



La corticothérapie anté natal

Le point en 2022

**JOURNEES PERINATALE
MAYOTTE 2022**

**Dr T. ABOSSOLO
CHU Saint Denis La REUNION
Service : Dr Anca Birsan**



Efficacité démontrée de la corticothérapie anté natale sur la maturation pulmonaire

- Travaux de Liggins et Howie (J Endocrinol 1969 , Pediatrics 1972)
- Nombreux essais randomisés
- Méta analyse de Crowley (AM J Obstet Gynecol 1995)
- Recommandations de l'American College 1995



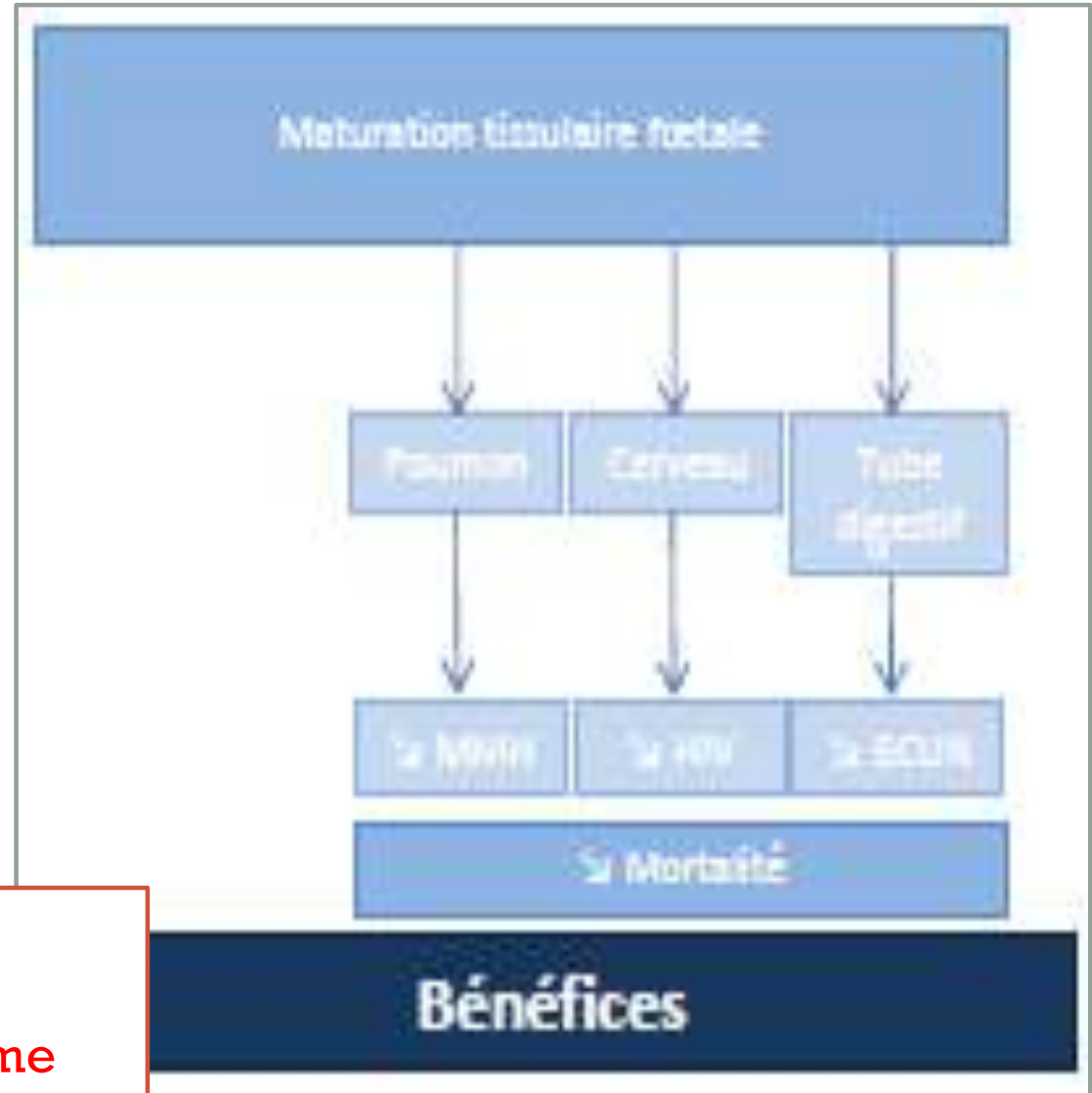
2 injections IM de 12 mg de bétaméthasone (celestene chronodose)
à 24 h d'intervalle ou 4 injections IM de 6 mg dexaméthasone

