

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 8

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Diplôme d'Etudes Spécialisées de Gynécologie-Obstétrique)

Par

Lucile BRETHEAU

Née le 20 décembre 1978 à Suresnes

Présentée et soutenue publiquement le 9 février 2010

**DELAI ENTRE LA PREMIERE CURE DE CORTICOÏDES
ET L'ACCOUCHEMENT EN CAS DE MENACE
D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ET DE RUPTURE
PREMATUREE DES MEMBRANES AVANT 34 SEMAINES
D'AMENORRHEE**

Président : Monsieur le Professeur Henri-Jean Philippe

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Georges Boog

« Un médecin, c'est quelqu'un qui verse des drogues qu'il connaît peu dans un corps qu'il connaît moins. »

François Marie Arouet dit Voltaire (1694-1778)

Extrait de *Epigrammes*

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	6
2. GENERALITES.....	7
2.1. LA PREMATURETE	7
2.1.1. <i>Epidémiologie</i>	7
2.1.2. <i>Causes</i>	8
2.1.3. <i>Risques</i>	8
2.1.4. <i>Prise en charge</i>	9
2.1.5. <i>Pronostic</i>	9
2.2. LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE A MEMBRANES INTACTES	11
2.2.1. <i>Physiopathologie</i>	11
2.2.2. <i>Etiologie</i>	12
2.2.2.1. <i>Causes infectieuses</i>	12
2.2.2.2. <i>Facteurs maternels</i>	13
2.2.2.3. <i>Causes utérines</i>	14
2.2.2.4. <i>Causes ovulaires et fœtales</i>	15
2.2.3. <i>Diagnostic</i>	15
2.2.4. <i>Traitement</i>	18
2.2.4.1. <i>Traitement de la cause</i>	18
2.2.4.2. <i>Traitement tocolytique</i>	18
2.2.4.3. <i>Maturation pulmonaire fœtale</i>	20
2.2.4.4. <i>Hospitalisation</i>	20
2.2.5. <i>Surveillance</i>	21
2.2.6. <i>Prévention</i>	21
2.3. LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES	23
2.3.1. <i>Epidémiologie</i>	23
2.3.2. <i>Mécanismes</i>	23
2.3.2.1. <i>Mécanisme général</i>	23
2.3.2.2. <i>Facteurs modifiant la synthèse et de la structure du collagène</i>	24
2.3.2.3. <i>Augmentation de l'activité des collagénases</i>	25
2.3.2.4. <i>L'infection</i>	25
2.3.2.5. <i>Rôle de l'étirement des membranes</i>	26
2.3.3. <i>Facteurs de risque</i>	27
2.3.3.1. <i>Facteurs socio-démographiques</i>	27
2.3.3.2. <i>Facteurs nutritionnels</i>	27
2.3.3.3. <i>Antécédents gynéco-obstétricaux</i>	28

2.3.3.4.	Facteurs obstétricaux	28
2.3.3.5.	Facteurs infectieux	28
2.3.4.	<i>Conséquences</i>	29
2.3.5.	<i>Diagnostic</i>	30
2.3.6.	<i>Facteurs pronostiques</i>	32
2.3.6.1.	Facteurs non infectieux	32
2.3.6.2.	Recherche d'une infection	32
2.3.7.	<i>Prise en charge</i>	33
2.3.7.1.	Corticothérapie	34
2.3.7.2.	Antibiothérapie	34
2.3.7.3.	Tocolyse	35
2.3.7.4.	Autres mesures	36
2.3.7.5.	Faire naître	36
2.4.	LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE	37
2.4.1.	<i>Efficacité</i>	37
2.4.2.	<i>Mécanisme</i>	38
2.4.3.	<i>Danger pour l'enfant</i>	39
2.4.4.	<i>Danger pour la mère</i>	41
2.4.5.	<i>Type de corticoïde</i>	42
2.4.6.	<i>Schéma de cure</i>	43
2.4.7.	<i>Délai d'action</i>	44
2.4.8.	<i>Répétition des cures</i>	44
2.4.9.	<i>Terme de prescription</i>	46
2.4.10.	<i>Coût</i>	47
3.	MATERIEL ET METHODE	48
4.	RESULTATS	51
4.1.	CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES PRESENTANT UNE MAP	51
4.1.1.	<i>Analyse univariée</i>	51
4.1.1.1.	Concernant la grossesse	52
4.1.1.2.	Concernant la MAP	53
4.1.2.	<i>Analyse multivariée</i>	55
4.1.3.	<i>Concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance</i>	56
4.2.	CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES PRESENTANT UNE RPM	59
4.2.1.	<i>Analyse univariée</i>	59
4.2.1.1.	Concernant la grossesse	59
4.2.1.2.	Concernant la RPM	61

4.2.2. Analyse multivariée.....	64
4.2.3. Concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance.....	65
5. DISCUSSION	67
5.1. FACTEURS ASSOCIES A UN ACCOUCHEMENT MOINS DE 7 JOURS APRES LA CORTICOTHERAPIE DANS LA POPULATION DE MAP.....	69
5.2. FACTEURS ASSOCIES A UN ACCOUCHEMENT MOINS DE 7 JOURS APRES LA CORTICOTHERAPIE DANS LA POPULATION DE RPM	74
6. CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE	79
ANNEXE	85

1. INTRODUCTION

Depuis que l'étude de Sir Mont Liggins sur les agneaux prématurés a rapporté un effet bénéfique de l'injection de glucocorticoïdes sur la maturation de la fonction respiratoire, un grand intérêt a entouré l'utilisation prénatale des corticostéroïdes ¹.

Une revue systématique des essais humains contrôlés randomisés ultérieurs sur la corticothérapie prophylactique avant naissance prématurée a évalué l'efficacité de cette corticothérapie ². Le traitement avec une unique cure de corticoïdes réduit significativement l'incidence des détresses respiratoires néonatales chez les enfants naissant entre 24 heures et 7 jours après traitement en comparaison avec le groupe contrôle (RR = 0.49 [0.36 – 0.66]). Chez les enfants nés plus de 7 jours après la cure il n'y a pas de réduction significative du risque de détresse respiratoire (RR = 0.71 [0.47 – 1.06] ³.

Le fait que la répétition des cures chez les femmes restant à risque de naissance prématurée plus de 7 jours après de la cure initiale réduise la morbidité et la mortalité néonatale n'est pas certain. De même, les potentiels effets secondaires de la corticothérapie néonatale ne sont que mal connus.

La problématique devrait donc être, dans les situations à risque de prématurité, de rapprocher au mieux la réalisation de la corticothérapie anténatale de la date de l'accouchement afin d'en obtenir la meilleure efficacité et d'éviter de réaliser un traitement inutile voire délétère pour l'enfant et / ou la mère.

L'objectif de notre étude a été de déterminer s'il existe des facteurs prédictifs d'accouchement au maximum 7 jours après la réalisation de la cure de corticoïdes chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP) ou une rupture prématurée des membranes (RPM) avant 34 semaines d'aménorrhée (SA).

2. GENERALITES

2.1. LA PREMATURITE

La prématurité est définie par un accouchement entre 24 et 37 SA. On parle de très grande prématurité avant 28 SA et de grande prématurité entre 28 et 32 SA.

2.1.1. Epidémiologie

Le taux d'accouchement prématuré semble s'être stabilisé à environ 6 % des naissances en France malgré les efforts de prévention réalisés. Cette stabilité du taux global masque une augmentation de la grande prématurité (0.7 % en 1989 à 0.9 % en 1995) liée surtout à la prise en charge néonatale à des termes plus jeunes, à l'enregistrement systématique de toutes les naissances après 22 SA, et à l'augmentation du taux des grossesses multiples ⁴.

La prématurité reste la principale cause, avec le retard de croissance intra-utérin, de morbidité et de mortalité périnatales. 60 % de la mortalité néonatale provient des enfants nés avant 30 SA et la moitié des séquelles neurologiques est observée chez les nouveaux-nés avant 32 SA. La morbidité est principalement respiratoire (40 % de maladies des membranes hyalines), neurologique (7 % d'hémorragies intra-ventriculaires et 5 % de leucomalacies péri-ventriculaires) et digestive (entérocolite ulcéro-nécrosante) ⁵.

2.1.2. Causes

Les étiologies sont nombreuses : grossesse multiple, infection intra-utérine, autres infections générales, RPM, accident hémorragique (hématome rétro-placentaire, décollement placentaire, placenta praevia hémorragique), hydramnios, anomalies utérines, pathologie vasculaire placentaire (pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin sévère), détresse fœtale (quelle qu'en soit la cause), diabète maternel, incompatibilité rhésus, pathologie maternelle grave.

On distingue la prématurité non consentie ou spontanée de la prématurité consentie ou induite (naissance décidée médicalement).

2.1.3. Risques

Les principales caractéristiques du prématuré sont :

- L'absence de réserves et la labilité de l'homéostasie métabolique : hypothermie, hypoglycémie, hypocalcémie
- L'immatunité respiratoire (centres respiratoires et poumons) : apnées du prématuré, maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire
- L'immatunité hépatique : ictère, toxicité médicamenteuse
- La diminution des défenses anti-infectieuses : infections septicémiques ou localisées

- L'immaturation digestive (dysmotricité digestive, troubles de l'absorption, troubles de la succion-déglutition) : reflux gastro-oesophagien, iléus fonctionnel, entérocolite ulcéro-nécrosante, fausses-routes alimentaires
- L'immaturation rénale : toxicité médicamenteuse, tubulopathie, déshydratation
- L'immaturation cardio-vasculaire : persistance du canal artériel, hyperréflexivité vagale, hypertension artérielle pulmonaire
- L'immaturation cérébrale : hémorragie intra-ventriculaire, infarctus hémorragique péri-ventriculaire, leucomalacie péri-ventriculaire
- L'immaturation rétinienne : rétinopathie

2.1.4. Prise en charge

La qualité de la prise en charge anténatale joue un rôle considérable sur la morbidité et la survie des prématurés. Elle repose sur : la corticothérapie anténatale, le transfert in utero en centre de niveau adapté à l'âge gestationnel, l'antibiothérapie maternelle en cas d'infection.

2.1.5. Pronostic

Le pronostic des prématurés dépend de divers facteurs dont le principal est l'âge gestationnel. Les principales causes de décès sont les détresses respiratoires aiguës, les lésions cérébrales sévères et les infections.

Les séquelles respiratoires s'expriment sous forme d'un asthme du nourrisson. Les séquelles neuro-développementales associées à la grande prématurité sont de trois types : l'infirmité motrice d'origine cérébrale (7 % des grands prématurés), le retard mental (5 % des grands prématurés), les troubles de l'apprentissage (hyperactivité, déficit de l'attention, trouble pratique touchant un tiers des grands prématurés). Les séquelles neuro-sensorielles comprennent les anomalies visuelles (cécité, troubles de réfraction, strabisme, troubles neuro-visuels) et la surdité (1 %) ⁶.

2.2. LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE A MEMBRANES INTACTES

L'accouchement prématuré spontané est presque toujours précédé d'une MAP. Ces signes sont cependant peu spécifiques et seulement 20 à 40 % des patientes hospitalisées pour MAP accouchent prématurément ⁷. Le diagnostic et la prise en charge de la MAP posent donc surtout deux types de difficultés : l'utilisation de moyens diagnostiques suffisamment prédictifs des patientes qui accoucheront prématurément et le choix d'un traitement adapté en fonction du niveau de risque et de la cause supposée de la MAP.

L'existence d'une MAP précédant la naissance prématurée n'augmente pas ces risques par rapport aux autres circonstances de naissance prématurée, exception faite de l'infection intra-utérine très liée à la MAP et qui est à l'origine d'un excès de lésions cérébrales chez l'enfant.

La MAP est quantitativement la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse.

2.2.1. Physiopathologie

Elle reste encore mal connue. Dans la majorité des cas, aucune cause n'est retrouvée.

La cause la plus fréquemment mise en évidence est l'infection. Dans ce cas il existe une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans le liquide amniotique : $IL_1\beta$, IL_6 , $TNF\alpha$. Ces cytokines peuvent activer les enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines, principal agent responsable de la maturation du col et des contractions utérines. De la même

façon, les phospholipases bactériennes, en libérant de l'acide arachidonique, vont fournir le substrat de base à la production de prostaglandines et par là même le travail prématuré^{8,9}.

