

 <p>Réseau SÉCURITÉ Naissance <small>Paca Est-Haute Corse-Monaco</small> <i>Aux portes de la vie</i></p>	<h2>CORTICOTHERAPIE ANTENATALE</h2>	<h2>Protocole obstétrical n°2</h2> <p>version 3 page 1/6</p>
--	---	--

Référence : RSN/PR/REA.O/002/C	Date de 1 ^{ère} mise en service : 20/03/2001
--------------------------------	---

Suivi des modifications			
N° version	Date de la modification	Objet de la modification	Fait par :
1	09/05/2004		CMS
2	07/06/2011	Mise à jour	CMS

Rédaction	Mise à jour	Vérification	Approbation
Nom et fonction :	Nom et fonction : Dr C.Amiel / Mc.Berrafato	Nom et fonction	Nom et fonction : CMS
Date :	Date : 07/06/2011	Date :	Date : 07/06/2011
Signature :	Signature : signé	Signature :	Signature : signé

OBJECTIFS : Diminuer le risque de maladie des membranes hyalines, d'hémorragie intraventriculaire et de mortalité en cas d'accouchement prématuré.

INDICATIONS

- Tous risques potentiels importants de naissance prématurée spontanée ou provoquée entre 25 et 34 SA.
(Entre 24 et 25 SA: corticothérapie à discuter au cas par cas .
Cf protocole "naissance ou grossesse pathologique à 24 et 25 SA) Protocole pédiatrique n°24

PERIODES D'UTILISATION

DE 25 A 34 SA

- Rappel éventuel jusqu'à 34 SA, pas plus de deux cures.
- Exceptionnellement au-delà de 34 SA, au cas par cas.
- La date de la première cure est importante car une seule cure est toujours préférable.
- Le maximum possible est de deux cures

POSOLOGIE

BETAMATHASONE

Célestène® ou Betnesol®

Une cure complète soit 2 doses de 12 mg à 24 h d'intervalle (12 mg = 3 ampoules) en IM.
(Efficacité obtenue à partir de H24 et jusqu'à 7 jours après l'injection.)

OU

Célestène chronodose®

Un cure complète soit 2 doses de 12 mg à 24 h d'intervalle (12 mg=2 ampoules) en IM

EFFETS SECONDAIRES : HTA, déséquilibre glucidique, prise de poids, diminution de la variabilité du RCF et des mouvements fœtaux.

- **En Cas de Diabète: Corticothérapie sous surveillance (cf: protocole diabete et grossesse)** Protocole obstétrical n°3
- Il n'existe pas de contre indications absolues mais relatives: chorio amniotite et syndrome infectieux maternofoetal sévère.

REMARQUES: Intervalle minimum entre deux cures: 1 à 2 semaines
Proscrire la dexaméthasone (effets délétères sur le développement du système nerveux central)

 <p>Réseau SÉCURITÉ Naissance Paca Est-Haute Corse-Monaco <i>Aux portes de la vie</i></p>	<h2 style="text-align: center;">CORTICOTHERAPIE ANTENATALE</h2>	<h2 style="text-align: center;">Protocole obstétrical n°2</h2> <p style="text-align: center;">version 3 page 3/6</p>
---	---	--

Bibliographie

- 1)** Senat MV. Les corticoïdes dans la maturation pulmonaire foetale : comment et quand les prescrire ? J Gynécol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31(suppl. au n°7) : 5S105- 5S113
- 2)** Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beaufiles F. Corticothérapie anténatale: bénéfiques et risques.J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005; 34 (suppl. au n°1): 2S111-2S117.
- 3)** Olivier Baud, Augusto Sola. Corticosteroids in perinatal medicine: How to improve outcomes without affecting the developing brain? Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 12, 273-279
- 4)** T.Schmitz. Corticoïdes prénatals : effets néonataux d'une deuxième cure. Archives de Pédiatrie 2010 ; 18 ; 19 ; 20.

ANNEXES

Introduction

La maladie des membranes hyalines (MMH) ou syndrome de détresse respiratoire du prématuré est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité chez le nouveau-né prématuré. Elle est due à un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, synthétisé par les pneumocytes de type II.

