie prénatale en raison de l'augmentation attendue du taux de sucre maternelle.
- Comme les corticostéroïdes provoquent une augmentation temporaire de la glycémie, le dépistage du diabète gestationnel devrait être retardé d'au moins une semaine après l'administration d'une corticothérapie.
- La posologie pour l'administration d'une corticothérapie prénatale (tout comme les indications et les âges gestationnels auxquels elle peut avoir lieu) devrait être la même chez les femmes présentant une obésité que chez les autres parce qu'il n'existe pas suffisamment de données pour guider l'ajustement en fonction du poids maternel.
- Il n'existe pas de données suffisantes pour déconseiller l'administration systématique d'une corticothérapie prénatale en cas de soupçons de retard de croissance fœtal accompagné d'un risque élevé d'accouchement prématuré. Une corticothérapie prénatale devrait donc être administrée, après discussion avec la mère sur les risques et les avantages du traitement, selon les mêmes indications et les mêmes recommandations quant à l'âge gestationnel que pour une grossesse normale.
- Une corticothérapie prénatale ne devrait pas être administrée aux femmes au moment du diagnostic d'un retard de croissance fœtal présumé, un retard de croissance fœtal, sauf en présence d'un risque élevé d'accouchement prématuré dans les sept jours.
- Les femmes devraient être averties qu'une diminution temporaire des mouvements fœtaux peut survenir et être avisées de consulter leur professionnel de la santé dans le cas échéant.



CADRE PRATIQUE

❖ PROBLEMATIQUE :

Les glucocorticoïdes jouent un rôle majeur dans la préparation du fœtus à la vie extra-utérine. Ils agissent tant sur le plan structural que physiologique et conduisent à la maturation de nombreux organes tels que le cerveau, le foie, le rein ou le poumon.

Plusieurs nouvelles données et recommandations sont disponibles dans la littérature pour déterminer l'agent ; la posologie ; la fréquence et l'intervalle d'administration les plus efficaces et pertinents pour la maturation pulmonaire.

C'est ce qui nous a motivés à étudier la pratique de la maturation pulmonaire dans notre service de maternité à l'EHS mère-enfant Tlemcen.

Pour cela on pose la question suivante :

Est-ce que la prescription des corticoïdes aux femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré dans notre service de maternité correspond aux données de la littérature ?

❖ **Matériel et méthodes :**

1. Population de l'étude :

✓ Population cible :

On appelle population cible, l'ensemble des personnes concernées par cette étude, Nous ciblons les résidents en service de gynécologie obstétrique à l'EHS mère-enfant Tlemcen.

✓ L'échantillon :

La population interrogée est composée de **40 résidents** en service de gynécologie obstétrique à l'EHS mère-enfant Tlemcen.

2. Choix de l'outil de l'enquête :

Nous choisissons d'utiliser le questionnaire comme outil d'enquête, pour différentes raisons :

- ✓ Parce qu'il est distribué à un nombre de 40 résidents nous permettant de recenser un plus large éventail de réponses.
- ✓ Il est anonyme, individuel et offre la possibilité à la personne de le remplir dans les circonstances qu'elle choisit. Les réponses sont alors plus réfléchies, concises et moins soumises à l'influence des autres. La nécessité de réaliser un questionnaire afin de cerner l'importance de la situation et de l'analyser objectivement.