2.2.2. Etiologie

Il existe des facteurs épidémiologiques identifiés de surrisque d'accouchement prématuré (facteurs associés à la prématurité). D'autres facteurs sont directement impliqués dans la survenue de l'accouchement prématuré (facteurs causals). Les étiologies du travail prématuré spontané sont nombreuses et souvent associées entre elles. Les facteurs socio-économiques, psychologiques, environnementaux sont souvent corrélés à l'accouchement prématuré. Cependant, ils ne sont pas retrouvés comme étiologie unique ce qui n'exclut pas leur rôle comme facteur indirect.

2.2.2.1. Causes infectieuses

Elles sont à rechercher systématiquement. Toute infection maternelle peut être responsable de contractions utérines.

La pyélonéphrite est l'une des infections les plus fréquentes et doit être systématiquement recherchée en cas de MAP. De même la listériose, bien que peu fréquente, doit toujours être évoquée en cas de fièvre maternelle.

La vaginose bactérienne (déséquilibre de la flore bactérienne avec diminution des lactobacilles et élévation du pH vaginal) a également été mise en cause (risque relatif d'accouchement prématuré chez une patiente présentant à la fois une MAP et une vaginose multiplié par 2), ainsi que les infections urinaires et bactériuries asymptomatiques.

La chorioamniotite (infection ovulaire) est une cause reconnue d'accouchement prématuré, responsable de complications néonatales accrues (infections néonatales, respiratoires, neurologiques) et de séquelles neuromotrices à plus long terme. Elle survient essentiellement en cas de rupture prématurée des membranes. Cette infection est souvent d'origine cervico-vaginale. De nombreux germes pathogènes sont retrouvés dans les MAP (streptocoque B, E. coli...) mais leur mise en évidence n'a qu'une valeur pronostique faible ¹⁰.

2.2.2.2. Facteurs maternels

Différents facteurs liés aux antécédents des patientes sont associés à un risque accru d'accouchement prématuré : grossesses rapprochées, antécédent de faible poids à la naissance, de mort fœtale in utero, et surtout antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse-couche tardive ¹¹⁻¹³.

L'analyse des facteurs socio-économiques est difficile car ils sont souvent intriqués : femme jeune, noire, vivant seule, de niveau socio-économique défavorisé, exerçant une profession physiquement ou psychologiquement difficile, ne bénéficiant pas ou peu d'une surveillance prénatale ^{11,14-17}.

L'association à des facteurs anthropométriques reste discutée : index pondéral bas, faible prise de poids maternelle ^{18,19}. Par contre, l'association au tabac est nette avec un risque dose-dépendant ^{12,20}.

Certaines pathologies maternelles comme le diabète gestationnel (hydramnios, infection) ainsi que l'anémie maternelle, sont des facteurs de risque modéré d'accouchement prématuré.

Les patientes ayant obtenu leur grossesse par FIV ont un risque plus élevé d'accouchement prématuré, même après ajustement sur les grossesses multiples ¹².

2.2.2.3. Causes utérines

La béance cervico-isthmique est classiquement définie par un trouble mécanique fonctionnel du col se traduisant par une fausse-couche tardive au deuxième trimestre en l'absence de contraction utérine ressentie par la patiente. Sur le plan clinique il est admis qu'il s'agit dans sa forme typique d'un évènement de survenue brutale, imprévisible, peu ou pas précédé de modifications cervicales préalables. Cependant il est possible que des accouchements très prématurés ou des ruptures prématurées des membranes avant 32 SA soient également liées à une incompétence cervico-isthmique. Le traitement prophylactique de choix est le cerclage.

Les malformations utérines peuvent être responsables de travail prématuré : utérus unicorne, bicorne, cloisonné, hypoplasique (en particulier en cas d'exposition in utero au Distilbène ®, DES syndrome) ¹².

2.2.2.4. Causes ovulaires et fœtales

Les enfants nés vivants issus de grossesses gémellaires représentent 17 % des naissances prématurées pour 2.6 % du total des naissances ; 44 % de ces naissances s'accompagnent d'un accouchement prématuré dont le tiers survient entre 22 et 27 SA. Les explications avancées sont la distension utérine et une RPM plus fréquente que dans les grossesses uniques ²¹.

De même, l'hydramnios semble avoir un effet mécanique (surdistension utérine provoquant des contractions utérines et des modifications cervicales). Mais il peut être le témoin d'une pathologie fœtale sous-jacente (diabète, allo-immunisation, infection à parvovirus B19, malformation foetale, pathologie placentaire) facteur de risque d'accouchement prématuré.

Le placenta prævia, l'hématome rétroplacentaire ainsi que toutes les hémorragies génitales au cours de la grossesse sont associés au risque d'accouchement prématuré ²².

2.2.3. Diagnostic

La définition classique de la MAP est celle d'une pathologie associant des contractions utérines douloureuses et des modifications cervicales survenant entre 24 et 37 SA, évoluant spontanément vers l'accouchement en l'absence de traitement. Il n'y a pas de consensus établi sur la fréquence des contractions ou le degré de modifications cervicales nécessaires pour porter ce diagnostic.

2.2.3.1. Diagnostic clinique

La valeur diagnostique de l'examen clinique est bonne dans les cas extrêmes (col très modifié associé à des contractions utérines régulières ou à l'inverse col très peu modifié avec des contractions rares). Dans les situations intermédiaires, les plus nombreuses, la prédiction de l'accouchement prématuré par l'examen clinique est médiocre. Les scores basés sur l'association de critères cliniques et de facteurs de risque semblent peu prédictifs^{11,23}. Ils n'ont pas été validés et ne sont pas recommandés en pratique quotidienne. Le toucher vaginal permet d'étudier l'effacement, la dilatation, le ramollissement du col ; classiquement, un col non modifié est long, tonique, postérieur, fermé. Plus le col est modifié, plus le risque d'accoucher dans les 48 heures est élevé. Néanmoins, il existe une variabilité inter-examineur importante et le toucher vaginal est, en cas de modifications cervicales modérées, peu prédictif du risque d'accouchement prématuré²⁴.

Basé sur la clinique seule, le diagnostic de MAP reste donc très subjectif. Certains examens complémentaires permettent de préciser la sévérité de la MAP.

2.2.3.2. Examens complémentaires

La tocométrie externe mesure les contractions utérines par un capteur de pression externe et permet l'évaluation de la durée et de la fréquence des contractions. Elle ne permet pas d'apprécier précisément l'intensité des contractions²⁵.

L'échographie du col a bénéficié d'une évaluation technique satisfaisante. Elle est réalisée par voie endovaginale (sonde endovaginale de 5 à 7 MHz, patiente en décubitus dorsal, vessie vide) ; le col est repéré sur une coupe sagittale qui permet une mesure objective des caractéristiques du col (longueur cervicale, ouverture de l'orifice interne, existence d'une protrusion des membranes). Cette technique est réalisable dans près de 100 % des cas avec une variabilité intra ou inter-observateur de moins de 10 %^{26,27} ; elle est plus précise et plus reproductible que le toucher vaginal pour évaluer la longueur cervicale à condition que l'opérateur ait bénéficié d'un apprentissage suffisant^{27,28}. L'échographie du col se caractérise par sa très bonne valeur prédictive négative : lorsque la longueur cervicale est supérieure à 25 mm (de 20 à 30 mm selon les études), le risque d'accouchement prématuré est inférieur à 5 % dans les 7 jours^{7,22,27,29-31}. La longueur cervicale est le critère le plus étudié et semble plus discriminant que la largeur de l'orifice interne ou la protrusion des membranes qui doivent être utilisées avec prudence dans les décisions.

Toutefois, la longueur seuil pourrait être bien en deçà ; dans leur récente étude prospective, Alfirevic et al. définissent une valeur seuil à 15 mm³².

La fibronectine fœtale, qui est une glycoprotéine d'ancrage, permet l'adhésion du blastocyste à l'endomètre puis du chorion à la caduque. Elle est rarement détectée avant 37 SA chez les femmes accouchant à terme. Elle peut être dosée de manière quantitative ou semi-quantitative au niveau de l'exocol ou du cul-de-sac vaginal postérieur. Ce test peut être faussement positif en cas de métrorragies ou après un toucher vaginal ou un rapport sexuel. Sa valeur prédictive négative est comparable à celle de l'échographie cervicale. Il n'y a pas d'indication actuellement à combiner les deux.

2.2.4. Traitement

Le traitement repose sur trois grands principes : le traitement de la cause éventuellement identifiée, l'arrêt des contractions utérines par un traitement tocolytique, la maturation pulmonaire fœtale dans l'éventualité d'une prématurité inévitable.

2.2.4.1. Traitement de la cause

Il dépend de l'identification éventuelle d'un facteur responsable. Le plus fréquemment retrouvé est l'infection, quel qu'en soit le site.

2.2.4.2. Traitement tocolytique

Outre le repos, nécessaire à l'arrêt des contractions, trois grandes classes thérapeutiques peuvent être utilisées, le choix se faisant en fonction des contre-indications, de la tolérance, mais aussi du coût.

Les bêtamimétiques sont les tocolytiques les plus employés dans de nombreux pays. Cependant, leur utilisation est délicate du fait de nombreuses contre-indications, d'une tolérance médiocre et d'effets secondaires qui peuvent être graves. Il s'agit donc de respecter ces contre-indications : cardiopathie, hyperthyroïdie, grossesse multiple (risque accru

d'œdème aigu pulmonaire), diabète, hypokaliémie. Le bilan préthérapeutique comporte au minimum une auscultation cardiaque, un ionogramme sanguin, une créatininémie, un électrocardiogramme. Les effets secondaires sont fréquents : tachycardie, tremblement, anxiété, dyspnée. Des complications plus graves peuvent survenir : tachycardie supraventriculaire, œdème aigu pulmonaire, infarctus du myocarde, décès. En pratique on utilise le salbutamol à la dose de 2 µg / mn sous surveillance de la fréquence cardiaque et de la diurèse.

Les inhibiteurs calciques sont largement utilisés dans cette indication malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les plus utilisés sont la nifédipine (Adalate ®) et la nicardipine (Loxen ®). Ils appartiennent à la classe des dihydropyridines. Ils ont une action myorelaxante utérine sans effet hypotenseur chez les femmes normotendues. Les effets secondaires sont modérés : céphalées, flush, veinite. En pratique, on peut prescrire : Adalate ® 10 mg per os, 1 comprimé toutes les 20 mn pendant 1 h, relayé par Chronoadalate ® 2 à 3 comprimés par jour ; ou Loxen ® 2 mg / h en perfusion intraveineuse, relayé par Loxen LP ® 50 mg, 2 cp / j.

L'atosiban (Tractocile ®) est un antagoniste spécifique de l'ocytocine (hormone post-hypophysaire responsable des contractions utérines), pratiquement dépourvu d'effets secondaires. Il s'utilise exclusivement par voie veineuse : bolus puis perfusion d'entretien pendant 15 à 48 heures. L'un des principaux obstacles à son utilisation est son prix très élevé.

Indépendamment du produit utilisé, la tocolyse peut être contre-indiquée dans certaines situations : l'infection (du fait du risque d'infection fœtale et/ou néonatale), l'hémorragie génitale (si le saignement est important, en rapport avec un décollement placentaire ou

d'origine inconnue), une pathologie fœtale évolutive (retard de croissance sévère avec risque d'hypoxie, d'acidose, de mort fœtale in utero), une pathologie maternelle contre-indiquant la poursuite de la grossesse (prééclampsie, HELLP syndrome, cholestase gravidique...).

Les associations de tocolytiques sont contre-indiquées.

2.2.4.3. Maturation pulmonaire fœtale

Cf chapitre correspondant

2.2.4.4. Hospitalisation

Elle doit se faire dans une maternité de niveau adapté à l'âge gestationnel : niveau III avant 32 SA, niveau II au-delà de 32 SA.

Un transfert in utero peut être nécessaire si la patiente consulte dans une maternité de niveau I ou II selon le terme, ce qui améliore le pronostic néonatal par rapport à un transfert pédiatrique postnatal (diminution de la morbidité sévère et de la mortalité avant 32 SA) ³³.

