

Avis d'expert No 56 (remplace le No 34)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Corticothérapie pour la maturation pulmonaire fœtale lors d'une menace d'accouchement prématuré: indications et posologie

D. Surbek, T. Roos, M. Hodel, R. Pfister, I. Hösli

Avec le soutien de la Société suisse de Néonatalogie (SSN)

<p>Résumé Les indications pour la maturation pulmonaire fœtale (MPf) entre 24+0 et 33+6 semaines d'aménorrhée (SA) sont une menace d'accouchement prématuré spontané ou induit sur la base d'indications maternelles ou fœtales. Dans des cas particuliers, en tenant compte de la situation clinique, la MPf peut être envisagée dès 23+0 SA. Entre 34+0 et 36+6 SA la MPf n'est recommandée qu'en présence de risques supplémentaires de syndrome de détresse respiratoire. Lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué, la maturation pulmonaire fœtale n'est pas efficace et donc contre-indiquée. La posologie standard de la PMf est de 2x12mg de bétaméthasone intramusculaire à intervalle de 24 heures (2x2 ampoules de Celestone-Chronodose®), ou de 4x6mg de dexaméthasone (phosphate de dexaméthasone) i.m. à intervalles de 12 heures. L'ensemble des données disponibles plaident clairement contre la répétition de routine de la MPf. Dans des situations cliniques particulières une répétition unique de la MPf (dose de sauvetage) peut être justifiée selon les auteurs (y compris pour une grossesse gémellaire). Avant la 34^e 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.</p>	Niveau de preuve
<p>Introduction D'importants essais randomisés ont démontré que la corticoprofylaxie en vue de la maturation pulmonaire fœtale (MPf), «l'induction de la maturation pulmonaire», par l'administration maternelle de glucocorticoïdes de synthèse, diminue non seulement la morbidité du nouveau-né par le syndrome de détresse respiratoire (SDR) de moitié, mais également l'incidence d'hémorragies cérébrales intraventriculaires sévères ainsi que d'autres complications telles que l'entérocolite nécrosante. Globalement ce traitement fœtal permet de diminuer d'environ 50% la mortalité des enfants prématurés. Selon ces études l'administration de glucocorticoïdes n'entraîne pas d'accroissement du taux de sepsis chez le nouveau-né ni du risque de chorioamniotite ou de septicémie puerpérale. [1]</p>	la
<p>De nouvelles données sont disponibles dans la littérature pour déterminer la fréquence et l'intervalle d'administration les plus efficaces et pertinents pour la maturation pulmonaire. L'objectif du présent avis d'experts est de formuler des recommandations unifiées, basées sur les preuves, pour la maturation pulmonaire fœtale. Dans ce but, aussi bien des références à la littérature récente que des recommandations et directives existantes, émises par d'autres sociétés de discipline, sont prises en considération. [2-4]</p>	IIa
<p>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. [5, 6] Ceci est valable aussi bien pour les grossesses uniques que les grossesses multiples. [7]</p>	Ib
<p>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. [8] 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. [2,4] La recommandation «Prise en charge périnatale à la limite de la viabilité» doit alors être prise en considération. [9] Une MPf avant 23+0 SA n'a pas révélé de bénéfice pour le prématuré.</p>	Ib

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. [10, 11] À cette période les risques de complications pulmonaires liés à la prématurité (SDR, évt. 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. [12] 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. [13] **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.

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 37^e et 39^e SA, a montré que jusqu'à la 38^e semaine également, une réduction significative (de moitié) des complications pulmonaires peut être obtenue par une maturation pulmonaire préalable. [14] La sécurité à long terme pour le développement cérébral de l'enfant est également encore trop peu connue en cas de MPf après la 37^e SA. Simultanément cette étude a aussi montré qu'un report de la césarienne élective à la 39^e 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.

Contre-indications à la maturation pulmonaire fœtale

Lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué (par ex. CTG 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

la

lb

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.

lb

Posologie de la maturation pulmonaire fœtale et effet sur le CTG

La posologie standard de la MPf est de **2x12mg de bétaméthasone intramusculaire à intervalle de 24 heures** (2x2 ampoules de Celestone-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. [16] 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.