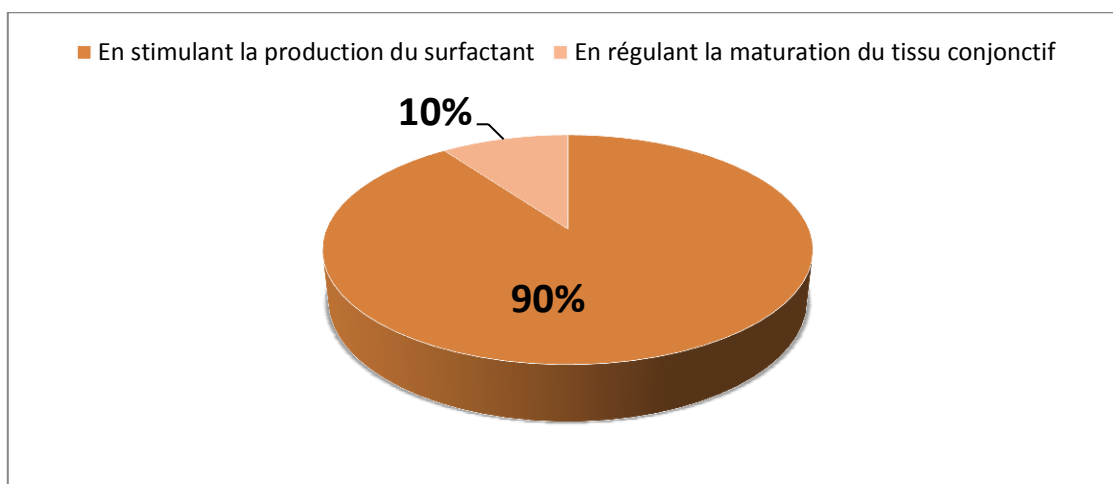
❖ **Analyse de questionnaire et discussion des résultats :**

➤ **Méthode d'analyse :**

- ✓ Question
- ✓ Résultats
- ✓ Analyse
- ✓ Discussion

- **La première question :** Comment les corticoïdes agissent-ils ?

	effectif	pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
Validé	En stimulant la production surfactant	36	90,0	90,0
	En régulant la maturation de tissu conjonctif	4	10,0	100,0
	Total	40	100,0	100,0



- **Analyse des résultats :**

36 résidents, soit 90%, ont répondu que les corticoïdes stimulent la production du surfactant ; 4 résidents, soit 10%, ont répondu que les corticoïdes stimulent la maturation du tissu conjonctif.

- **Discussion :**

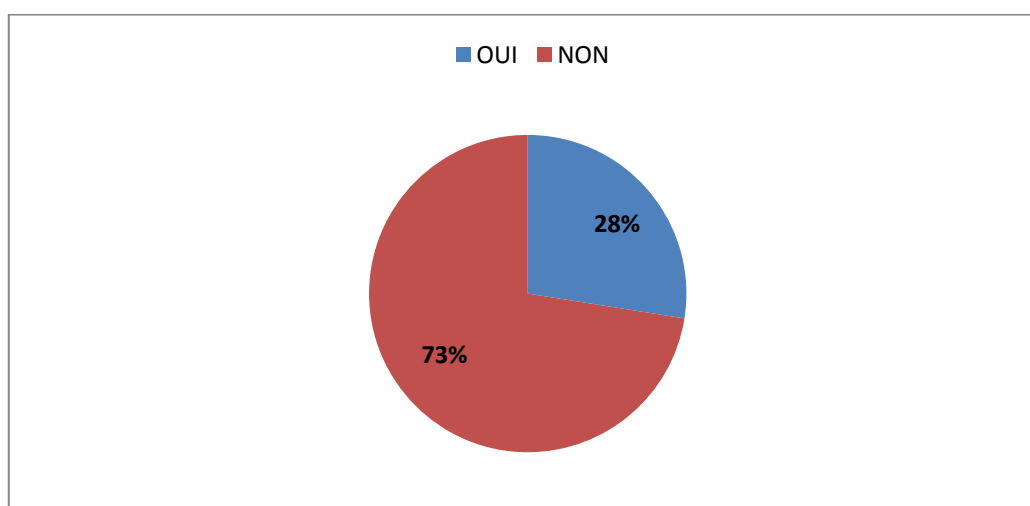
Selon les données de la littérature, concernant le mécanisme d'action des glucocorticoïdes : Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire à différents niveaux :

- sur différentes enzymes du métabolisme phospholipidique,
- sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant pulmonaire (SP-A, SP-D, SP-B et SP-C).