La Corticothérapie Prénatale

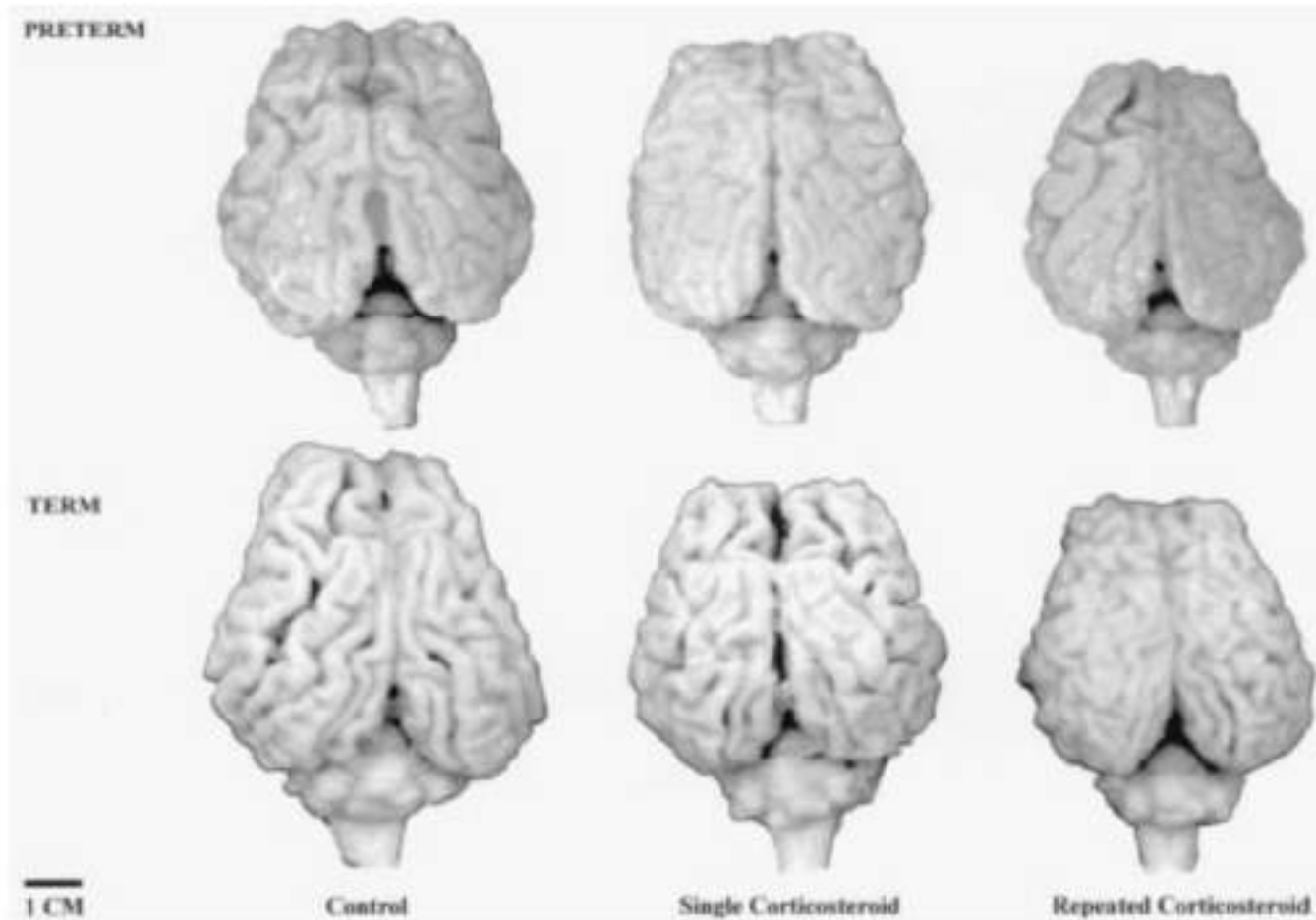
Elle diminue le risque

- de maladie des membranes hyalines,
- d'hémorragies intraventriculaires,
- d'entérocolites ulcéro-nécrosantes.
- de mortalité néonatale

Les données scientifiques actuelles suggèrent de **possibles effets néfastes neuro-développementaux au long terme** (enfance/âge adulte).