Rappel pathophysiologique

Schématiquement, le poumon fonctionnel présente 2 grands ensembles de structures : les voies de conduction constituées par la trachée et les bronches, et les zones d'échange constituées par les bronchioles respiratoires, les canaux et les sacs alvéolaires. L'alvéole est l'unité respiratoire. Elle est constituée de pneumocytes de type I et II responsables de la synthèse et du stockage du surfactant. Les pneumocytes I représentent seulement 8 % de la population cellulaire totale mais ils occupent la plus grande partie de la surface pulmonaire soit 93 %. Au pôle endothélial, ils forment une barrière air-sang et au pôle apical, ils sont recouverts de surfactant pulmonaire (35).

Les pneumocytes II représentent 16 % de la population cellulaire totale du poumon et occupent 7 % de la surface alvéolaire. Ces cellules sont responsables de la synthèse du surfactant. Elles possèdent, à leur pôle apical, de nombreuses micro- villosités et, dans leur cytoplasme, des inclusions volumineuses de structure lamellaire, qui représentent la forme de stockage intracellulaire du surfactant.

Le développement pulmonaire débute dès l'apparition des ébauches pulmonaires et se poursuit par la croissance et la mise en place (en 4 phases : pseudoglandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire) de diverses structures qui assureront les échanges gazeux, et par la différenciation des types cellulaires caractéristiques du poumon fonctionnel.

Le surfactant pulmonaire est un complexe multimoléculaire composé de phospholipides (phosphatidylcholine, phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol, sphingomyéline...) et d'apoprotéines surfactantes (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D) fabriquées par les pneumocytes de type II. La quantité de surfactant et sa composition sont dépendantes du degré de maturation pulmonaire. Le surfactant pulmonaire évite le collapsus de la membrane alvéolaire grâce au glissement libre des molécules d'acides gras de ses phospholipides les unes sur les autres. Il possède un effet anti-œdémateux en s'opposant à l'exsudation de l'eau et des sels minéraux mais aussi à celui des protéines du lit vasculaire vers la lumière alvéolaire. Il participe également aux mécanismes de défenses broncho-alvéolaires (effets anti-oxydant, bactéricide et anti- prolifératif).

La synthèse du surfactant dépend de la synergie d'action de plusieurs hormones et facteurs de croissance dont les glucocorticoïdes. Chez l'Homme, il existe une très nette corrélation entre la maturation pulmonaire et la cortisolémie dosée dans le sang du cordon (11,17,46)

L'image radio logique est caractéristique (mauvaise ampliation thoracique et syndrome alvéolaire avec microgranité réticulonodulaire et bronchogramme aérien).

Pharmacologie

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).

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 cytidyl-phosphocholine transférase CPCT, enzyme-clef du métabolisme phospholipidique.

 <p>Réseau SÉCURITÉ Naissance Paca Est-Haute Corse-Monaco <i>Aux portes de la vie</i></p>	<h2>CORTICOTHERAPIE ANTENATALE</h2>	<h2>Protocole obstétrical n°2</h2> <p>version 3 page 5/6</p>
---	---	--

Dexaméthasone et bétaméthasone

La dexaméthasone et la bétaméthasone passent facilement la barrière placentaire sous forme active : elles ne sont que très faiblement inactivées par la 11- α -hydroxystéroïde deshydrogénase (2 % pour la dexaméthasone).

Elles sont dépourvues d'activité minéralocorticoïde et ont peu d'activité immunosuppressive (NIH consensus conference).

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.

* Protocole de Liggins (Tableau I)

Liggins & Howlie, en 1972, ont conduit le premier essai multicentrique visant à démontrer l'efficacité de la corticothérapie anténatale en terme de réduction de l'incidence de la MMH dans un sous-groupe d'enfants nés avant 30 semaines d'aménorrhée (SA) (26).

Il a associé 6 mg d'acétate de bétaméthasone (hydrolyse lente permettant une action retard) et 6 mg de phosphate de bétaméthasone (hydrolyse rapide permettant une action rapide, administrés en IM 2 fois à 24 heures d'intervalle (26). La concentration plasmatique fœtale maximale de bétaméthasone est atteinte entre 1 à 2 heures après l'administration (20 μ g/ml dans le sang du cordon), tandis que chez la mère, la concentration plasmatique maximale est atteinte 1 heure après l'administration (100 μ g/ml). La demi-vie fœtale est de 12 heures, et l'hormone exogène n'est plus dosable chez le fœtus 40 heures après la deuxième injection (21). À ces posologies, les concentrations plasmatiques de l'hormone rapportées en équivalent cortisol sont voisines de celles du cortisol dosé chez les prématurés soumis au stress postnatal que constitue la détresse respiratoire d'une MMH.