Donc, les corticoïdes stimulent la production du surfactant pulmonaire.

- **La deuxième question** : Les corticoïdes sont-ils dangereux pour la mère ?

	effectif	pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage Cumulatif
Validé	OUI	11	27,5	27,5
	NON	29	72,5	100,0
	Total	40	100,0	100,0



- **Analyse des résultats :**

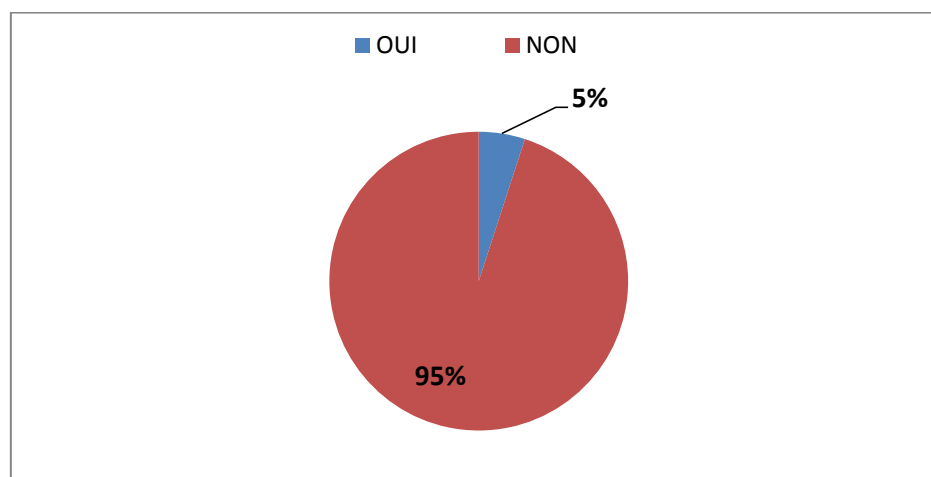
29 résidents, soit près de 73%, ont répondu que les corticoïdes ne sont pas dangereux pour la mère ; 11 résidents, soit près de 28 %, ont dit le contraire.

- **Discussion :**

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. Chez les patientes diabétiques, on adaptera les doses d'insuline en cas de nécessité. L'activité minéralocorticoïde expose théoriquement à une rétention hydro-sodée maternelle. En fait, cette activité est faible pour les deux corticoïdes utilisés. Donc la majorité des réponses correspond aux données de la littérature.

- **La troisième question :** Les corticoïdes sont-ils dangereux pour le N Né

	EFFECTIF	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage Cumulatif
Validé	OUI	2	5,0	5,0
	NON	38	95,0	100,0
	Total	40	100,0	100,0



- **Analyse des résultats :**

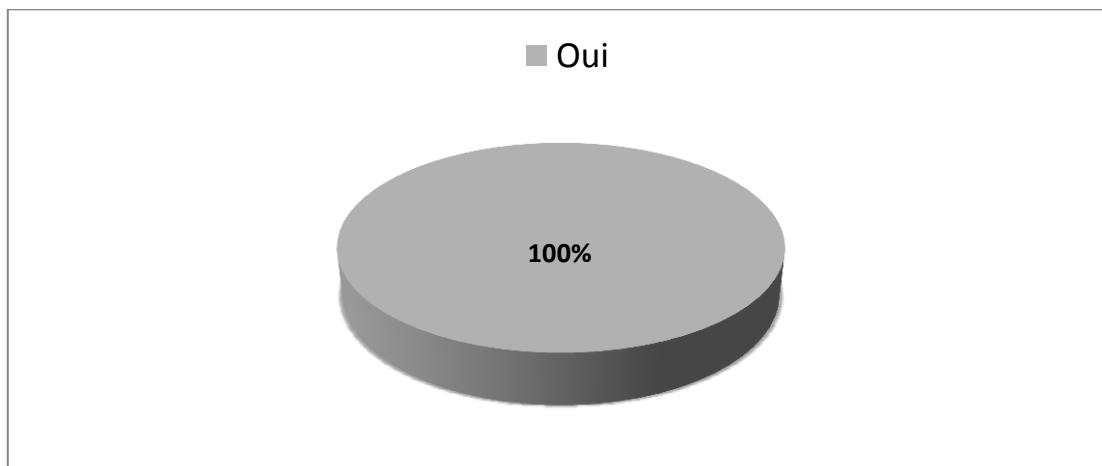
38 résidents, soit 95%, ont répondu que les corticoïdes ne sont pas dangereux pour le NNé ; 2 résidents seulement, soit 5%, ont dit le contraire.