+ Etudes animales : vigilance effets sur le SNC



- Diminution du volume cérébral (Huang Obstet Gynecol 1999)
- Retard de myélinisation (Antonw Schlorke Obstet gynecol 2009)

Dose de corticoïdes anténatals

Cure unique

N cures

Maturation tissulaire fœtale

Poumon

Cerveau

Tube
digestif

↘ MMH

↘ HIV

↘ EUN

↘ Mortalité

Bénéfices

En blanc: preuves apportées par les études animales et les essais chez la femme, En noir: preuves apportées par les études animales uniquement
MMH: Maladie des membranes hyalines, HIV: hémorragie intra-ventriculaire, EUN: entérocolite ulcéro-nécrosante,
insulinR: insulino-résistance, HHS: hyphothalamo-hypophysio-surrénalien

+ Bénéfices incontestables de la corticothérapie anté natale

Cochrane Data Base Syst Rev 2017

Issues	RR 95% IC
Décès périnatal	0,72 (0,58 - 0,89)
Syndrome de détresse respiratoire	0,66 (0,56 - 0,77)
Hémorragie intra ventriculaire	0,55 (0,40 - 0,76)
Entérocolite ulcéronécrosante	0,50 (0,30 - 0,78)

- Effet transitoire sur la maturation pulmonaire foetale : diminution des effets après 7 à 10 jours
- Pas d'efficacité avant la 24^{ème} heure

+ Efficacité et timing de la naissance

Efficacité	Odd ratio
Pas d'efficacité avant la 24 ème heure (n= 260 – 257)	0,87 (0,66 – 1,15)
Efficacité maximale entre 1 et 7 jours (n=543 -547)	0,46 (0,35 – 0,60)
Diminution effet au delà du 7 ^{ème} jour (n =498 – 490)	0,82 (0,82 - 1,25)

CIBLE

Entre 15 et 20%
des enfants
naissent dans le
bon timing

Répétition des cures
Cure de sauvetage

?

- 
- Toucher la cible
 - En minimisant les doses

Bénéfices :

effet optimal 1 à 7 jours avant
la naissance NP2



Risques :

augmente avec les
doses



DONNEES DE LA LITTÉRATURE



Quel corticoïdes
choisir ?

Déxaméthasone ou
Bétaméthasone

Peu importe

Pas de données suffisamment concluantes pour permettre de formuler une recommandation en faveur de l'un ou l'autre de ces corticoïdes

la bétaméthasone réduit davantage **le risque d'infection intra utérine**, le syndrome de détresse respiratoire et les maladies pulmonaires chroniques

la dexaméthasone était associée à une **diminution plus importante de l'hémorragie intraventriculaire** et de la durée de séjour à l'unité néonatale de soins intensifs

Faut il l'utiliser
AVANT 34 S.A.

Dans toutes les
situations ou on est
inquiet sur
l'imminence d'un
accouchement
prématuré

OUI si

risque élevé d'accouchement
prématuré dans les sept jours

...

Objectif : ne pas rater la cible

CIBLE NON ATTEINTE

- MOINS DE 24H
- PLUS DE 7J

Moins de 24 heures : tendance non significative vers la diminution de l'incidence de la MMH.

Cet intervalle, artificiellement fixé à 24 heures est très certainement variable selon chaque enfant, et correspond au délai physiologique nécessaire à l'absorption du produit, au transfert transplacentaire ...

RISQUE :

Etude Finlandaise

Plus de 7 jours : on perd le bénéfice sur le plan respiratoire (MMH)

Mais on le garde pour les autres versants

RISQUE :

AUGMENTATION DES RISQUES CHEZ LES ENFANTS NE A TERME

risque accru de déficience

neurosensorielle de même qu'une issue

composite englobant décès et déficience

grave (neuro ..motrice, ..sensitive, ..cognitive)

Ai je un
bénéfice à court
terme de
répéter les
doses ?

