

**Avis d'expert No 34****Commission Assurance Qualité  
Président Prof. Dr Daniel Surbek****Maturation pulmonaire fœtale lors de menaces d'accouchement prématuré: indications et dosage**

D. Surbek, G. Drack, O. Irion, M. Nelle\*, I. Hösl

**Introduction**

D'importants essais randomisés ont montré, il y a déjà plusieurs années, que la maturation pulmonaire fœtale anténatale par l'application maternelle de glucocorticoïdes diminue non seulement la morbidité néonatale par syndrome de détresse respiratoire (SDR) de moitié, mais également l'incidence d'hémorragies intra-ventriculaires 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. Selon ces études, l'administration de glucocorticoïdes ne conduit pas à une augmentation des risques de sepsis chez les nouveau-nés.

En ce qui concerne le schéma d'administration, une incertitude persistait encore récemment. Alors que quelques petites études rendaient attentif à un possible effet favorable de l'administration répétée de la maturation pulmonaire, d'autres études expérimentales chez l'animal, ont suggéré un possible effet négatif sur le développement du cerveau lors d'administration répétée de la maturation pulmonaire. Il existe également un manque d'unanimité dans la littérature sur le meilleur moment pour l'administration d'une maturation pulmonaire fœtale et sur le type de glucocorticoïdes à administrer. Le but de cette lettre d'expert est donc de mettre à disposition des recommandations uniformes basées sur les preuves scientifiques pour la maturation pulmonaire fœtale. Pour cela, la littérature et les recommandations d'autres sociétés ont été prises en considération.

**Indications à une maturation pulmonaire fœtale**

Menace d'accouchement prématuré spontané ou induit sur la base d'indications maternelles ou fœtales (par exemple retard de croissance intra-utérin sévère sur insuffisance placentaire ou prééclampsie) entre 24 0/7 (23 5/7) et 33 6/7 semaines d'aménorrhée avec maturité pulmonaire fœtale inconnue, ou avec immaturité pulmonaire fœtale prouvée après 34 0/7 semaines de grossesse.

Des études récentes, non randomisées, suggèrent que la maturation pulmonaire fœtale peut être efficace déjà entre 23 0/7 et 23 6/7 semaines et que la mortalité néonatale dans cette extrême prématurité peut être diminuée (Hayes et al, Obstet Gynecol 2008). Dans des cas isolés et selon la situation clinique, on peut donc déjà proposer une maturation pulmonaire fœtale avant 24 semaines d'aménorrhée. Après 34 0/7 semaines d'aménorrhée, la morbidité pulmonaire sévère à long terme des nouveau-nés n'est plus très différente qu'à terme. Durant cette période, les risques de complications pulmonaires du nouveau-né prématuré (syndrome de détresse respiratoire, éventuellement pneumothorax) et les risques d'infection néonatale sont au premier plan, bien que le risque de syndrome de détresse respiratoire diminue continuellement entre 34 0/7 semaines et le terme. Il n'existe aucune étude importante sur la maturation pulmonaire fœtale après 34 semaines de grossesse en cas de menace d'accouchement prématuré qui prouve qu'elle soit utile dans cette période. Un essai randomisé incluant presque 1000 patientes sur l'efficacité d'une maturation pulmonaire fœtale entre 37 et 39 semaines a certes montré qu'à 38 semaines également, une réduction significative de moitié des complications pulmonaires peut être atteinte grâce à la maturation pulmonaire fœtale (Stutchfield et al, BMJ 2005).

En même temps, cette étude a aussi montré que le fait de reporter la césarienne élective à la 39<sup>ème</sup> semaine de grossesse a le même effet, ou un effet meilleur que celui de la maturation pulmonaire fœtale. C'est pourquoi la planification idéale de la césarienne doit être préférée à la maturation pulmonaire fœtale qui a de potentiels effets secondaires. D'autre part, on peut conclure de ces données qu'une maturation pulmonaire fœtale a également des effets positifs après 34 semaines de grossesse, ce qui est également plausible sur le plan biologique. C'est pourquoi on pourrait admettre de pratiquer une maturation pulmonaire fœtale également dans la 35<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine lors d'une indication à l'extraction fœtale sans urgence importante. Cela correspond aux directives du RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Mais en général, les risques potentiels d'une maturation pulmonaire fœtale après 34 semaines et les risques d'une prolongation d'une grossesse pour pouvoir réaliser une maturation pulmonaire fœtale (par exemple lors de la rupture prématurée des membranes) sont à mettre en balance avec l'utilité probablement faible de cette intervention.