- **Discussion :**

Dans la littérature, les effets secondaires de la corticothérapie anténatale pour le N Né semblent mineurs. 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 néonatale au stress n'est pas altérée. On observe une augmentation significative mais transitoire de la pression artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque et des mouvements fœtaux. En pratique, les essais randomisés n'ont pas montré d'infections en excès chez les enfants exposés. En ce qui concerne d'éventuels **effets secondaires à long terme**, Il persiste un doute sur la croissance staturo-pondérale des enfants à venir mais surtout lors des cures répétées. Donc, on peut dire comme ils ont répondu la pluparts des résidents, qu'une cure unique des corticoïdes pour la maturation pulmonaire n'est pas dangereuse pour le N Né.

- **La quatrième question : Ya-t-il une relation dose-effet ?**

	effectif	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
Validé OUI	40	100,0	100,0	100,0

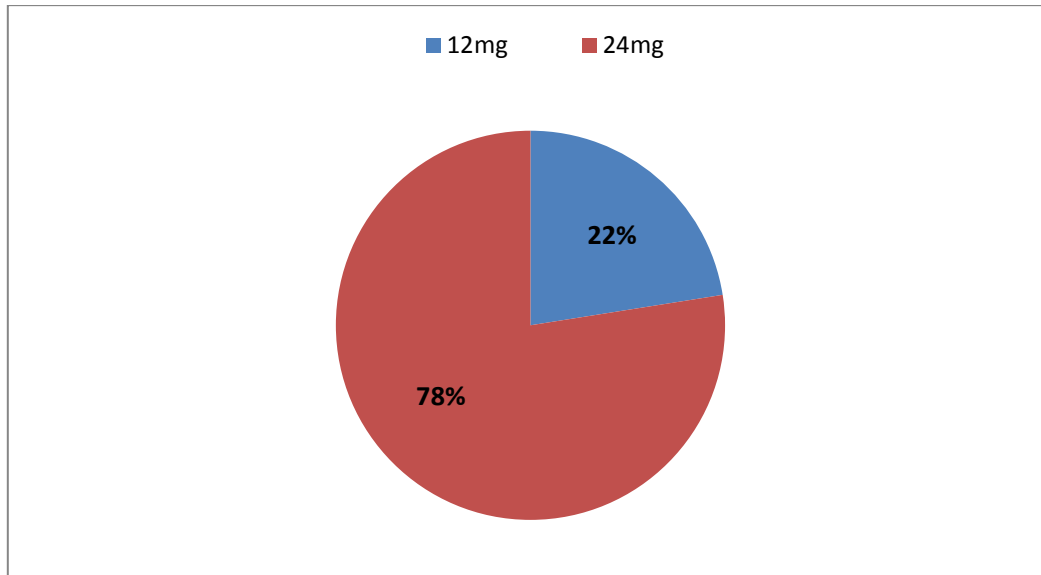


- **Analyse des résultats :**

Tous les résidents, ont répondu qu'il y avait une relation dose – effet.