OUI et NON

- **La revue de la Cochrane (2015)** recensant 10 essais cliniques (soit 5700 nouveau-nés au total) évaluant la répétition de cures de CTC chez des femmes enceintes,
 - une diminution du syndrome de détresse respiratoire et des gestes d'intervention (ventilation mécanique, supplémentation en oxygène, utilisation de surfactant...) chez les nouveau-nés ayant reçu plusieurs cures de CTC : **diminution MMH**
- **MAIS**
 - **les syndromes de détresses respiratoires graves des nouveau-nés étaient comparables dans les groupes** « traitements répétés » et « traitements uniques »
 - Les taux **de morbi-mortalité ne différaient pas de manière générale entre les deux groupes.**
 - De plus, ces deux études indiquent en parallèle, **une réduction significative du poids de naissance et du périmètre crânien des enfants ayant reçu des cures de CTC répétées comparativement aux autres, sans amélioration majeure du devenir néonatal.**

+ Doses répétées versus dose unique Cochrane 2022

Bénéfice majeur des doses répétées : essentiellement sur le syndrome de détresse respiratoire : MMH

Sur les risques : Conclusion des auteurs .

Pas de troubles du neuro développement jusque 18 ans

Les troubles sur la croissance disparaissent à la sortie de maternité

Les données sont plutôt rassurantes sur les risques délétères auprès des enfants 18 ans

Effets dose

- Nombre de cures
- Dose : effets bénéfiques sur les outcome sévères > 24 mg avec un effet délétère sur le périmètre crânien à partir de 24 mg

Résultats néonataux des essais randomisés

- **Guin JAMA 2001** (2 injections , Hebdomadaires , < 34 SA)
 - Pas d'effet sur la morbidité composite
 - Bénéfices pulmonaires
 - Diminution de la morbidité composite chez les < 26 SA
 - Pas d'effet sur la croissance
- **Crowther , Lancet 2006** , Essai ACTORDS (1 injection hebdomadaire , < 32 SA)
 - Diminution de la morbidité composite
 - Bénéfices pulmonaires
 - Effet transitoire sur la croissance
- **Wapner , AJOG 2006** (2 injections , Hebdomadaires , < 34 SA)
 - Pas d'effet sur la morbidité composite
 - Bénéfices pulmonaires et cardio vasculaires
 - Pas d'effet sur la morbidité composite chez les < 32 SA
 - effet sur la croissance si plus de 3 cures
- **Murphy , Lancet 2008** , Essai MACS (2 injections , toutes les 2 semaines , < 32 SA)
 - Pas d'effet sur la morbidité composite
 - Pas de bénéfices Bénéfices pulmonaires
 - Pas d'effet sur la morbidité composite chez les < 32 SA
 - effet sur la croissance

**Effets bénéfiques
essentiellement
pulmonaires
d'autant plus
marqués qu'ils
sont pratiqués tôt
dans la grossesse**

ACTORDS Australie : (suivi à 2 ans)

- Bénéfices néonataux
- Pas d'effets à 2 ans

On peut répéter les cures (1 dose)

Wapner USA (suivi à 2 ans)

- Bénéfices pulmonaires
- Risques majorées de paralysie cérébrale

On ne doit pas répéter les cures

Murphy Canada(suivi à 5 ans)

- Pas de Bénéfices
- Enfant nés à terme: augmentation des troubles neuro sensoriels

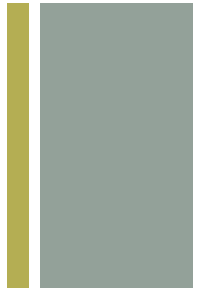


Sur le moyen et long terme (effets délétères)

L'étude **MACS-5 (2014)**

compare l'effet de cures répétées de corticoïdes avec une seule cure, dans trois groupes d'âge gestationnel de naissance différents (inférieure 30 SA, entre 30 et 36 SA + 6 jours et 37 SA ou plus) sur une population de 1728 enfants étudiés à 5 ans de vie. (10)