Lors de contre-indications (très rares) à une injection intramusculaire (par ex. risque accru d'hémorragie lors d'un syndrome de HELLP avec thrombopénie sévère): administration de Celestan® i.v. (2x3 amp. à 1ml avec 4mg de bétaméthasone chacune à intervalle de 24h. Il est nécessaire de commander le produit à l'étranger). Toutefois l'application intraveineuse n'a pas été validée par des études et il n'existe en outre aucune évidence en faveur d'un délai d'action plus rapide par administration i.v., y compris en ramenant l'intervalle d'application à 12 ou à 6 h. Du point de vue de la médecine basée sur les preuves (EBM) **l'application intramusculaire selon le schéma indiqué ci-dessus représente donc le standard international**. L'administration par voie orale est obsolète. En outre un taux accru d'infections néonatales a été observé lors de la prise par voie orale. [17]

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.

Des modifications transitoires des mouvements fœtaux peuvent se produire pendant la MPf et conduire à une diminution de la variabilité fœtale au CTG. [18, 19]

la

Répétition de la maturation pulmonaire fœtale?

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.

la

Une revue Cochrane publiée en 2015, incluant les résultats de **plusieurs études cliniques importantes et randomisées** [20-25], 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**

la
III

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. [26] 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.**

Dose de sauvetage

L'effet optimal de la MPf est obtenu après 2 à 7 jours. [1] Dans la pratique il est souvent difficile d'apprécier l'évolution en cas de menace d'accouchement prématuré, et seules 20 à 40% des femmes à risque accouchent pendant cet intervalle. [27] La mesure échographique de la longueur du col et les marqueurs biochimiques (par ex. FN, la fibronectine fœtale, l'alpha-microglobuline 1 placentaire, PAMG) peuvent s'avérer utiles (cf. Avis d'experts de 2013 sur la tocolyse). [28] Pour des situations cliniques particulières, on suppose qu'une répétition unique de la MPf («dose de sauvetage») pourrait apporter un avantage en cas de détérioration aiguë avec nouvelle menace d'accouchement prématuré. Dans un tel cas, la bétaméthasone est injectée à raison de 1x12mg ou 2x 12mg intramusculaire à intervalle de 24 h. En dépit d'une évidence limitée à ce sujet, une étude randomisée sur près de 500 patientes a montré qu'une deuxième MPf, au sens d'une dose de sauvetage, administrée au plus tard jusqu'à 32+0 SA et après un intervalle d'au moins 7 jours après la première MPf, améliore l'issue néonatale sans augmenter le risque à court terme. [29, 30] D'après une étude rétrospective publiée récemment, la dose de sauvetage de MPf serait également efficace pour les jumeaux. [31]

Selon l'avis des auteurs, dans des situations cliniques particulières (telles qu'une première MPf très tôt, par ex. en 24^e semaine, avec une poursuite de la menace d'accouchement prématuré dans les 7 jours suivant l'achèvement de la première MPf), **une répétition unique de la MPf (dose de sauvetage) peut être justifiée (également pour une grossesse gémellaire).**

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 SSW** 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». [9]

Avant la 34^e 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. [32] 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.

En principe: **bien que la maturation pulmonaire fœtale fasse l'objet d'un usage «off label», les auteurs considèrent que l'information formelle concernant l'usage off label est inadéquate dans le cas présent. Ceci d'autant plus que l'utilité de la maturation pulmonaire fœtale est incontestée et qu'il n'existe aucune alternative.**

Critères de sélection rigoureux pour l'indication à la maturation pulmonaire fœtale

Dans la pratique clinique il est souvent difficile de prédire le risque concret d'accouchement prématuré dans chaque cas. Des données en provenance du Canada montrent que plus de 50% des femmes ayant reçu une maturation pulmonaire ont accouché après la 35^e SA. [33] Des données des USA révèlent que l'intervalle optimal entre 48 h et sept jours après la maturation pulmonaire n'a été atteint que dans 40% des cas. [34] **Par conséquent il est important d'inclure outre les facteurs cliniques également la mesure de la longueur du col par échographie transvaginale et évt. des marqueurs biologiques dans les sécrétions vaginales, tels que la fibronectine fœtale ou le Partosure® (PAMG-1).**

III

la

Date: 14 janvier 2019

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px;">A</div> <div>Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)</div> </div>
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px;">B</div> <div>Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)</div> </div>
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px;">C</div> <div>On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)</div> </div>
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px; text-align: center;">✓</div> <div> <p>Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive</p> </div> </div>
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts de tous les auteurs en lien avec le présent avis d'experts : aucun

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.