- **La cinquième question : Ya-t-il une dose optimale ?**

	effectif	pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
12	9	22,5	22,5	22,5
Validé 24	31	77,5	77,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	



- **Analyse des résultats :**

Tous les résidents, ont répondu qu'il y avait une dose optimale concernant la corticothérapie anténatale ; parmi eux, 31résidents, soit près de 78%, ils ont répondu que la dose optimale est de 24 mg, 9 résidents, soit près de 22%, ont dit que 12 mg est la dose optimale.

- **Discussion :**

La posologie standard de la MPf est de **2x12mg** de bétaméthasone intramusculaire à intervalle de 24 heures (2x2 ampoules de Céléstène-Chronodose®; 1 amp.=1ml=3mg de phosphate de bétaméthasone + 3 mg d'acétate de bétaméthasone) ou de **4x6 mg** de Dexaméthasone (phosphate de Dexaméthasone) i.m. à intervalles de 12 heures. Donc la dose optimale est de **24 mg** comme ils ont répondu la pluparts des résidents.

- **La sixième question :** Quel schéma utilisez-vous ?

Tous les résidents ont dit que le schéma utilisé dans notre service est :

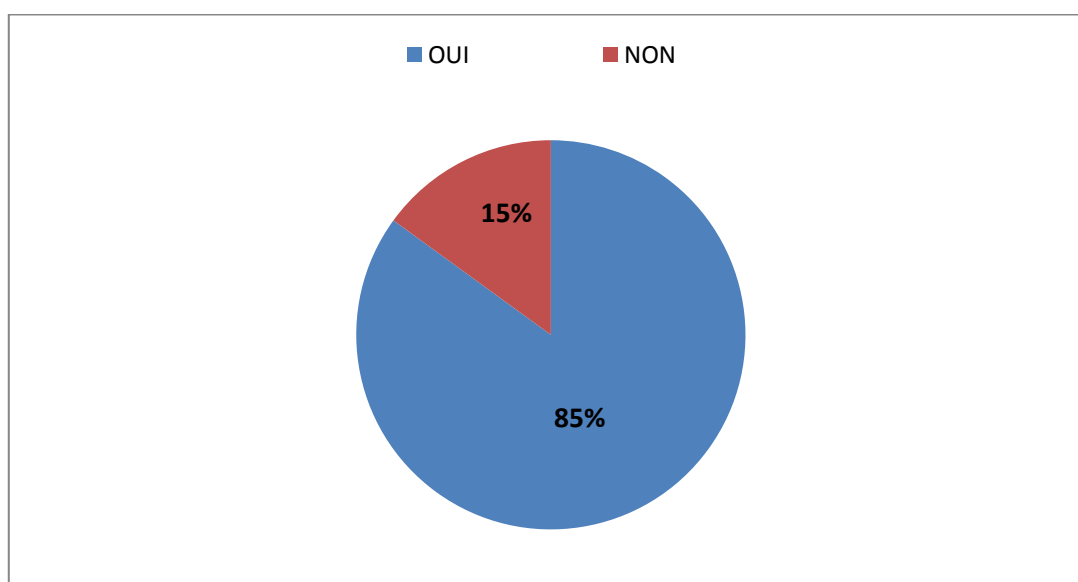
12 mg de Céléstène chronodose à renouveler 24 heures après la première

- **Discussion :**

Le schéma utilisé dans notre service correspond aux données de la littérature.