Le repos au lit et la prévention des complications thromboemboliques (bas de contention voire héparines de bas poids moléculaire en cas de facteurs de risque) sont classiques. Le maintien

d'une hospitalisation de plus de 48 heures et le repos strict au lit n'ont pas de bénéfice démontré^{34,35}.

Le cerclage du col à visée thérapeutique n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à la mise au repos simple.

2.2.5. Surveillance

Elle est principalement clinique : tonicité de l'utérus, survenue de contractions utérines, écoulement de liquide, de sang, leucorrhées, palpation des mollets, tolérance des traitements. Au besoin, des prélèvements bactériologiques de contrôle sont effectués.

2.2.6. Prévention

La prévention primaire repose sur la recherche de facteurs de risque en début de grossesse : amélioration des conditions de vie maternelles, traitement systématique des vaginoses bactériennes, des bactériuries asymptomatiques et des infections urinaires, dépistage et équilibration d'un diabète gestationnel...

En cas d'antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse-couche tardive, les mesures de prévention secondaire sont : la recherche et le traitement d'une vaginose bactérienne, un

cerclage du col prophylactique chez les femmes ayant une béance cervico-isthmique, un traitement par progestérone retard injectable à visée prophylactique (1 injection IM de 250 mg hebdomadaire de 16 - 20 SA à 36 SA) ³⁶, le repos.

2.3. LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES

2.3.1. Epidémiologie

La fréquence rapportée de la RPM avant terme peut varier entre 0.5 et 7.2 % des accouchements selon les auteurs. Elle est en cause dans un grand nombre d'accouchements prématurés, 30 à 40 % en moyenne, et 14 à 24 % des accouchements très prématurés (< 32 SA)^{37,38}.

2.3.2. Mécanismes

2.3.2.1. Mécanisme général

Le mécanisme essentiel de la rupture des membranes est un amincissement généralisé ou localisé du chorion et de l'amnios.

Au troisième trimestre, l'amnios est constitué d'une seule couche de cellules épithéliales. Le chorion est quant à lui constitué de 4 à 6 couches. Ces couches sont solidarisiées par des cellules (fibroblastes, cellules mésenchymateuses) et par une matrice constituée principalement de collagène. Des modifications morphologiques nettes au niveau des membranes fœtales ont été mises en évidence en cas de RPM (par rapport à des membranes sans RPM pour un accouchement au même terme). Il s'agit principalement, en cas de RPM

avant terme, d'un appauvrissement du nombre de fibres de collagènes de type III et d'un amincissement localisé des membranes autour du site de rupture^{39,40}. Ainsi, un des processus principaux de la rupture serait une modification de la composition de la matrice extracellulaire des membranes avec une diminution de synthèse de collagène, une altération de sa structure et une augmentation de l'activité collagénolytique⁴⁰.

2.3.2.2. Facteurs modifiant la synthèse et de la structure du collagène

On note, au cours des maladies de système à type de connectivité, un amincissement des membranes fœtales et un risque de RPM augmenté⁴⁰.

L'acide ascorbique (vitamine C) est nécessaire à la formation de la structure en hélice du collagène ; il a été montré qu'une faible concentration sérique d'acide ascorbique était associée à un risque plus élevé de RPM avant terme. Ce mécanisme pourrait expliquer en partie la responsabilité du tabac dans la RPM avant terme ; en effet, il existe une concentration sérique d'acide ascorbique diminuée chez les fumeurs⁴⁰.

De plus, le cadmium présent dans le tabac augmente la synthèse des protéines qui se lient au cuivre et qui le séquestrent au niveau du trophoblaste. La diminution de la disponibilité en cuivre chez les fumeurs pourrait également expliquer un certain nombre d'anomalies de structure du collagène.

2.3.2.3. Augmentation de l'activité des collagénases

La dégradation physiologique du collagène est principalement régulée par des enzymes de la matrice, les métalloprotéinases, qui sont inhibées par des inhibiteurs tissulaires et par des enzymes. Ces métalloprotéinases sont synthétisées aussi bien au niveau de l'amnios que du chorion. L'intégrité des membranes avant terme est probablement protégée par une faible concentration de métalloprotéinases et une activité importante de leurs inhibiteurs. Près du terme, cette balance s'inverse avec une activité protéolytique qui devient prépondérante⁴⁰. Le même phénomène a été observé chez les patientes présentant une RPM avant terme.

La sécrétion de facteurs protéolytiques pouvant agir sur les membranes pourrait également être augmentée par les protéases du liquide séminal, les protéases bactériennes de la flore cervico-vaginale, les protéases maternelles sécrétées en réponse à une chorioamniotite.

2.3.2.4. L'infection

Il existe une proportion importante de patientes avec une RPM et présentant une infection infraclinique (déciduïte, choriomniotite, infection intra-amniotique)⁴¹. Une relation de causalité peut être évoquée ; en effet, certaines études retrouvent une réduction de la survenue de RPM en cas d'administration d'antibiotiques chez les patientes présentant une MAP et une infection⁴².

Le mécanisme principal expliquant la relation infection-RPM est une augmentation de la dégradation de la matrice extracellulaire des membranes fœtales. Cette dégradation peut être inhibée in vitro par les antibiotiques⁴³.

L'autre mécanisme en cause est la réponse inflammatoire à l'infection bactérienne qui induit le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de monocytes au niveau du site de l'infection. Ces cellules inflammatoires produisent des cytokines, des protéases et des prostaglandines. Les cytokines augmentent la sécrétion de collagénases. Les prostaglandines provoquent des contractions utérines. L'ensemble de ces mécanismes favorise la RPM ⁴⁰.

2.3.2.5. Rôle de l'étirement des membranes

Une surdistension utérine, en rapport avec un hydramnios ou une grossesse multiple, augmente le risque de RPM avant terme. Cet étirement entraîne la production de médiateurs amniotiques (prostaglandine E2, interleukine 8). La prostaglandine E2 provoque des contractions utérines, diminue la synthèse de collagène, augmente la synthèse de collagénases (tout comme l'interleukine 8) ⁴⁰.

Ainsi, il semble que le mécanisme de la RPM avant terme soit multifactoriel : amincissement localisé (d'origine biochimique), tension localisée (par contractions utérines).

2.3.3. Facteurs de risque

Les accouchements prématurés spontanés avec ou sans RPM préalable répondent dans leur grande majorité à des facteurs de risque communs et probablement à des étiologies communes.

2.3.3.1. Facteurs socio-démographiques

Il s'agit principalement de la situation de la femme vivant seule, d'un niveau d'étude faible, d'une catégorie socio-professionnelle défavorisée, des femmes noires américaines. Les résultats sont par contre très discordants concernant la parité, l'âge maternel, la prise de poids pendant la grossesse.

2.3.3.2. Facteurs nutritionnels

Certaines études semblent retrouver des associations entre une faible consommation de vitamine C, de zinc ou de cuivre et une RPM. La relation entre le tabagisme et la RPM avant terme est retrouvée significative par presque tous les auteurs ³⁷.

2.3.3.3. Antécédents gynéco-obstétricaux

Ils sont principalement les antécédents de prématurité et de RPM. Les conclusions sont plus contradictoires concernant les antécédents de fausses couches spontanées ou d'avortement. Les facteurs évoquant une béance cervico-isthmique sont fréquemment associés à la RPM avant terme : antécédents de conisation, de cerclage, d'exposition in utero au Distilbène ®.

2.3.3.4. Facteurs obstétricaux

Le risque de RPM serait doublé en cas de grossesse multiple et d'hydramnios. La survenue d'hémorragies en cours de grossesse est un facteur de risque retrouvé de manière quasi constante dans les études. En revanche, aucune association avec les rapports sexuels ou les touchers vaginaux n'a été démontrée. Il semble clair que l'amniocentèse et la biopsie de trophoblaste soient associées à un excès de RPM. Le risque serait plus élevé en cas d'amniocentèse précoce (11 - 14 SA). L'évolution de ces ruptures serait plus favorable que dans le cas général.

2.3.3.5. Facteurs infectieux

L'infection cervico-vaginale est liée à la RPM avant terme, même s'il est difficile d'affirmer qu'elle en est l'étiologie unique. Les germes retrouvés sont *Gardnerella vaginalis*,

Trichomonas, *Chlamydiae trachomatis*, streptocoque B et gonocoque. L'association entre la RPM avant terme et les infections amniotiques ou la chorioamniotite est largement reconnue dans la littérature. Ces infections seraient dans la grande majorité des cas asymptomatiques, et leur fréquence serait d'environ 35 %^{37,44,45}.

2.3.4. Conséquences

La prématurité est la première complication des RPM avant terme et les conséquences en terme de santé sont donc inversement proportionnelles à l'âge gestationnel au moment de l'accouchement ; les complications de la RPM sont donc avant tout les complications de la prématurité. La probabilité d'accouchement dans la semaine qui suit la RPM est de 60 % avant 29 SA, 80 % entre 29 et 32 SA et 90 % entre 33 et 36 SA⁴⁶. La RPM avant terme est donc une cause importante de prématurité et de mortalité périnatale. Ainsi, dans l'étude du Collaborative Perinatal Project sur 53000 grossesses, 10 % des décès périnataux sont secondaires à une RPM⁴⁷. La mortalité périnatale est corrélée au terme de la rupture mais surtout au terme de la naissance. Elle reste élevée lorsque la rupture se produit entre 24 et 28 SA (30 % en moyenne), mais au-delà elle passe à 7 % à 28 SA et à 1 % entre 29 et 32 SA⁴⁵. Par contre, la mortalité périnatale n'est pas plus élevée en cas de RPM que dans les autres causes de prématurité spontanée³⁷.

L'idée que la RPM est associée à un risque de détresse respiratoire moins élevé à terme égal par rapport aux autres causes de prématurité est controversée par de nombreuses études³⁷. De même, le risque de bronchodysplasie pulmonaire est diversement apprécié selon les auteurs. En revanche, le risque d'hypoplasie pulmonaire est nettement associé à la RPM avant terme.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge très précoce à la rupture, la présence d'un anamnios et la durée de la rupture ³⁷. Ces mêmes facteurs de risque sont associés à un risque de déformations ou de contractures des membres. Le risque d'infection néonatale est multiplié par 2 ou 3 selon les études ³⁷. Ce risque est inversement proportionnel au terme à l'accouchement. Le risque d'hémorragie intra-ventriculaire n'est pas plus associé à la RPM qu'aux autres causes de prématurité spontanée. L'augmentation de la survenue des leucomalacies péri-ventriculaires et de séquelles neurologiques à long terme est retrouvée de manière variable selon les auteurs. Ancel et al. retrouvent 4 études avec et 6 études sans association. Il semble que ce soit la présence d'un phénomène infectieux ou inflammatoire qui soit le critère de survenue de ces lésions en excès ³⁷.

Sur le plan maternel, les complications infectieuses dominent, avec un risque augmenté d'endométrite, de choc infectieux, de transfert en réanimation. La rétention placentaire serait plus fréquente. Le taux de césarienne serait 5 fois supérieur ⁴⁸.

2.3.5. Diagnostic

La RPM occasionne classiquement une perte de liquide clair qui amène la patiente à consulter. L'écoulement est le plus souvent abondant, de survenue brutale, se répète dans le temps. L'examen clinique consiste à poser un spéculum stérile de manière à objectiver la présence de liquide dans le cul-de-sac postérieur du vagin. Cet examen confirme dans plus de 90% des cas le diagnostic de RPM ⁴⁹.

Les principaux diagnostics différentiels sont : une fuite d'urines (survenant volontiers à l'effort), des sécrétions accumulées entre la caduque utérine et la caduque réfléchie (hydrorrhée gravidique), une rupture d'un épanchement liquidien développé entre l'amnios et le chorion (poche amnio-choriale).

Le toucher vaginal est inutile et potentiellement délétère avec une augmentation des chorioamniotites et une diminution du délai d'accouchement^{50,51}.

Les examens complémentaires de diagnostic sont à réserver aux patientes pour lesquelles l'examen sous spéculum n'est pas contributif (10 % environ).