- **Il n'a pas été observé de différences significative dans les deux premiers groupes (accouchement avant 30 SA, ou entre 30 et 36 SA).**
- **Cependant, le taux de décès et de déficiences graves (neuro-motrices, neuro-sensorielles, et neuro-cognitives) était significativement plus fréquent dans le groupe des enfants nés à terme, ayant reçu plusieurs cures de corticoïdes durant la grossesse, comparativement à un groupe d'enfant nés à terme n'ayant pas reçu de corticoïdes (car non concernés par une menace d'accouchement prématuré),**



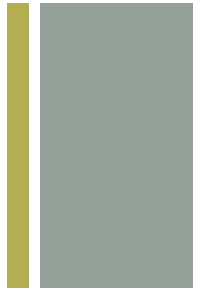


Sur le moyen et long terme (effets délétères)

L'essai **ACTORDS** (2016)

- s'est intéressé au suivi sur 6 à 8 ans des enfants : **ne montre aucune différence significative entre les doses de corticoïdes hebdomadaires et les traitements uniques**
 - sur le taux de survie sans déficits,
 - le quotidien intellectuel,
 - les déficiences neuro-sensorielles,
 - la paralysie cérébrale,
 - la fonction pulmonaire,
 - le recours aux services de santé,
 - la santé osseuse,
 - et les facteurs de risque de maladie cardio-vasculaires et métaboliques.

- **Cependant des déficits de l'attention** (faibles notes dans la mémoire et dans l'apprentissage) **ainsi que des dysfonctionnements comportementaux ont été constatées de manière presque significative ($p=0,05$) chez les enfants ayant reçu des cures répétées de CTC**



Répéter mais avec des doses plus faibles ?

ACTORDS study : RCT (2006)

- Femmes avec MAP jusque 32 SA
- Une injection par semaine de 12 mg de bétaméthasone si le risque persiste versus placebo

COCHRANE 2022



Crowther C

Une dose de 12 mg est suffisante et permet la répétition des doses

Essai BETADOSE sur une réduction de 50% du traitement anténatal par la bétaméthasone : 2022 (Lancet)

- 3200 femmes
- 37 maternités de niveau 3

Critère principal de jugement : besoin d'administration intra trachéale de surfactant dans les 48 h suivant la naissance

NON INFERIORITE d'une réduction de 50% du traitement par corticothérapie

Avec taux de complications liées à la prématurité identique : Dysplasie broncho pulmonaire , neurologiques, digestives , décès ...

Ai je un bénéfice à réaliser une cure de sauvetage

Selon plusieurs études,

Il est recommandé de renouveler la corticothérapie prénatale une seule fois si l'accouchement prématuré n'est pas survenu dans les 7 jours après le traitement initial et si un examen clinique ultérieur révèle une menace élevée d'accouchement prématuré dans les 7 jours à venir

Avec une balance bénéfice risque en faveur de la répétition

CNGOF 2016 : NON...

BENEFICES.

**Modestes :
uniquement
respiratoires (MMH)**

RISQUES

- Effets potentiellement délétères si naissance dans les 24 h (essai Finlandais)
- Altération de la croissance foetale
- Possible augmentation des paralysies cérébrales
- Probable augmentation des déficiences neurosensorielles et des troubles psychologiques dans l'enfance si naissance à terme

Aucun bénéfice neurologique ou digestif

Pas de modification de la survie

La cure de sauvetage

BENEFICES FENETRE THERAPEUTIQUE

Bénéfices

Impact of a rescue course of antenatal corticosteroids : a multicenter randomized placebo controlled trial

Thomas J

- 18 Maternités américaines entre 05/2003 et 02/2008
- Femmes incluses :
 - Terme < 33SA
 - Uniquement des MAP , pas des RPM
 - Première cure il y a plus de 14 jours et avant 30 SA
 - « delivery has become likely
- Intervention : 2 injections de 12 mg bétaméthasone ou 6mg de dexaméthasone /12hx4

BENEFICE MODESTE

Diminution de la morbidité composite ,
Mais essentiellement dû à la diminution de la morbidité respiratoire
lié à la réduction du taux de MMH

Fenêtre thérapeutique

Antenatal corticosteroid timing accuracy after the introduction of a rescue course protocol

Neeta K

la cure de sauvetage n' a permis de modifier le nombre d'enfants qui naissaient dans la bonne fenêtre thérapeutique

**Ai je intérêt à
l'utiliser
de 34 à 36 +6 j**

**Chez une patiente
diabétique , par
exemple**

NON RECOMMANDÉE

- des données suggèrent chez les prématurés tardifs de possibles effets nocifs neuro-développementaux, ainsi qu'un risque accru d'hypoglycémie néonatale
- Il n'existe cependant pas de seuil critique d'exposition à l'hypoglycémie néonatale connu, pour définir l'augmentation du risque de morbidité neuro-développementale

Ai je intérêt à
l'utiliser
au décours d'une
césarienne avant
travail à terme

Pour diminuer le
risque pulmonaire

Ca peut se discuter Avant 39 S.A.