- **La septième question :** Faut-il faire la cure quand l'accouchement est imminent ?

	effectif	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
OUI	34	85,0	85,0	85,0
Validé NON	6	15,0	15,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	



- **Analyse des résultats :**

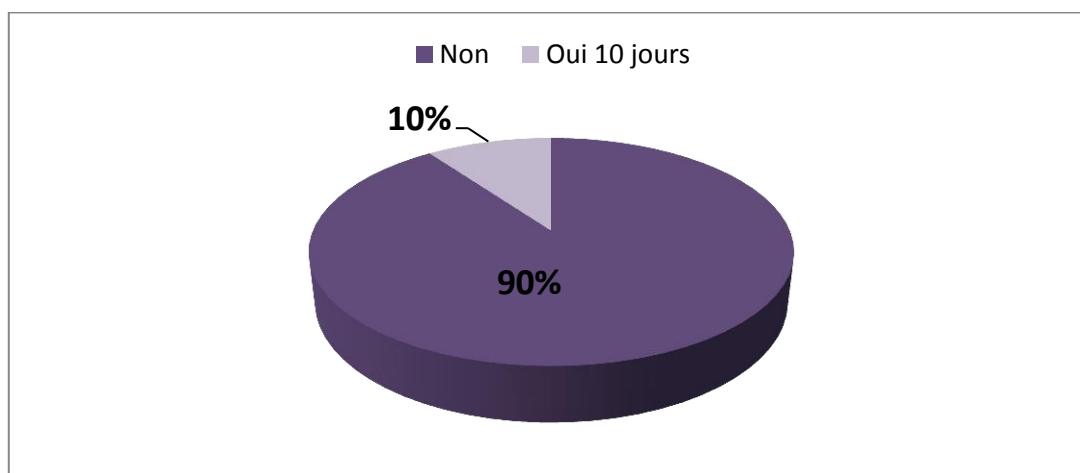
34 résidents, soit 85%, font la cure de corticoïde quand l'accouchement est imminent ; 6 résidents, soit 15%, ils ont dit le contraire (il ne faut pas faire la cure quand l'accouchement est imminent).

- **Discussion :**

Selon les données de la littérature, lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué (par ex. RCF pathologique, décollement placentaire) ou lors d'un accouchement imminent ; la maturation pulmonaire fœtale n'est pas efficace et donc contre-indiquée. Par contre dans notre service, les résidents font la cure de corticoïde lors d'un accouchement imminent.

- **La huitième question** : Faut-il répéter les cures ?

	effectif	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
Validé NON	36	90,0	90,0	90,0
Validé 10 jours	4	10,0	10,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	



- **Analyse des résultats :**

36 résidents, soit 90%, ont dit qu'il ne faut pas répéter les cures ; 4 résidents, soit 10%, ils ont dit OUI on peut répéter les cures 10 jours après la première cure.