Le test à la nitrazine (Amnicator ®) recherche une élévation du pH vaginal par réaction colorimétrique avec un résultat immédiat. Le pH endocervical est normalement acide et devient alcalin en présence de liquide amniotique. Ce test présente une excellente sensibilité (90-97.5 %) mais un taux élevé de faux-positifs (20 %) et entraîne de ce fait des hospitalisations abusives⁵². La réaction colorimétrique peut apparaître en présence d'eau, de mucus cervical, de sang, de sperme. De plus, ce test est peu coûteux.

L'ACTIM-PROM test ® permet un diagnostic rapide. Il détecte l'IGFBP1 (insulin growth factor binding protein de type 1) qui est présente à des taux élevés dans le liquide amniotique pendant toute la gestation (10 - 350 mg / L)⁵³ avec une concentration intra-amniotique 100 à 1000 fois plus élevée que dans le sérum maternel (0.063 à 0.6 mg / L) et n'est détectée ni dans les urines ni dans le sperme. Le seuil de détection est à 25 mg / L. Ce marqueur présente donc une excellente spécificité et une bonne sensibilité. Par contre, ce test est plus coûteux.

2.3.6. Facteurs pronostiques

L'infection est un des facteurs pronostiques majeurs tant au niveau de la prolongation de la grossesse que des conséquences périnatales et maternelles.

2.3.6.1. Facteurs non infectieux

Le terme de la rupture est un facteur important et la limite de 24 SA est souvent retrouvée mais l'interprétation doit tenir compte de la prescription de corticoïdes à partir de ce terme et des pratiques très différentes selon le terme ^{45,54,55}. La période de latence augmente lorsque la RPM survient précocement et est associée à une meilleure survie. Les données sont contradictoires sur l'association hypoplasie pulmonaire et durée de la période de latence. Les données sont en faveur d'une augmentation du risque de décès périnatal et d'hypoplasie pulmonaire en cas d'oligo-anamnios. Au total, si le terme de la RPM et l'oligoamnios sont des éléments pronostiques importants, le facteur essentiel reste le terme à l'accouchement.

2.3.6.2. Recherche d'une infection

L'objectif est de diagnostiquer une infection subclinique, le tableau de chorioamniotite étant le plus souvent évident.

Les moyens classiques pour dépister cette infection sont : l'hyperleucocytose maternelle, le taux de CRP sérique, la recherche bactériologique au niveau cervico-vaginal et urinaire ⁵⁶. L'intérêt clinique de la CRP dépend du seuil choisi ; la plupart des auteurs recommande d'utiliser un seuil élevé dans la prise de décision (> 20 à 40 mg / L). Les recherches bactériologiques sont un mauvais reflet de l'infection intra-amniotique avec une sensibilité de 50 % seulement et 25 % de faux positifs ⁵⁷. Ces examens permettent de traiter de manière plus précoce et plus adaptée la femme ou le nouveau-né infecté.

Les autres critères prédictifs d'une choriarniote sont l'oligoamnios, la tachycardie fœtale, les modifications du score biophysique.

2.3.7. Prise en charge

Parmi les patientes présentant une RPM, la majorité accouchera dans les 24 - 48 heures. En cas d'expectative, le délai entre la RPM et l'accouchement est en moyenne d'autant plus court que la RPM survient tardivement dans la grossesse. Ainsi entre 33 et 36 SA, 80 % des patientes accouchent dans les 48 heures suivant la RPM, 66 % entre 20 et 32 SA ⁵⁸. De même, le délai moyen entre rupture et accouchement est de 12 jours en cas de RPM entre 20 et 26 SA, et de 4 jours entre 32 et 34 SA. Par ailleurs, lorsque ce délai dépasse 24 - 48 heures le risque infectieux augmente ⁵⁹. Le cas de la grossesse multiple doit être pris en charge comme la grossesse unique ; les seules particularités sont une fréquence de la RPM plus grande et un raccourcissement du délai RPM-accouchement.

2.3.7.1. Corticothérapie

Cf chapitre correspondant

2.3.7.2. Antibiothérapie

Les antibiotiques pourraient être bénéfiques par deux mécanismes. Premièrement, en prolongeant une grossesse présentant un risque d'accouchement prématuré, ce qui permettrait de réduire le risque de détresse respiratoire, d'hémorragie intra-ventriculaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et de décès néonatal. En effet, en agissant sur l'infection subclinique (au niveau des membranes ovulaires), les antibiotiques pourraient diminuer la synthèse bactérienne d'un certain nombre de molécules impliquées dans le métabolisme des prostaglandines et donc dans l'entrée en travail ⁶⁰. Deuxièmement, les antibiotiques peuvent agir comme traitement préventif ou curatif d'une infection et ainsi réduire la morbidité infectieuse périnatale. Comme il n'existe pas de marqueur pertinent non invasif avec un résultat immédiat de cette infection infraclinique permettant de sélectionner les patientes devant bénéficier d'un traitement antibiotique, il est proposé d'administrer systématiquement ce traitement aux patientes présentant une RPM. Dans la littérature, deux méta-analyses étudient les essais randomisés évaluant la prescription systématique d'antibiotiques ^{61,62}. Malgré une grande variabilité dans la classe d'antibiotiques utilisée, la voie d'administration, la durée de traitement, les traitements associés (corticoïdes, tocolytiques), ces publications retrouvent une réduction nette de la morbidité infectieuse maternelle et néonatale en cas de prescription systématique d'antibiotiques lors de RPM avant 34 SA. Ces résultats bénéfiques sont par ailleurs associés à une prolongation significative de la grossesse. Les résultats sont

moins homogènes concernant la pathologie respiratoire non infectieuse. Concernant les hémorragies intra-ventriculaires, l'effet va dans le sens d'une réduction dans le groupe antibiotique. L'absence de différence nette sur la mortalité pourrait être expliquée par un manque de puissance compte tenu des prévalences faibles dans les différents essais analysés.

Les germes potentiellement responsables de la RPM et de ses complications infectieuses sont nombreux et variables. Cependant, les principaux responsables d'infection materno-fœtale sont le streptocoque B et les bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli* en premier lieu). Les antibiotiques utilisés de manière systématiques doivent donc être efficaces contre la majorité de ces germes. Il semble que l'amoxicilline soit un compromis intéressant avec une efficacité sur les germes cités, une bonne pénétration au niveau de la filière génitale et du liquide amniotique. Un certain nombre d'arguments sont en faveur d'une durée de traitement courte⁶³. Il existe par ailleurs des risques théoriques à un traitement long : candidose, diarrhée, colite pseudo-membraneuse, sélection de germes résistants.

2.3.7.3. Tocolyse

Les données actuelles concernant la RPM sont plutôt en faveur d'une prolongation de la grossesse, en particulier si celle-ci survient avant 28 SA⁶⁴. La plupart des essais randomisés ne retrouvent pas d'effet, ni bénéfique, ni délétère infectieux à l'utilisation d'une tocolyse⁶⁵. En revanche, un essai retrouve une augmentation du risque infectieux dans le groupe tocolyse prolongée contre tocolyse courte de 24 - 48 heures⁶⁶. En pratique et avant 34 SA, les recommandations sont en faveur de la prescription d'une tocolyse agressive mais courte

permettant l'administration des corticoïdes et un transfert in utero. Le choix du tocolytique est le même qu'en cas de MAP.

2.3.7.4. Autres mesures

Le repos strict au lit semble être une intervention coûteuse, perturbant la vie normale, angoissante et non associée à une prolongation de la grossesse ou à une réduction du risque infectieux. Il pourrait même être dangereux : amyotrophie, accidents thrombo-emboliques.

Certains auteurs ont proposé une surveillance à domicile après l'hospitalisation initiale de 48 - 72 heures, avec des critères d'éligibilité stricts (stabilité de 72 heures à l'hôpital, présentation céphalique, pas de signe de chorioamniotite, citerne de liquide amniotique > 2 cm, dilatation cervicale < 4 cm, domicile à proximité) ; l'issue périnatale et maternelle semble être comparable au groupe de patientes suivies à l'hôpital ⁶⁷.

2.3.7.5. Faire naître

Des essais randomisés ont comparé une attitude d'expectative à un déclenchement systématique immédiat (dès l'effet des corticoïdes obtenu) ; ils retrouvent une augmentation du nombre de chorioamniotites dans le groupe expectative sans différence sur l'état néonatal entre les deux groupes. L'analyse de Carbonne et al. nuance ce résultat et il semble que l'attitude de déclenchement systématique se justifie à partir de 34 SA ⁶⁸.

2.4. LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE

Depuis la parution des travaux de Liggins et Howie en 1972 ⁶⁹, l'utilisation anténatale des corticoïdes afin de prévenir la maladie des membranes hyalines a soulevé de nombreuses questions quant à leur efficacité réelle, leurs effets secondaires potentiels et leurs conditions d'utilisation. La méta-analyse publiée en 1990 par Crowley et coll. ⁷⁰, en faveur de la corticothérapie, a été suivie de nombreuses publications et méta-analyses retrouvant les effets bénéfiques de la corticothérapie anténatale. Mais la corticothérapie n'est pas sans effets secondaires et l'on voit apparaître de nombreux articles sur les risques de ce traitement.

2.4.1. Efficacité

A la suite des études expérimentales réalisées à la fin des années 60 ¹, Liggins et Howie ont montré que la prescription anténatale de bêtaméthasone diminuait de moitié la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les enfants prématurés nés avant 32 SA ⁶⁹.

D'autres essais randomisés furent réalisés ensuite : ils ont fait l'objet de méta-analyses réalisées par Crowley et al. en 1990, 1995 et 2000 ^{2,70,71}. Elles montrent qu'en cas d'accouchement prématuré, les corticoïdes diminuent de 50% environ le risque de détresse respiratoire des nouveaux-nés. Cet effet s'accompagne d'autres effets bénéfiques, également spectaculaires : une diminution d'environ 40 % de la mortalité néonatale, une diminution de 50 % environ du risque d'hémorragie intra-ventriculaire, une diminution de 70 % environ du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né (dans des registres anglo-saxons d'enfants de très petit poids de naissance, de 500 à 1500 g, il a cependant été noté une

augmentation significative des entérocolites chez les enfants traités par corticoïdes). Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence des bronchodysplasies, des ictères néonataux et de la persistance du canal artériel. Le bénéfice semble identique suivant le sexe et l'origine ethnique de l'enfant.

La corticothérapie anténatale présente également un effet sur l'équilibre hémodynamique post-natal. Le délai d'action de ce traitement est beaucoup plus court que pour la maturation pulmonaire (moins de 24 heures) ⁷².

2.4.2. Mécanisme

Les corticoïdes se lient à un récepteur spécifique présent dans le cytoplasme des pneumocytes de type II et des fibroblastes de l'interstitium pulmonaire. Le récepteur s'active puis migre dans le noyau de la cellule ; il module ensuite son activité génique ⁷³. Par ce mécanisme, les corticoïdes accélèrent la maturation globale du poumon fœtal en stimulant la production de surfactant, en régulant la maturation du tissu conjonctif et en stimulant la synthèse d'élastine, en augmentant l'activité du système enzymatique anti-oxydant, permettant ainsi au nouveau-né de mieux s'adapter à la relative hyperoxie de l'environnement à la naissance ^{74,75}.

La diminution du risque d'hémorragie intra-ventriculaire est attribué, d'un point de vue théorique, à une accélération de la maturation des vaisseaux de la zone germinative cérébrale, ainsi qu'à l'amélioration des constantes gazométriques et à la stabilisation de la pression artérielle ⁷⁶.

La diminution du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante s'explique probablement par la réduction des détresses respiratoires.

Les modes d'action évoqués concernant l'effet sur l'équilibre hémodynamique sont : l'augmentation du volume plasmatique par déplacement du volume intra-cellulaire, la stimulation de synthèse d'angiotensinogène des cellules hépatiques, l'inhibition de synthèse de prostaglandines (vasodilatateurs), l'augmentation de la réponse des vaisseaux aux alpha-mimétiques, l'inhibition de synthèse de monoxyde d'azote.

2.4.3. Danger pour l'enfant

Les corticoïdes ne sont apparemment pas dangereux pour l'enfant.

La corticothérapie anténatale induirait chez le fœtus une concentration sérique équivalente à la cortisolémie endogène observée en cas de stress néonatal ⁷⁵.