**Contraindications à la maturation pulmonaire fœtale**

Lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué (par exemple cardiocytogramme pathologique, décollement placentaire), une maturation pulmonaire fœtale est contreindiquée. Une infection amniotique sévère fulminante constitue également une contreindication. Les signes d'infection maternelle légers, en particulier lors de la grande prématurité (avant 26 semaines) ne constituent pas une contreindication absolue. Dans ces cas, une antibiothérapie par antibiotiques à large spectre est indispensable et les avantages et désavantages d'une maturation pulmonaire comparée à un accouchement immédiat sont à peser soigneusement. Une infection extra-génitale traitée adéquatement et un diabète bien équilibré (diabète gestationnel ou diabète préexistant de type I ou II) de la mère ne constituent pas des contreindications à l'administration de stéroïdes. En cas de diabète, il faut soigneusement contrôler les doses d'insuline et les valeurs de la glycémie doivent être surveillées étroitement durant la maturation pulmonaire fœtale.

En cas de prééclampsie entre 24 0/7 et 33 6/7 semaines d'aménorrhée, une maturation pulmonaire fœtale peut être pratiquée, tant que l'on peut repousser l'accouchement sur la base de la situation clinique d'au moins 12 à 24 heures. En cas de syndrome de HELLP, la maturation pulmonaire fœtale a une action positive sur les thrombocytopénies sévères et l'augmentation des enzymes hépatiques, si bien que dans ces circonstances l'administration de bétamétosone peut être également administrée peu de temps avant l'accouchement. On ne sait cependant pas si cet effet est «cosmétique» ou améliore réellement le syndrome de HELLP.

Lors de la rupture prématurée des membranes entre 24 0/7 et 33 6/7 semaines de grossesse, une maturation pulmonaire fœtale devrait toujours être pratiquée (sous tocolyse) avec administration d'antibiotiques, et en cas d'infection amniotique, l'accouchement devrait être immédiatement réalisé.

### Dosage de la maturation pulmonaire fœtale

Les doses standard de la maturation pulmonaire consistent en une administration de 2 x 12 mg de bétamétasone intra-musculaire dans un intervalle de 24 heures (2 x 2 ampoules de Célestone chrono-doses® ; une ampoule = 1 ml = 3 mg de bétamétasone phosphate + 3 mg de bétamétasone acétate).

Lors des très rares contraindications à une injection intra-musculaire (haut risque d'hémorragie): administration de Celestan® i.v. (2 x 3 ampoules à 1 ml avec 4 mg de bétamétasone, espacées de 24 heures: une commande à l'étranger est nécessaire). L'application intraveineuse n'a cependant pas été testée dans des études, en particulier il n'existe aucune indication que l'effet est plus rapide lors d'administration intraveineuse, ni que l'on peut réduire la durée d'application sur 12 ou 6 heures. Sous l'angle de la médecine fondée sur les preuves, l'administration intramusculaire représente le standard international. L'administration orale est obsolète. La pleine efficacité de la maturation pulmonaire fœtale est obtenue 48 heures après la première injection.

### Faut-il répéter la maturation pulmonaire fœtale?

Dans les années 90, la maturation pulmonaire fœtale a été répétée chaque une à deux semaines dans plusieurs cliniques d'Europe. Il n'y avait à l'époque aucune évidence basée sur des essais randomisés qui prouve l'efficacité de cette répétition. Par contre, on a eu connaissance de possibles effets négatifs de l'administration de glucocorticoïdes au fœtus, en particulier sur la différenciation du système nerveux central. Cela concernait avant tout la prolifération et la différenciation des oligodendrocytes qui sont en outre responsables de la myélinisation des axones. Cela est aussi fondamental, car c'est également au 3<sup>ème</sup> trimestre que le pic de division cellulaire des oligodendrocytes est atteint. Ainsi, il a été montré dans plusieurs modèles animaux que la répétition de la maturation pulmonaire fœtale comparée à une administration unique aboutit à un déficit du développement neurologique. La répétition de l'administration conduit, dans les modèles animaux, à un poids de naissance réduit, à une taille cérébrale plus petite lors de la naissance et à une diminution de la myélinisation neuronale.