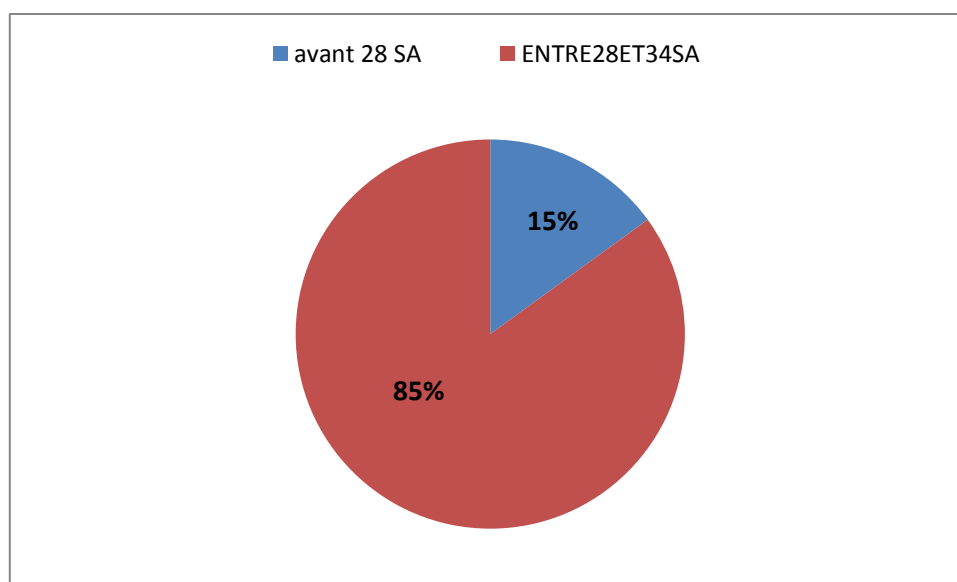
- **Discussion :**

La répétition systématique des cures de corticoïdes au-delà de sept jours après la cure précédente n'est recommandée par aucun auteur. Cette répétition montre un bénéfice significatif en termes de mortalité et morbidité respiratoire, néonatales immédiates, mais de possibles effets adverses ont été mis en évidence sur le plan du développement cognitif.

Donc comme ils ont dit la pluparts des résidents, l'administration multiple n'est pas recommandée. A l'heure actuelle l'ensemble des données disponibles plaident clairement contre une répétition de routine de la maturation pulmonaire fœtale.

- **La neuvième question :** A partir quel terme est-il légitime de débiter la corticothérapie ?

	effectif	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
avant 28 SA	6	15,0	15,0	15,0
Validé ENTRE28ET34SA	34	85,0	85,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	



- **Analyse des résultats :**

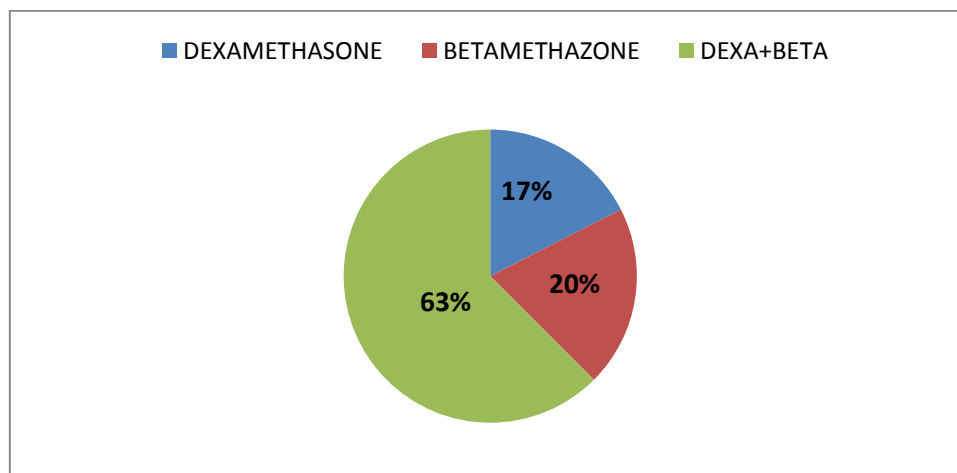
34 résidents, soit 85%, ont dit que le terme légitime pour débiter la corticothérapie chez les femmes à risque d'accouchement prématuré est entre 28 et 34 SA ; 6 résidents, soit 15%, ont répondu qu'on peut débiter la maturation pulmonaire avant 28 SA.

- **Discussion :**

Selon les dernières recommandations : la corticothérapie prénatale devrait être administrée systématiquement entre 24+0 et 34+6 semaines de grossesse quand on s'attend à ce que l'accouchement se produise dans les sept jours. Dans notre service, le terme légitime pour débiter la corticothérapie prénatale est entre 28 SA et 34 SA.

- **La dixième question :** Peut-on utiliser n'importe quel glucocorticoïde ?

	effectif	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulatif
Validé	DEXAMETHASONE	7	17,5	17,5
	BETAMETHAZONE	8	20,0	37,5
	DEXA+BETA	25	62,5	100,0
	Total	40	100,0	100,0



- **Analyse des résultats :**

Tous les résidents ont dit qu'on ne peut pas utiliser n'importe quels corticoïdes.