Bien qu'à des doses élevées (10 à 100 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme) une tératogénicité ait été mise en évidence chez l'animal (variable selon les espèces), celle-ci n'a jamais été retrouvée chez l'homme. Elle peut être écartée à l'âge gestationnel et à la dose auxquels sont prescrits les corticoïdes dans l'indication qui nous intéresse.

L'insuffisance surrénalienne néonatale, classiquement décrite, est exceptionnelle. Malgré une inhibition transitoire du cortex surrénalien (quelques jours), une insuffisance surrénalienne n'a été rencontrée que de façon très exceptionnelle, éventuellement révélée par une hypoglycémie néonatale. De fait, les enfants nés après cure de bétaméthasone conservent une réponse anormale au stress avec une élévation du cortisol endogène égale à celle retrouvée chez les enfants de mères non traitées ⁷⁷.

Une seule observation a été rapportée concernant un syndrome cushingoïde. Bradley et al. ont décrit la survenue d'un syndrome cushingoïde néonatal avec inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez un nouveau-né né à 34 SA, dont la mère avait reçu 7 cures de bétaméthasone entre 26 et 34 SA ⁷⁸. Aucun traitement ne fut nécessaire, mais une prescription de cortisone fut conseillée en cas de stress durant les premiers mois de vie. A l'âge de 10 mois, le syndrome cushingoïde avait complètement régressé et le développement psychomoteur de l'enfant était tout à fait normal.

Après administration d'une cure de bétaméthasone, une diminution importante mais transitoire de la variabilité du rythme cardiaque fœtal (RCF) a été observée (portant à la fois sur la variabilité à court et à long terme). Principalement observée à J₂ et J₃, ces anomalies du RCF s'accompagnent d'une diminution significative du nombre de mouvements respiratoires et de périodes d'activité fœtale, sans modification du nombre de mouvements oculaires. Dans ces observations, le retour aux valeurs normales est survenu à J₄. Il est peu probable que ces effets reflètent une hypoxémie transitoire ; ils pourraient être dus à la stimulation des récepteurs aux glucocorticoïdes présents au niveau des noyaux gris centraux, régulateurs du sommeil et de la motricité. Il semble donc qu'ils devraient être considérés comme bénins et ne devraient pas être confondus avec des signes de souffrance fœtale, ce qui pose le problème de leur diagnostic différentiel ⁷⁹.

Les corticoïdes sont théoriquement responsables d'une baisse de l'immunité susceptible de favoriser les infections néonatales. En cas de membranes intactes, aucune augmentation du risque infectieux néonatal n'a pu être décelée dans les essais randomisés ⁷⁰. Il ne semble pas non plus y avoir plus d'infection chez les nouveaux-nés en cas de rupture prolongée des membranes ^{2,71}.

La corticothérapie anténatale semble pouvoir présenter des effets à long terme. Sur la foi d'expériences animales, Edwards et al. notent qu'un excès de glucocorticoïdes d'origine

maternelle (naturels) pourrait théoriquement augmenter la survenue d'une surmortalité d'origine cardio-vasculaire à l'âge adulte ⁸⁰. Trois essais randomisés ont donné lieu à un suivi des enfants à long terme. L'évaluation à 3, 6 et 12 ans a retrouvé des paramètres normaux pour la croissance, le développement et les tests psychométriques effectués à ces différentes périodes ⁷¹. Cependant, la récente étude prospective randomisée de Dalziel et al. en 2007 retrouve une augmentation de la pression artérielle et une insulino-résistance à l'âge de 30 ans de personnes nées prématurément ; ces deux facteurs pourraient contribuer à augmenter l'incidence des maladies cardio-vasculaires chez ces personnes ⁸¹.

2.4.4. Danger pour la mère

Les corticoïdes ne semblent pas dangereux pour la mère.

Un risque maternel infectieux accru a été rapporté en cas de rupture de membranes de plus de 24 heures.

L'apparition d'un œdème pulmonaire ne semble pas avoir été décrite avec les glucocorticoïdes prescrits seuls, dont l'activité minéralo-corticoïde est très faible ⁷⁰. Leur responsabilité n'a été discutée que lors d'associations avec les bêtamimétiques ou le sulfate de magnésium.

La corticothérapie provoque des troubles de la glycorégulation. En dehors du diabète où la prescription de corticoïdes demande une adaptation de la surveillance et du traitement, ce trouble n'est pas recherché et ne pose pas de problème.

Les corticoïdes sont classiquement contre-indiqués (mais sans contre-indication absolue lors d'une indication vitale) dans les états infectieux (notamment certaines viroses évolutives comme les hépatites, l'herpès, la varicelle, le zona), les états psychotiques non contrôlés, la vaccination par vaccin vivant, les troubles de la coagulation. Leur utilisation doit être précautionneuse en cas d'ulcère gastro-duodéal (association à un traitement anti-ulcéreux), de colite ulcéreuse, de diverticulite, d'anastomose intestinale récente, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'ostéoporose, de myasthénie grave. Certaines associations médicamenteuses doivent être surveillées : acide acétylsalicylique, antiarythmiques, hypokaliémiants, digitaliques, héparines, inducteurs enzymatiques, insuline, isoniazide, antihypertenseurs.

2.4.5. Type de corticoïde

Pour être efficace, le corticoïde utilisé ne doit pas être inactivé au cours de son passage transplacentaire. Il doit avoir une activité gluco-corticoïde intrinsèque importante et une activité minéralo-corticoïde aussi faible que possible ⁷⁵. Les corticoïdes de synthèse doivent être préférés car ils ont une affinité pour leur récepteur cellulaire supérieure à celle des corticoïdes naturels. La bétaméthasone (Célestène ®) et la dexaméthasone possèdent ces propriétés. La bétaméthasone est préférée à la dexaméthasone qui présenterait un risque accru de leucomalacie périventriculaire ⁸².

L'action des corticoïdes répond à un effet « seuil » (pas d'effet en dessous d'une dose minimale), à un effet « plateau » (pas de bénéfice au-delà d'une dose qui sature les récepteurs), et à une relation « dose-effet » entre ces deux valeurs. La dose optimale est donc

celle qui amène au plateau. D'après leurs travaux expérimentaux, Liggins et Howie ont défini la dose de 12 mg comme dose optimale pour la bétaméthasone, permettant de saturer 75 % des récepteurs⁶⁹. Cette dose n'a pas varié depuis ces travaux anciens.

2.4.6. Schéma de cure

Une deuxième injection de corticoïdes, 24 heures après la première, a été proposée d'emblée par Liggins et Howie en 1972, dans le but théorique d'augmenter la durée de saturation des récepteurs aux glucocorticoïdes, et permettant ainsi une synthèse optimale de surfactant. En fait, cette hypothèse n'a jamais été vraiment remise en question dans les travaux cliniques.

Le schéma initialement proposé par Liggins et Howie reste celui qui est conseillé aujourd'hui : injection de 12mg de bétaméthasone (Célestène ®) sous forme de phosphate disodique (6 mg solubles très rapidement absorbés à effet immédiat) et d'acétate (6 mg sous forme de microcristaux à libération progressive), nouvelle injection 24 heures plus tard (même dose), soit 24 mg en tout par cure⁶⁹. En France, cette administration est prescrite sous forme de Célestène chronodose ® qui comprend 2 ampoules à 6 mg au sein desquelles le mélange acétate-phosphate disodique est déjà réalisé, à administrer par voie intramusculaire immédiate.

2.4.7. Délai d'action

Le phosphate de bétaméthasone soluble est rapidement absorbé. A l'inverse, les microcristaux d'acétate de bétaméthasone ne libèrent que progressivement le principe actif. La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et excrétée par le rein ; sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 5 heures, sa demi-vie biologique de 36 à 54 heures.

A la suite de Liggins et Howie, Crowley et al. montrent que le bénéfice des corticoïdes est majeur lorsque l'accouchement a lieu plus de 24 heures après la première injection de corticoïdes (délai qui s'explique par le temps nécessaire à la modulation génique et à la synthèse protéique) et moins de 7 jours après celle-ci ^{70,71}.

2.4.8. Répétition des cures

Les effets de la corticothérapie anténatale étant provisoire, notamment sur la synthèse de surfactant, il a été conseillé de répéter les cures de corticoïdes tous les 7 jours si le risque de naissance prématurée persistait. Mais si les bénéfices respiratoires sont toujours décrits avec de multiples cures, des effets secondaires que ce soit pour les mères ou les enfants sont de plus en plus rapportés.

Ces effets ont été décrits chez l'animal ⁸³ :

- Effets sur les poumons : les multiples cures sont plus efficaces qu'une seule cure sur la compliance pulmonaire et la production de surfactant. Les multiples cures semblent

aussi diminuer la production de radicaux libres et augmenter la synthèse des enzymes anti-oxydantes, ce qui est important pour la prévention de la dysplasie broncho-pulmonaire. En revanche, une diminution de près de 27 % de la croissance pulmonaire est observée après trois cures de corticoïdes dans l'étude de Stewart et al.⁸⁴ On décrit aussi plusieurs effets néfastes de la corticothérapie sur la structure même du poumon : diminution du contenu protéique pulmonaire et du rapport poids des poumons/poids corporel qui semble régresser en post-natal, diminution de la prolifération cellulaire, amincissement des septa inter-alvéolaires et retard de développement du système capillaire.

- Effets sur le cerveau : chez le singe, une dégénérescence neuronale et une diminution du nombre de neurones dans l'hippocampe sont observées. Chez le mouton, on a une diminution du volume global du cerveau, une altération de la myélinisation du nerf optique avec diminution du diamètre de l'œil.
- Effets sur la croissance : toutes les études montrent une réduction du poids des organes et du poids de naissance.

Chez l'homme, toutes les études montrent une réduction de la gravité ou du nombre d'enfants présentant une MMH lorsque les mères ont reçu plusieurs cures de corticoïdes. Les autres résultats sur les effets secondaires, surtout neurologiques, sont souvent contradictoires.

Trois études randomisées retrouvent une diminution du nombre de maladies respiratoires avec plusieurs cures. Guinn et al.⁸⁵ retrouvent une augmentation du nombre d'HIV. Toutes ces études montrent un retard de croissance plus important chez les enfants ayant reçu plusieurs cures. Il est aussi noté une augmentation des troubles du comportement chez ces enfants.

Dans les études rétrospectives, les résultats sont souvent discordants, notamment sur les effets neurologiques. French et al.⁸⁶ ont ainsi trouvé qu'il y avait davantage d'hyperactivité chez

ces enfants à trois ans alors que dans l'étude de Thorp et al. il n'y a pas de différence entre une ou plusieurs cures. Abbasi et al.⁸⁷ ont montré, sur 609 mères ayant reçu de 1 à 12 cures, que les enfants ayant reçu plusieurs cures avaient un périmètre crânien significativement plus petit.

L'évaluation des enfants présentant une leucomalacie péri-ventriculaire est aussi difficile. Certaines études montrent une diminution du nombre d'atteintes avec des cures répétées tandis que d'autre une augmentation.

D'autres effets sont aussi décrits : cardiomyopathie hypertrophique, syndrome de Cushing⁷⁸, infections maternelles, diabète.

Les recommandations actuelles préconisent de réaliser une cure en phase aiguë, de ne pas dépasser deux cures, de ne pas répéter de cure avant 7 jours, de ne pas répéter de cure sauf si la menace de prématurité persiste, de ne pas dépasser une cure en cas de RPM.

2.4.9. Terme de prescription

Il paraît légitime de débiter une corticothérapie à partir d'un terme auquel on peut théoriquement prendre en charge l'enfant, soit à partir de 24 SA à adapter en fonction de l'estimation de poids fœtal. Les études randomisées concernent principalement des enfants nés entre 31 et 34 SA. Avant 31 SA, le bénéfice semble de même importance qu'entre 31 et 34 SA⁷¹.

Compte tenu du petit pourcentage d'enfants développant une MMH après 34 SA (4.1 %) et l'absence de significativité statistique de l'utilisation des corticoïdes après 34 SA, la corticothérapie anténatale n'est actuellement pas recommandée au-delà de 34 SA ⁷¹.

2.4.10. Coût

Ce traitement est peu onéreux : 5.34 Euros par jour soit 10.68 Euros par cure.