Entretemps, les résultats de plusieurs grandes études randomisées cliniques ont été publiées (Guinn et al, JAMA 2001, Crowther et al, Lancet 2006, Crowther et al. NEJM 2007, Wapner et al. NEJM 2007, Murphy et al. Lancet 2008). A une exception près (Crowther et al.) aucune étude ne montrait un avantage significatif concernant la morbidité et la mortalité du nouveau-né. La plus grande étude avec presque 2000 patientes (Murphy et al.) a au contraire montré que les nouveau-nés ayant reçu plusieurs maturations pulmonaires fœtales avait un poids de naissance diminué, une taille diminuée, ainsi qu'un périmètre crânien plus petit que ceux ayant reçu une seule maturation pulmonaire fœtale. Une étude (Wapner et al.) a même été interrompue avant son terme, le groupe ayant reçu des maturations pulmonaires fœtales répétées montrant une tendance (statistiquement non significative) à plus de handicap moteur cérébral.

Les conclusions de ces études sont qu'à ce jour, les données parlent contre une répétition routinière de la maturation pulmonaire fœtale. Les issues à long terme des enfants inclus dans ces études doivent encore être attendues.

Il est postulé que pour certaines situations cliniques, une répétition unique de la maturation pulmonaire fœtale (dose de sauvetage), peut présenter un avantage en présence d'une aggravation de la situation avec une menace d'accouchement prématuré imminent. Bien qu'il n'y ait que des preuves limitées de cela, une étude récemment publiée incluant 500 patientes a montré qu'une répétition de la maturation pulmonaire fœtale, au plus tard jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée, avec au moins deux semaines d'écart après la première maturation, a permis une amélioration de l'issue néonatale sans augmentation des risques à court terme (Garite et al. AJOG 2009). Dans des situations cliniques particulières ( par exemple première maturation très tôt à 24 semaines de grossesse, suivi d'une aggravation de la situation 4 à 6 semaines plus tard) on peut donner de l'avis des auteurs une seconde maturation pulmonaire fœtale («rescue-dosis»).

### Attitude pratique

La maturation pulmonaire fœtale à l'aide de la bétamétasone sera pratiquée idéalement lors d'une hospitalisation. Sans contractions, ni rupture des membranes, ni raccourcissement du col utérin à l'échographie, une tocolyse durant la maturation pulmonaire fœtale ne sera en règle générale pas pratiquée. **Attention:** la combinaison de la maturation pulmonaire fœtale et d'une tocolyse à l'aide de bétamimétiques augmente le risque d'œdème pulmonaire, en particulier si des facteurs favorisants sont présents (infections, prééclampsie, grossesses gémellaires).

Un conseil détaillé, en intégrant l'avis des parents, et si possible en collaboration avec les néonatalogues est particulièrement utile entre 23 0/7 et 24 6/7 semaines d'aménorrhée. Pour cette période, l'attitude concernant la surveillance fœtale et d'éventuelles interventions (césarienne) d'indication fœtale doit être clairement établie lors d'un dialogue avec les parents, par écrit. Cela s'applique également au projet de prise en charge du nouveau-né en cas de naissance très prématurée (intervention maximale et mesures de réanimation complètes versus soins de confort) lors d'un dialogue avec les néonatalogues. Dans l'idéal (pour ainsi dire toujours) on établira un dialogue interdisciplinaire. On consultera également à ce sujet les directives pour la prise en charge interdisciplinaire des nouveaux-nés à la limite de la viabilité datant de 2002 ([www.neonet.ch](http://www.neonet.ch)).

Une autre mesure importante est le transfert de la femme enceinte avant 34 semaines de grossesse dans un centre périnatal avec soins intensifs de néonatalogie. Plusieurs études ont montré que la morbidité et la mortalité néonatale peuvent être réduites grâce à cette mesure. La première dose de maturation pulmonaire fœtale doit déjà être donnée avant le transfert.

Par principe, bien que la maturation pulmonaire fœtale soit d'un usage «off-label», la commission pour la qualité et la sécurité recommande formellement son usage. Ceci d'autant plus que l'utilité de la maturation pulmonaire fœtale est incontestée et qu'il n'existe aucune alternative.

*Littérature auprès des auteurs*

Date: 27.11.2009

\*PD Dr. Mathias Nelle, Chef du département néonatalogie, Hôpital de l'Université de Berne (Hôpital de l'Île)