- ✓ 25 résidents, soit près de 63 %, ont dit qu'on peut utiliser deux corticoïdes seulement soit la dexaméthasone ou la Bétaméthasone ; 8 résidents, soit 20%, ont répondu que le corticoïde utilisé est la dexaméthasone ; le reste des résidents, soit 17%, ont dit qu'on utilise la bétaméthasone.

- **Discussion :**

Selon les données de la littérature **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 ignore si l'un des deux corticoïdes utilisés présente un avantage. Donc les réponses de la plupart des résidents correspondent aux données et aux recommandations de la littérature.

❖ Conclusion

Après l'analyse et la discussion des résultats de notre étude, on conclut que dans notre maternité de l'EHS mère-enfant Tlemcen la prescription des corticoïdes aux femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré correspond aux données de la littérature.

La corticothérapie anténatale permettait de diminuer la mortalité et la morbidité périnatale de façon très significative, en stimulant la production du surfactant 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 entre 28 et 34 SA (dans notre service) pour toutes les pathologies maternelles ou fœtales susceptibles d'entraîner un accouchement avant 37 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.

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). Avec la bétaméthasone, existe le protocole suivant : 2 injections intramusculaires de 6 mg d'acétate de bétaméthasone et de 6 mg de phosphate de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle (CÉLESTÈNE CHRONODOSE®), c'est le schéma le plus utilisé dans notre service. Avec la dexaméthasone existe le protocole suivant : 4 administrations de 6 mg de dexaméthasone toutes les 12 heures (SOLUDÉCADRON®).

Enfin, l'administration multiple n'est pas recommandée. A l'heure actuelle l'ensemble des données disponibles plaident clairement contre une répétition de routine de la maturation pulmonaire fœtale.

✓ BIBLIOGRAPHIE

1. WWW.embryology.ch/francais/respiratory/phasen06.html.
2. Manuels de physiologie pédiatrique /Volume 1/élément de physiologie respiratoire (professeur OREST BATTISTI).
3. EMC pédiatrie/ maladies infectieuses/volume 1/ELSEVIER MASSON/2016
4. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie/PIERRE HANRY JAREAU/ELSEVIER MASSON.
5. Néonatalogie/ prise en charge de N Né.
6. EMC Pédiatrique.
7. Article : la maladie des membranes hyalines
8. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique/collègue national des gynécologues et obstétriciens français/corticothérapie prénatale (aspects pratique).
9. Le point sur : corticothérapie anténatale/ prévention des MMH et des complications de la prématurité.
10. Corticothérapie pour la maturation pulmonaire fœtale lors d'une MAP / Société SWISSE de gynécologie et d'obstétrique.14/01/2019.
11. Journal de gynécologie obstétrique de canada/Article N° 364/ la corticothérapie prénatale pour améliorer les issus néonatales. 09/2018.

❖ ANNEXES

✓ Questionnaire professionnel

➤ La maturation pulmonaire fœtale

*Comment les corticoïdes agissent-ils ?

-En stimulant la production du surfactant

-En régulant la maturation du tissu conjonctif

*Les corticoïdes sont-ils dangereux pour la mère ?

- OUI

- NON

*Les corticoïdes sont-ils dangereux pour le N Né ?

- OUI

- NON

*Ya-t-il une relation dose – effet ?

- OUI

- NON

*Ya-t-il une dose optimale ?

- NON

- OUI

12mg
 24mg

* Quel schéma utilisez-vous ?

*Faut-il faire la cure quand l'accouchement est imminent ? - NON - OUI

*Faut-il répéter les cures ? - OUI - NON

-Si OUI : -05 jours - 07jours -10 jours

*A partir de quel terme est- il légitime de débiter la corticothérapie ?

-Avant 28 SA

-Entre 28-34SA

-Plus de 34SA

*peut-on utilisé n'importe quel glucocorticoïde ?

-OUI

-NON

-Si NON lequel ? - DEXAMETHASONE

-BETAMETHASONE

- HYDROCORTISONE