Simpson montre que l'efficacité des corticoïdes s'accompagne d'une économie substantielle pour la collectivité (moins 1050 Euros par enfant de moins de 2000 g traité avant la naissance). Mugford et al. ont pu montrer que les corticoïdes, s'ils étaient systématiquement prescrits avant 35 SA, feraient partie des rares thérapeutiques qui dans le même temps améliorent les indicateurs et diminuent le coût de la santé.

3. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, non randomisée, portant sur 151 grossesses ayant été prises en charge au C.H.U. de Nantes du 1^{er} janvier au 31 décembre 2008.

Nous avons considéré les grossesses ayant bénéficié d'une corticothérapie anténatale avant 34 SA dans le cadre d'une MAP ou d'une RPM.

Les dossiers exploités pour le recueil de données rétrospectif sont les dossiers obstétricaux.

Les données concernant la mère sont :

- âge au moment de la grossesse (en années)
- tabagisme actif
- situation de précarité
- gestité, parité
- antécédents de conisation, fausse-couche tardive, malformation utérine, menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes

Les données concernant la grossesse sont :

- recours à une méthode de procréation médicalement assistée (insémination artificielle, fécondation in vitro)
- existence d'une grossesse multiple
- existence de métrorragies (dont les pathologies placentaires hémorragiques)

- recours à un diagnostic anténatal (amniocentèse, biopsie de trophoblaste)
- mise en place d'un cerclage du col utérin

Les données concernant la MAP ou la RPM sont, au moment du diagnostic :

- terme de survenue (en SA)
- existence d'une infection (vaginale, urinaire, dentaire)
- longueur échographique du col utérin (en mm)
- examen clinique du col (évalué selon score de Bishop tel que rappelé en annexe)
- index amniotique (en cm)
- existence de contractions utérines (absentes, enregistrées par la tocométrie externe mais non douloureuses, douloureuses)
- mise en place d'une tocolyse (de niveau 1 = salbutamol ou Adalate ®, de niveau 2 = Tractocile ®)
- terme de réalisation de la première cure de corticoïdes (en SA)

Les données concernant l'issue de la grossesse sont :

- terme d'accouchement (en SA)
- voie d'accouchement (accouchement par voie basse AVB, césarienne)
- existence d'une chorioamniotite (non suspectée, suspectée devant le tableau clinique mais non prouvée, confirmée par les analyses bactériologiques)

Les données concernant les enfants sont :

- sexe
- poids (en g)

- score d’Apgar à 1 et 5 minutes
- hospitalisation en unité pédiatrique (unité de soins intensifs, réanimation)
- complications liées à la prématurité (respiratoires, digestives, neurologiques, infectieuses)

La distribution des effectifs intergroupes sera investiguée via un test Chi² de Pearson ou un test de Fisher exact selon les effectifs. Etant donné la taille et les déséquilibres des sous-populations, le test U de Mann-Whitney non paramétrique sera privilégié pour analyser les variables numériques. Enfin, des régressions logistiques univariées seront réalisées pour évaluer l’association entre notre critère principal et certaines variables d’intérêt ($p < 0.2$ discriminant) avant d’alimenter un modèle multivarié. Un $p < 0.05$ sera considéré comme statistiquement significatif.

4. RESULTATS

Notre étude porte sur 151 grossesses prises en charge au C.H.U. de Nantes. Elles sont réparties en 2 groupes selon la pathologie d'entrée étiquetée et analysées en 2 bras selon le délai d'accouchement inférieur ou supérieur à 7 jours suivant la cure de corticoïdes, soit 78 dans le groupe MAP (14 ayant accouché avant 7 jours, 64 après 7 jours) et 73 dans le groupe RPM (39 avant 7 jours, 34 après 7 jours).

4.1. CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES PRESENTANT UNE MAP

78 grossesses compliquées d'une MAP et ayant bénéficié d'une corticothérapie ont été prises en charge au CHU de Nantes au cours de la période indiquée :

- 14 ont accouché dans un délai inférieur ou égal à 7 jours
- 64 dans un délai supérieur à 7 jours suivant la cure de corticoïdes

4.1.1. Analyse univariée

Les tableaux ci-après comparent les items recensés entre ces 2 groupes.

4.1.1.1. Concernant la grossesse

Les données concernant la grossesse sont résumées dans le tableau 1.

	MAP ≤ 7 jours	MAP > 7 jours	p
Effectif	14	64	
Age (en années)	30	28	NS
Précarité	3 (21.4 %)	6 (9.3 %)	NS
Tabagisme	1 (7.1 %)	20 (31.3 %)	0.05
Antécédents :			
– Malformation utérine	1 (7.1 %)	2 (3.1 %)	NS
– Conisation	0	2 (3.1 %)	NS
– Fausse-couche tardive	1 (7.1 %)	1 (1.6 %)	NS
– MAP	4 (28.6 %)	13 (20.3 %)	NS
Gestité	3.3	2.6	NS
Parité	1.5	0.9	NS
Recours à la PMA	3 (21.4 %)	8 (12.5 %)	0.094
Grossesse multiple	4 (28.6 %)	16 (25 %)	NS
Métrorragies	6 (42.9 %)	13 (20.3 %)	0.108
Cerclage	1 (7.1 %)	3 (4.7 %)	NS

Tableau 1 : données concernant la grossesse

Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne l'âge maternel au moment de la grossesse, la situation de précarité, les antécédents de malformation utérine, de conisation, de fausse-couche tardive, de MAP, la gestité, la parité, l'existence d'une grossesse multiple, la réalisation d'un cerclage du col utérin.

Il existe une proportion significativement plus importante de tabagisme dans la population de MAP ayant accouché au-delà de 7 jours après le traitement par corticoïdes.

Enfin, il existe un taux plus bas de grossesses obtenues par PMA et de métrorragies dans la population de MAP ayant accouché après 7 jours, sans que la différence ne soit significative.

4.1.1.2. Concernant la MAP

Les données concernant la MAP au moment de son diagnostic sont résumées dans le tableau 2.

	MAP ≤ 7 jours	MAP > 7 jours	p
Effectif	14	64	
Terme (en SA)	30.1	30.5	NS
Infection	5 (35.7 %)	17 (26.6 %)	NS
Score de Bishop	4	3	0.111
Longueur échographique du col (en mm)	19	20	NS
Contractions utérines :			
- Aucune visualisée	2 (14.3 %)	30 (46.9 %)	
- Enregistrées mais indolores	3 (21.4 %)	17 (26.6 %)	0.018
- Ressenties douloureuses	9 (64.3 %)	17 (26.6 %)	
Tocolyse :			
- Aucune	2 (14.3 %)	19 (29.7 %)	
- Niveau 1	7 (50 %)	33 (51.6 %)	0.158
- Niveau 2	5 (35.7 %)	12 (18.8 %)	

Tableau 2 : données concernant la MAP lors de son diagnostic

Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne le terme de survenue de la MAP, l'existence d'une infection et la longueur échographique du col utérin.

On constate que le score de Bishop est plus élevé dans la population de MAP ayant accouché au maximum 7 jours après la cure de corticoïdes, sans qu'une différence ne soit mise en évidence.

Il existe une différence significative entre les deux groupes au niveau de l'existence de contractions utérines. On note en effet un taux significativement plus élevé de contractions utérines douloureuses dans le groupe ayant accouché avant 7 jours ($p = 0.0112$), tel que décrit dans le schéma 1.

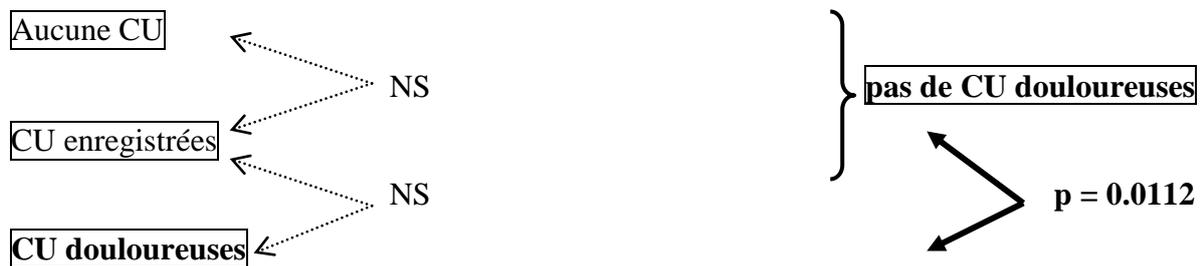


Schéma 1 : analyse univariée de l'item « contractions utérines »

Concernant la tocolyse, il existe une plus grande proportion de tocolyse de niveau 2 (Tractocile ®) dans le groupe de MAP ayant accouché avant 7 jours. La différence n'est pas significative.

Enfin, en ce qui concerne la corticothérapie, elle a été réalisée en moyenne :

- A 29.6 SA chez les MAP ayant accouché avant 7 jours (soit 4.9 jours après le diagnostic)
- A 29.8 SA chez les MAP ayant accouché au-delà de 7 jours (soit 1.4 jours après le diagnostic)

Dans ce dernier groupe, une seconde cure de corticoïdes a été réalisée chez 29.7 % des patientes à un terme moyen de 30.3 SA.

4.1.2. Analyse multivariée

Les résultats de la régression logistique des données d'intérêt sont résumés dans le tableau 3.

	P
Tabagisme	0.331
Recours à la PMA	0.734
Métrorragies	0.714
Score de Bishop	0.485
Contractions utérines douloureuses	0.052 OR = 4.69 [0.987 – 22.309]
Tocolyse	0.766

Tableau 3 : analyse multivariée

Après analyse multivariée incluant les variables d'intérêt ($p < 0.2$), aucune des variables étudiées ne reste significative et n'est donc indépendante des autres.

Seule la variable « contractions utérines douloureuses » est en limite de significativité avec un risque d'accouchement avant 7 jours multiplié par 4.69.

4.1.3. Concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance

Les données concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance sont résumées dans le tableau 4.

	MAP ≤ 7 jours	MAP > 7 jours	p
Effectif	14	64	
Terme d'accouchement (en SA)	29.9	35.3	< 0.0001
Voie d'accouchement :			
- AVB	10 (71.4 %)	51 (79.7 %)	NS
- Césarienne	4 (28.6 %)	13 (20.3 %)	
Chorioamniotite	12 (85.7 %)	15 (23.4 %)	0.00002
Sexe :			
- masculin	6 (42.9 %)	34 (53.1 %)	NS
- féminin	8 (57.1 %)	29 (45.3 %)	
Poids (en g)	1521	2351	0.0003
Score d'Apgar :			
- A 1 minute	8.6	8.7	NS
- A 5 minutes	9.5	9.6	NS
Hospitalisation :			
- Aucune	0	30 (46.9 %)	0.0005
- En soins intensifs	6 (42.9 %)	20 (31.3 %)	
- En réanimation	8 (57.1 %)	14 (21.9 %)	
Durée d'hospitalisation (en j)	42.8	30.8	0.0011
Complications :			
- Respiratoires	9 (64.3 %)	15 (23.4 %)	0.0078
- Digestives	0	1 (1.6 %)	NS
- Neurologiques	2 (14.3 %)	2 (3.1 %)	NS
- Infectieuses	2 (14.3 %)	2 (3.1 %)	NS

Tableau 4 : données concernant l'issue de la grossesse et l'enfant

Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne la voie d'accouchement, le sexe de l'enfant, le score d'Apgar à 1 et 5 minutes et l'existence de complications néonatales digestives, neurologiques et infectieuses.

Il existe une différence statistiquement significative entre ces deux groupes au niveau du terme d'accouchement et du poids de naissance avec un accouchement plus prématuré donnant naissance à un enfant de plus faible poids dans les cas de MAP accouchant sous 7 jours après la corticothérapie.

L'existence d'une chorioamniotite (suspectée ou confirmée) est statistiquement plus fréquente dans le groupe accouchant avant 7 jours.

Les enfants naissant avant 7 jours sont statistiquement plus souvent hospitalisés en unité pédiatrique (pas de différence entre une hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation).

La durée de leur hospitalisation est significativement plus longue.

Ces mêmes enfants présentent significativement plus de complications respiratoires.