- les bénéfices semblent plus faibles que les risques au vu de l'âge gestationnel relativement avancé
- améliorations minimales du syndrome de détresse respiratoire chez ces nourrissons traités ,
- baisses significatives des aptitudes scolaires des enfants entre 8 et 15 ans, ayant été exposés à la bétaméthasone pour césarienne avant travail à terme
- **Des effets potentiellement néfastes des CTC semblent être plus prononcés s'ils sont administrés en fin de grossesse, lorsque le taux de croissance foetal est plus élevé, et donc plus sensible aux effets cataboliques des stéroïdes**



Dans la pratique

Etat des recommandations

- Risque d'accouchement prématuré < 34 SA
- Cures répétées systématiques
- Cures de sauvetage
- Risque d'accouchement prématuré \geq 34 SA

Risque d'accouchement prématuré < 34 SA

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016) 45, 1399–1417

PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes

Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration

OUI

En conclusion, en raison d'une balance bénéfices/risques très favorable, l'administration anténatale d'une cure de corticoïdes est recommandée à toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré avant 34 SA (grade A). L'âge gestationnel à partir duquel débiter les corticoïdes anténatals sera fonction des seuils choisis pour entreprendre des soins de réanimation néonatale au sein des maternités et des réseaux périnataux (accord professionnel).

Dès 23 SA ... voire avant

Cures répétées systématiques



Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016) 45, 1399–1417

PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes

Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration

NON

Recommandations

CNGOF 2016



Cures de sauvetage

NON

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016) 45, 1399–1417

PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes

Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration

Recommandations

CNGOF 2016

Diminuer la dose

NON

Suivi de 3 ans de l'essai BETADOSE : non-infériorité d'une réduction de dose de 50 % du traitement prénatal par bétaméthasone sur le développement neurologique des enfants nés avant 32 semaines de gestation.

Le pourcentage de nouveau-nés ayant besoin de recevoir du surfactant dans la trachée pour traiter le syndrome de détresse respiratoire était **de 20.0% dans le groupe ayant reçu la demi-dose et de 17.5% dans le groupe ayant reçu la pleine dose.**

- ne permet ni de conclure à la non-infériorité de la demi-dose ni à son infériorité
- attendre les résultats du suivi neurologique à 5 ans des enfants inclus dans cet essai (Étude BETANINO en cours) pour savoir si un changement de pratique est possible.

Risque d'accouchement prématuré ≥ 34 SA

NON

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016) 45, 1399–1417

PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes

Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration

Pas de bénéfices neurologiques ou digestifs

Pas de réduction de la mortalité néonatale

Risques à long terme modérés

Après 34 SA,

il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander l'administration systématique d'une cure de corticoïdes anténatals (grade B), mais celle-ci pourra toutefois être discutée dans les situations à haut risque de détresse respiratoire « sévère », en particulier en cas de césarienne programmée (grade C).



SITUATIONS CLINIQUES

CAT obligatoirement
évolutive avec les données
scientifiques

Les recommandations n'empêchent
pas de réfléchir



Faut il débiter la corticothérapie avant un transfert pour MAP d'une structure à une autre

VIGNETTE

Madame X est à 26 SA .

Elle consulte en niveau 1

Elle présente une MAP avec un col à 20 mm et des CU régulières .

Elle va être transféré en niveau 3

Doit on débiter la corticothérapie avant son transfert

NON

- PAS DE CORTICOTHERAPIE AVANT TRANSFERT
- EVALUATION DE SON INDICATION A L'ARRIVEE

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

Faut il réaliser la deuxième dose si le risque d'accoucher prématurément diminue

VIGNETTE

Madame X est à 26 SA . ?