* D'autres auteurs (1, 10) ont confirmé l'efficacité de cette thérapie préventive. Une méta-analyse réalisée par Crowley (10) a montré une réduction de l'incidence de la MMH de pratiquement 50 % : 13,3% (237/1780) pour le groupe traité par les corticoïdes versus 22,6 % (402/1780) dans le groupe contrôle, $p < 0,001$. En ne considérant que les enfants nés dans l'intervalle compris entre les 24 heures et 7 jours suivant l'administration des glucocorticoïdes, la même différence significative est retrouvée : 10,2 % (87/855) dans le groupe traité contre 22,8 % (185/812) dans le groupe contrôle, $p < 0,001$. La méta-analyse de Crowley démontre que la corticothérapie anténatale a une grande efficacité sur les autres complications chez le grand prématuré (10).

Posologie

La corticothérapie anténatale permet :

- d'une part, une diminution de l'incidence de la MMH (protocole de Liggins, notamment) chez le grand prématuré. La diminution est par contre très petite chez les nouveau-nés de plus de 34 semaines d'aménorrhée)
- d'autre part, une réelle efficacité sur les autres complications du grand prématuré : hémorragies intraventriculaires, persistance du canal artériel, leucomalacies périventriculaires.

Son intérêt dans l'entérocolite ulcéronécrosante est discuté.

Une autre étude rétrospective multicentrique portant sur 432 grands prématurés (âge gestationnel compris entre 26 et 31 semaines), confirme ce résultat.

L'effet thérapeutique est fortement dépendant du délai entre le début de la cure (première injection) et l'accouchement. Lorsque celui-ci est inférieur à 24 heures, la corticothérapie n'a pas d'effet bénéfique.

En fait, cet intervalle est vraisemblablement variable selon chaque enfant.

Il correspond au délai physiologique nécessaire :

- à l'absorption du produit,
- au transfert transplacentaire : le pic sérique fœtal est atteint 1 à 2 heures après l'administration maternelle,
- à la translocation du complexe hormone-récepteur, - à l'initiation de la transcription, - à la maturation des transcrits, - à la traduction,
- à la maturation post-translationnelle du peptide ou de l'enzyme,

 <p>Réseau SÉCURITÉ Naissance <small>Paca Est-Haute Corse-Monaco</small> <i>Aux portes de la vie</i></p>	<h2>CORTICOTHERAPIE ANTENATALE</h2>	<h2>Protocole obstétrical n°2</h2> <p>version 3 page 6/6</p>
--	---	--

- à la biosynthèse des différents phospholipides, - à l'organisation supramoléculaire,
 - au transport dans les différents lieux de stockage intracytoplasmiques.
- L'effet thérapeutique est dépendant de la durée de l'intervalle entre le début de la cure (première injection) et le moment de l'accouchement.

Il existe plusieurs protocoles d'administration des dérivés fluorés dans la prévention de la maladie des membranes hyalines (indication AMM) et des complications de la pré- maturité, le premier étant celui de Liggins (cf infra).

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®).

Ou

2 doses de 12mg de Béthaméthasone à 24 h d'intervalle

Conclusion

Le bénéfice de la corticothérapie anténatale est démontré Grâce à ce traitement et à l'administration post-natale de surfactant la mortalité et la morbidité néonatale ont nettement diminué. Il y a peu ou pas d'effets secondaires décrits avec une cure de corticoïdes. Le rapport bénéfice-risque est donc très nettement en faveur de la corticothérapie anténatale.

Cependant, les effets secondaires surtout à long terme et notamment sur le développement neurologique des enfants après des cures répétées de corticoïdes sont encore mal connus. Les études animales donnent des résultats inquiétants avec notamment une importante diminution du volume cérébral. Les études chez l'homme sont difficiles à faire car nécessite un grand nombre d'inclusion en tenant compte de nombreux paramètres mais certains résultats semblent confirmer ceux des études animales.

La première cure de corticoïdes n'est donc pas discutable actuellement dans les menaces d'accouchement prématuré entre 24 et 34 SA avec préférentiellement la bétaméthasone du fait des risques de leucomalacie accrue avec la dexaméthasone. La deuxième cure est à discuter selon les cas.