4.2. CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES PRESENTANT UNE RPM

73 grossesses compliquées d'une RPM et ayant bénéficié d'une corticothérapie ont été prises en charge au CHU de Nantes au cours de la période indiquée :

- 39 ont accouché dans un délai inférieur ou égal à 7 jours
- 34 dans un délai supérieur à 7 jours suivant la cure de corticoïdes

4.2.1. Analyse univariée

Les tableaux ci-après comparent les items recensés entre ces 2 groupes.

4.2.1.1. Concernant la grossesse

Les données concernant la grossesse sont résumées dans le tableau 5.

	RPM ≤ 7 jours	RPM > 7 jours	p
Effectif	39	34	
Age (en années)	32	31	NS
Précarité	0	2 (5.9 %)	0.125
Tabagisme	11 (28.2 %)	12 (35.3 %)	NS
Antécédents :			
– Malformation utérine	0	2 (5.9 %)	0.125
– Conisation	3 (7.7 %)	1 (2.9 %)	NS
– Fausse-couche tardive	0	0	NS
– RPM	2 (5.1 %)	1 (2.9 %)	NS
Gestité	2.9	2.7	NS
Parité	1	1.4	NS
Recours à la PMA	7 (17.9 %)	2 (5.9 %)	NS
Grossesse multiple	12 (30.8 %)	4 (11.8 %)	0.087
Métrorragies	10 (25.6 %)	8 (23.5 %)	NS
Recours à un DAN	6 (15.4 %)	9 (26.5 %)	NS

Tableau 5 : données concernant la grossesse

Les deux groupes sont comparables concernant l'âge maternel au moment de la grossesse, le tabagisme, les antécédents de conisation, de fausse-couche tardive, de RPM, la gestité, la parité, le recours à la PMA, l'existence de métrorragies, le recours à un DAN.

Il existe un taux plus élevé de femmes en situation de précarité et d'antécédent de malformation utérine dans la population de RPM ayant accouché plus de 7 jours après la cure de corticoïdes, sans qu'une différence ne soit mise en évidence.

Enfin, il existe une proportion plus importante de grossesses multiples dans la population de RPM ayant accouché au maximum 7 jours après la cure, sans que la différence ne soit significative.

4.2.1.2. Concernant la RPM

Les données concernant la RPM au moment de son diagnostic sont résumées dans le tableau

6.

	RPM ≤ 7 jours	RPM > 7 jours	p
Effectif	39	34	
Terme (en SA)	30.4	28.1	0.0007
Infection	9 (23.1 %)	14 (41.2 %)	0.13
Cerclage	1 (2.6 %)	0	NS
Score de Bishop	4	2	0.0002
Longueur échographique du col (en mm)	22	32	0.021
Index amniotique (en cm)	3.1	6.8	0.0016
Contractions utérines :			
- Aucune	14 (35.9 %)	26 (76.5 %)	0.0002
- Enregistrées mais indolores	9 (23.1 %)	7 (20.6 %)	
- Ressenties douloureuses	16 (41 %)	1 (2.9 %)	
Tocolyse :			
- Aucune	14 (35.9 %)	24 (70.6 %)	0.01
- Niveau 1	12 (30.8 %)	6 (17.6 %)	
- Niveau 2	13 (33.3 %)	4 (11.8 %)	

Tableau 6 : données concernant la RPM lors de son diagnostic

Les deux groupes sont comparables concernant l'existence d'un cerclage cervical.

Les RPM ayant accouché avant 7 jours sont survenues à un terme significativement plus tardif que celles ayant accouché au-delà de 7 jours (30.4 SA vs 28.1 SA). Elles présentent un score de Bishop significativement plus élevé, une longueur échographique du col significativement plus basse et un index amniotique significativement plus bas.

Le taux d'infection est plus élevé dans le groupe accouchant plus de 7 jours après la corticothérapie ; cette différence n'est pas significative.

Il existe une différence significative entre les deux groupes au niveau de l'existence de contractions utérines. On note en effet un taux significativement plus élevé de contractions utérines dans le groupe ayant accouché avant 7 jours ($p = 0.0008$), tel que décrit dans le schéma 2. le groupe « CU douloureuses » n'est pas conservé de manière indépendante car en raison de son trop faible effectif il est non interprétable.



Schéma 2 : analyse univariée de l'item « contractions utérines »

Il existe un taux significativement plus élevé de tocolyse dans le groupe ayant accouché avant 7 jours. La différence est significative entre l'absence de tocolyse et la réalisation d'une tocolyse de niveau 1 ($p = 0.047$) ou de niveau 2 ($p = 0.009$), et renforcée en fusionnant les deux derniers groupes en un groupe « tocolyse » comparé au groupe « absence de tocolyse » ($p = 0.0046$), tel que décrit dans le schéma 3.

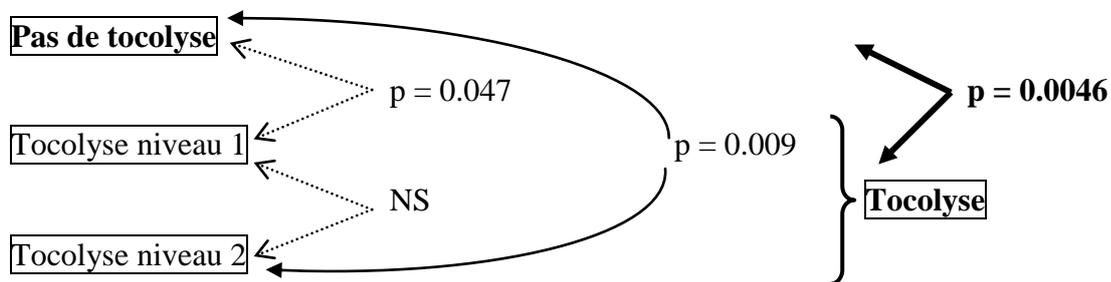


Schéma 3 : analyse univariée de l'item « tocolyse »

Enfin, en ce qui concerne la corticothérapie, elle a été réalisée en moyenne :

- A 30.5 SA chez les RPM ayant accouché avant 7 jours (soit 1.4 jours après le diagnostic)
- A 28.2 SA chez les RPM ayant accouché au-delà de 7 jours (soit 9.8 jours après le diagnostic)

La différence est significative entre ces deux termes ($p = 0.0013$).

Dans ce dernier groupe, une seconde cure de corticoïdes a été réalisée chez 29.4 % des patientes à un terme moyen de 28.9 SA.

4.2.2. Analyse multivariée

Les résultats de la régression logistique des données d'intérêt sont résumés dans le tableau 7.

	p
Précarité	0.993
Malformation utérine	0.996
Grossesse multiple	0.332
Infection	0.113
Terme de survenue	0.222
Score de Bishop	0.247
Index amniotique	0.0162 OR = 0.466 [0.25 – 0.868]
Contractions utérines	0.463
Tocolyse	0.875

Tableau 7 : analyse multivariée

La régression logistique réalisée a inclus les variables d'intérêt ($p < 0.2$) à l'exception de la longueur échographique du col utérin. En effet, ce modèle ne tolère la comparaison que de 9 variables ; nous avons choisi d'exclure l'item « longueur échographique du col » qui n'était pas renseigné dans plus de la moitié des dossiers.

Après analyse multivariée incluant les variables d'intérêt, seule la variable « index amniotique » reste significative et est donc indépendante, avec un risque d'accouchement avant 7 jours multiplié par 2.14 en cas d'oligoamnios.

4.2.3. Concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance

Les données concernant l'issue de la grossesse et l'état de l'enfant à la naissance sont résumées dans le tableau 8.

	RPM ≤ 7 jours	RPM > 7 jours	p
Effectif	39	34	
Terme d'accouchement (en SA)	30.7	31.5	NS
Voie d'accouchement :			
- AVB	28 (71.8 %)	16 (47.1 %)	0.054
- Césarienne	11 (28.2 %)	18 (52.9 %)	
Chorioamniotite	37 (94.9 %)	33 (97.1 %)	NS
Sexe :			
- masculin	22 (56.4 %)	21 (61.8 %)	NS
- féminin	17 (43.6 %)	13 (38.2 %)	
Poids (en g)	1535	1697	NS
Score d'Apgar :			
- A 1 minute	7.6	7.8	NS
- A 5 minutes	8.8	8.8	
Hospitalisation :			
- En soins intensifs	15 (38.5 %)	14 (41.2 %)	NS
- En réanimation	22 (56.4 %)	18 (52.9 %)	
Durée d'hospitalisation (en j)	35.7	39.4	NS
Complications :			
- Respiratoires	23 (59 %)	21 (61.8 %)	NS
- Digestives	3 (7.7 %)	2 (5.9 %)	NS
- Neurologiques	3 (7.7 %)	3 (8.8 %)	NS
- Infectieuses	4 (10.3 %)	8 (23.5 %)	NS

Tableau 8 : données concernant l'issue de la grossesse et l'enfant

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de RPM en ce qui concerne l'issue de la grossesse ou l'état des enfants à la naissance.

Les patientes accouchant moins de 7 jours après la cure de corticoïdes semblent plus souvent accoucher par voie basse, sans que cette différence ne soit mise en évidence.

5. DISCUSSION

Peu d'informations existent sur les caractéristiques qui différencient les femmes donnant naissance plus de 7 jours après la corticothérapie initiale avant 34 SA, et qui pourraient donc recevoir une deuxième cure de corticoïdes ou bénéficier d'une cure inutile car mal programmée, des femmes accouchant avant ces 7 jours.

L'étude de McLaughlin et al. en 2002 ³ étudie les différences entre ces femmes, toutes pathologies confondues. Les conclusions de cette étude sont que les femmes n'ayant pas accouché au-delà des 7 jours diffèrent significativement au niveau de leurs caractéristiques démographiques et de leur histoire obstétricale antérieure et actuelle. Les femmes ayant bénéficié d'un traitement d'infertilité, étant multipares, présentant des antécédents de fausse-couche précoce, tardive ou de mort fœtale in utero, et présentant des complications de la grossesse amenant à une hospitalisation, telles qu'un oligoamnios, une hémorragie, une hypertension, une colonisation à Streptocoque B et une chorioamniotite sont plus à même d'accoucher au-delà de 7 jours suivant la corticothérapie, comparées aux femmes ne présentant pas ces caractéristiques ou complications.

Les femmes n'ayant pas accouché plus de 7 jours après la cure de corticoïdes avaient bénéficié de cette cure à un âge gestationnel plus précoce, surtout avant 28 SA, que les femmes ayant accouché sous 7 jours.

L'étiologie motivant la corticothérapie diffère également entre les deux groupes. Les patientes traitées pour placenta prævia ou incompétence cervicale étaient plus susceptibles d'accoucher plus tardivement. Celles traitées pour MAP idiopathique ou hypertension avaient plus de risques d'accoucher avant 7 jours.

Dans notre étude, nous avons distingué les deux populations de MAP et de RPM qui sont les deux pathologies les plus pourvoyeuses de prématurité.

5.1. FACTEURS ASSOCIES A UN ACCOUCHEMENT MOINS DE 7 JOURS APRES LA CORTICOTHERAPIE DANS LA POPULATION DE MAP

Concernant la MAP, le problème posé est clairement celui du diagnostic positif de cette pathologie afin de distinguer les patientes qui sont effectivement à risque d'un accouchement prématuré de celles dont les caractéristiques diffèrent de la normale.

En France, selon les données du réseau sentinelle Audipog recueillies entre 2002 et 2003, 8.2 % des gestantes ont présenté une MAP mais seulement 6.4 % en 2003 ont effectivement accouché avant 37 SA. En sachant que le taux de prématurité induite atteignait 40 %, on constate que finalement la prématurité spontanée ne concerne que 3.8 % des grossesses. On peut donc conclure soit que les traitements de la MAP ont été efficaces, soit au contraire que la moitié d'entre eux ont été inutiles.

Contre la première hypothèse il faut rappeler que la tocolyse n'est efficace que pour prolonger la grossesse de 48 heures. De plus, la corticothérapie, agissant par une induction enzymatique, stimule la production de surfactant par les cellules alvéolaires de type II au maximum pendant 7 jours. Si la grossesse se prolonge au-delà de cette limite se pose la question d'une deuxième cure en cas de grande immaturité.