A reçu une dose de corticoïdes avant son transfert

Le lendemain , les CU se sont amendées .

Doit on réaliser la 2ème dose pour compléter la cure ?

A

NON

Mais hors recommandation

- la cible a toutes les chances d'être ratée
- Les études sur l'efficacité d'une dose sont rassurantes et suffisamment étayées

Faut il attendre la deuxième dose de la cure pour bénéficier de l'effet optimal de la maturation

VIGNETTE

Madame X est à 27 SA .

Elle présente une prééclampsie sévère avec un RCIU majeur . Elle est à 24 H de la première dose de corticoïdes

L'analyse du RCF est préoccupant et ferait envisager une extraction .

Doit on attendre la deuxième dose de la cure pour bénéficier de l'effet optimal de la maturation ?

NON

NE PAS HESITER A EXTRAIRE UN FŒTUS EN DECA DE 34 SA SI LA SITUATION CLINIQUE L'IMPOSE ET QUE L'ON EST A 24H DE LA PREMIERE DOSE

Les études sur l'efficacité d'une dose sont rassurantes et suffisamment étayées

Doit on commencer une corticothérapie dans l'extrême prématurité si le risque d'accouchement apparaît imminent

VIGNETTE

Madame Y , primipare est à 23 SA .

Elle présente une une MAP sévère :
CU avec un col raccourci à 8 mm

Doit on commencer une
corticothérapie ?

Oui

1 dose ou 2 ? ...

- La corticothérapie aux termes extrêmes ne doit plus être suspendue à la prise en charge réanimatoire
- Doit se discuter l'injection d'une seule dose , permettant la possibilité d'une cure de sauvetage si la fenêtre thérapeutique est dépassée et que le risque réapparaît à 28 SA

Une première cure « complète » de corticoïdes a été réalisée à 23 SA . Doit on réaliser une deuxième cure plus tard si l'accouchement a lieu plus de 7 jours après et avant 34 SA

VIGNETTE

Madame Y est à 27 SA .

Elle a bénéficié d'une première cure de corticoïdes à 23 SA pour MAP avec poche des eaux dans le vagin.

Elle est actuellement à 26 SA et présente des CU régulières

Doit on réaliser une deuxième cure ?

NON

CA SE DISCUTE AVANT 30 SA



THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS
AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA

LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIENS
ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA

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

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

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 avantages risques et les avantages de ce traitement avec la patiente

+ CONCLUSION

■ Les données actuelles suggèrent de **privilégier une cure unique à une cure multiple** de corticoïdes en raison du pronostic neuro-développemental au long terme encore incertain à ce jour. Les données étant plutôt rassurantes

■ Les cures de corticoïdes **au-delà de 34 SA** et avant terme, ainsi que dans un contexte de césarienne avant travail à terme **ne sont pas non plus recommandés** pour les mêmes raisons

■ **Les données de la littérature concernant la corticothérapie anténatale avec une demi dose semblent intéressantes pour optimiser la balance bénéfice risque dans plusieurs situations**

■ D'autres essais à plus grande échelle nécessitent d'être mis en place pour réévaluer les répercussions potentielles des corticoïdes sur l'enfant et l'adulte afin d'appuyer ou non les données actuelles de la littérature

✚ **Réduction de la dose de BÉTAméthasone : non-infériorité sur les résultats neurocognitifs des enfants nés avant 32 semaines de gestation**

Suivi de 3 ans de l'essai BETADOSE : non-infériorité d'une réduction de dose de 50 % du traitement prénatal par bétaméthasone sur le développement neurologique des enfants nés avant 32 semaines de gestation.

- Étant donné qu'une demi-dose était associée à des avantages maximaux sur la fonction pulmonaire chez les brebis, un essai contrôlé randomisé (BETADOSE, NCT02897076) est actuellement mené pour mener à bien qu'un **schéma posologique réduit de 50 % de bétaméthasone n'est pas inférieur à une dose complète pour éviter syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né prématuré.**
- Suivi des nourrissons nés de femmes sont obligatoires à la fois pour étudier l'effet à long terme de la réduction de la dose et pour confirmer la non-infériorité de la réduction de dose sur la neurocognition

RENDU 2025

Avant d'opter pour la demi dose : attendre résultats du suivi neurologique à 5 ans (Etude BETANINO en cours)