Dans notre étude, la corticothérapie a été réalisée à un terme moyen de 29.3 SA (pas de différence significative entre les deux groupes). Parmi les patientes non accouchées après 7 jours, près d'un tiers a bénéficié d'une seconde cure de corticoïdes à un terme moyen de 30.3 SA, dont 3 (soit 15.8%) ont accouché au-delà de 34 SA. Parmi les patientes initialement

traitées, 40 (soit 62.5 %) ont accouché au-delà de 34 SA et ont donc, a posteriori, bénéficié d'une, voire de deux cures de corticoïdes inutiles.

Le diagnostic de gravité de la MAP reste difficile. La définition clinique d'une contraction utérine au minimum toutes les 10 minutes est facile à objectiver sur le tocogramme ; en revanche, en l'absence d'examen clinique antérieur, la notion de modification du col est imprécise. Dans de nombreuses études concernant la tocolyse, le nombre de patientes non traitées ou soumises à un placebo et n'ayant pas accouché dans les 7 jours peut atteindre 49 à 72 %^{88,89}.

Ainsi, du fait élevé de faux positifs, de nombreuses femmes reçoivent une tocolyse et une corticothérapie. Certes, une cure unique de 2 x 12 mg de bétaméthasone semble ne pas avoir d'effet délétère à long terme, non seulement sur la pression artérielle de l'enfant à l'âge de 6 ans⁹⁰, mais encore bien plus tard chez l'adulte de 30 ans, que ce soit au niveau de la masse osseuse⁹¹, de la fonction pulmonaire⁹², du système cardiovasculaire⁹³, des performances intellectuelles ou de la qualité de vie⁹⁴. Cependant, Dalziel et al.⁸¹ ont mis en évidence une augmentation de la sécrétion d'insuline 30 minutes après l'absorption par voie orale de 75 g de glucose. Bien plus, les injections répétées de corticoïdes sont suivies d'une diminution du poids de naissance des enfants exposés en fonction du nombre des réinjections avec une réduction du poids moyen de 9% et du périmètre céphalique de 4 %⁹⁵, d'une augmentation des leucomalacies périventriculaires (OR = 3.21 [1.07 – 9.77]) et des séquelles neurologiques (OR = 2.13 [0.94 – 4.84]) avec la dexaméthasone^{82,96}. En outre, la répétition des doses semble être responsable de modifications du comportement des enfants testés à 3 et 6 ans sous la forme d'une hyperactivité ou d'une particulière agressivité⁸⁶, voire d'un manque de concentration⁹⁷.

Il apparaît par conséquent primordial de connaître les facteurs réellement associés à un haut risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours.

Les scores basés sur l'association de critères cliniques et de facteurs de risque semblent peu prédictifs^{11,23}. Ils n'ont pas été validés et ne sont pas recommandés en pratique quotidienne.

Le facteur le plus prometteur semble être la longueur échographique du col. La combinaison d'une longueur de col satisfaisante et d'une fibronectine vaginale négative rend très improbable la possibilité d'une naissance prématurée⁹⁸. Dans la littérature, il a été établi dans la population générale par Iams et al.⁹⁹ que le dixième percentile de la longueur du col mesurée chez 2915 gestantes à 24 SA était de 26 mm. Dans la méta-analyse de Leitich et al.¹⁰⁰, les seuils de risque dans la MAP étaient très variables, allant de 18 à 30 mm. La courbe de régression logistique établie par To et al.¹⁰¹ à la même période de la grossesse chez 40995 femmes montre que le risque d'accouchement prématuré n'augmente réellement qu'en dessous de 20 mm. Dans l'étude prospective randomisée d'Alfirevic et al.³², la valeur seuil préconisée est de 15 mm permettant de diminuer de façon significative le recours à la tocolyse de 100 à 33 % (RR = 0.3 [0.15 – 0.54]). Ce travail n'est pas le seul à préconiser une telle valeur dans la prise en charge active des MAP. En effet, dans l'expérience de Tsoi et al.¹⁰² et dans celle de Fuchs et al.¹⁰³ regroupant des MAP entre 24 et 36 SA, les patientes qui avaient une valeur supérieure à ce chiffre n'avaient pas accouché dans un délai de 7 jours dans 98.2 à 99.4 % des cas, alors qu'en dessous de 15 mm cette éventualité survenait dans 37 à 51.4 % des cas. Palacio et al.¹⁰⁴ ont proposé deux limites différentes pour un traitement actif de la MAP : 25 mm avant 32 SA et 15 mm au-delà.

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de différence significative de longueur cervicale ou de score de Bishop entre les MAP ayant accouché plus ou moins de 7 jours après la corticothérapie. Il faut cependant noter que nous avons retrouvé dans nos données, malgré une

MAP définie théoriquement au CHU de Nantes par une longueur cervicale à moins de 26 mm avec contractions utérines et moins de 20 mm sans contractions utérines, des valeurs de longueur cervicales échographiques bien supérieures (0 à 45 mm, 6 dossiers non renseignés).

Le tabagisme, dans notre série, est significativement plus fréquent chez les femmes ayant accouché plus de 7 jours après le traitement par corticoïdes.

Surtout, nous avons retrouvé une association entre l'existence de contractions utérines douloureuses lors du diagnostic et un délai d'accouchement moins de 7 jours après la corticothérapie. Le risque d'accouchement sous 7 jours est multiplié par 4.69 en présence de contractions utérines douloureuses. Ce facteur est indépendant.

Finalement, dans notre série, en tenant compte de la présence de contractions utérines douloureuses, seules 10 patientes (15.6 %), au lieu de 40 (62.5 %, taux de faux positifs), auraient été traitées à tort par corticoïdes. Cependant, tenir compte de ce facteur aurait induit à tort l'omission de traitement chez 5 patientes (accouchées sous 7 jours), soit 35,7 % (taux de faux négatifs).

En conclusion, selon notre étude et les données de la littérature suggérant un critère échographique de longueur du col inférieure à 15 mm ^{32,102,103}, il n'apparaît pas judicieux d'administrer une première cure de corticoïdes en cas de contractions utérines objectivées mais non douloureuses et d'une longueur échographique du col supérieure à 20 mm, voire 15 mm, en cas de MAP simple.

En marge de ce propos, nous avons noté que l'une de nos patientes, dans les suites immédiates de la cure de corticoïdes, a aggravé un diabète gestationnel mal équilibré sous forme de décompensation acido-cétosique ayant motivé une hospitalisation en service de réanimation. Le traitement par corticoïdes n'est en théorie pas contre-indiqué en cas de diabète maternel, mais nous pensons que ses indications devraient être balancées dans de pareils cas.

Les données que nous avons obtenues concernant l'issue de la grossesse et l'état des enfants à la naissance sont concordantes et en accord avec la littérature. Il faut noter que les résultats de la population de MAP ayant accouché au-delà de 7 jours sont biaisés par des grossesses arrivées à terme.

5.2. FACTEURS ASSOCIES A UN ACCOUCHEMENT MOINS DE 7 JOURS APRES LA CORTICOTHERAPIE DANS LA POPULATION DE RPM

Concernant la RPM, le problème ne se pose pas dans les mêmes termes. En effet, au vu des moyens actuels de diagnostic de la rupture des membranes, on atteint un taux de diagnostic positif de près de 100 %. La question est bien ici de déterminer les facteurs prédisposant à un accouchement rapide après le diagnostic.

Malgré la forte acceptation des conférences de consensus internationales, basées sur de multiples travaux ¹⁰⁵, de l'intérêt de l'utilisation de la corticothérapie anténatale chez les patientes présentant une RPM ^{70,106}, certains auteurs continuent de remettre cette pratique en question au vu de la méthodologie de ces études ¹⁰⁷. Par contre, il est clairement établi que la répétition des cures ne présente pas de bénéfice pour les enfants à la naissance et augmente le taux d'infections maternelles. L'objectif est donc bien, si on réalise une corticothérapie anténatale, de ne réaliser qu'une unique cure à un terme qui doit se situer dans un délai de 24 heures à 7 jours de la naissance.

Dans notre étude, la corticothérapie a été réalisée à un terme moyen de 30.5 SA chez les patientes ayant accouché avant 7 jours et de 28.2 SA chez celles ayant accouché au-delà (différence significative entre les deux groupes, $p = 0.0013$). Parmi les patientes non accouchées après 7 jours, près d'un tiers a bénéficié d'une seconde cure de corticoïdes à un terme moyen de 28.9 SA, dont 3 (soit 8.8 %) ont accouché à un terme d'au moins 34 SA.

Parmi les patientes initialement traitées, 12 (soit 16.4 %) ont accouché à un terme d'au moins 34 SA et ont donc, a posteriori, bénéficié d'une, voire de deux cures de corticoïdes inutiles.

Dans notre série, nous avons retrouvé une association entre l'existence d'une grossesse multiple et un intervalle RPM – accouchement inférieur ou égal à 7 jours (cette association n'est pas indépendante).

La littérature rapporte que la probabilité d'accouchement dans la semaine qui suit la RPM est de 60 % avant 29 SA, 80 % entre 29 et 32 SA et 90 % entre 33 et 36 SA ⁴⁶. Nous avons retrouvé cette tendance à un accouchement plus rapide en cas de RPM plus tardive dans notre étude, de manière significative, avec un terme moyen de survenue des RPM ayant accouché sous 7 jours de 30.4 SA (versus 28.1 SA chez les patientes ayant accouché au-delà de 7 jours).

Gabriel et al. ont étudié de manière prospective chez 88 femmes la mesure échographique vaginale de la longueur cervicale dans la prédiction de l'intervalle de latence en cas de RPM avant terme. Ils concluent que l'intervalle de latence entre l'admission et l'accouchement est plus bref en cas de col inférieur à 25 mm ; la valeur prédictive de ce paramètre semble être limitée et inférieure à celle des paramètres infectieux.

Concernant les caractéristiques cervicales, nous avons retrouvé dans notre série une association significative entre un score de Bishop plus élevé et un accouchement sous 7 jours. De même, nous avons retrouvé une différence entre les valeurs médianes des longueurs cervicales échographiques significative entre les deux groupes avec une longueur plus courte chez les patientes ayant accouché dans un délai de 7 jours. Toutefois, nous avons noté que l'examen clinique du col n'est pas renseigné dans 23.3 % des dossiers (17 / 73) et que la

mesure échographique de la longueur cervicale n'a pas été effectuée dans 57.5 % des cas (42 / 73).

Concernant l'index amniotique à l'admission, il est apparu une différence significative entre les deux groupes ; on a effectivement noté un index amniotique plus faible dans la population de RPM ayant accouché plus rapidement. Cette variable est indépendante de toutes les autres avec un risque d'accouchement sous 7 jours multiplié par 2.14 en cas d'oligoamnios.

Nous avons retrouvé une association entre l'existence de contractions utérines lors du diagnostic et un délai d'accouchement moins de 7 jours après la corticothérapie.

Enfin, dans cette étude nous avons retrouvé une association entre le recours à un traitement tocolytique et un délai d'accouchement dans un délai de 7 jours. Cette variable n'est pas indépendante et est bien évidemment directement reliée à la précédente (contractions utérines).

En conclusion en cas de RPM, la corticothérapie semble justifiée dès l'admission, car selon la littérature 60 % des patientes avant 29 SA et 80 % des patientes entre 30 et 32 SA accouchent dans les 7 jours, donc un taux de faux négatifs bien inférieur à celui des MAP. La corticothérapie semble d'autant plus justifiée s'il existe un contexte infectieux, une grossesse multiple, un col modifié, des contractions utérines et / ou surtout un oligoamnios.

6. CONCLUSION

L'intérêt de la corticothérapie anténatale dans la prise en charge des pathologies à risque de prématurité avant 34 SA n'est actuellement plus à remettre en question. Le bénéfice en termes de morbidité et de mortalité néonatales est clair et démontré.

Cependant, les modalités de mise en œuvre de ce traitement ne semblent pas encore optimales et mériteraient d'être affinées afin d'en améliorer l'efficacité (délai de 24 heures à 7 jours entre la cure et la naissance) et la sécurité (absence de répétition des cures et de traitement inutile).

Dans le cas des MAP, il s'agirait d'en affiner le diagnostic positif ; les récentes études sur la longueur échographique cervicale discriminante (inférieure à 15 mm) seront peut-être, si leurs résultats sont confirmés ultérieurement, un élément de réponse.

Dans le cas des RPM, le problème est plus d'en évaluer la gravité en terme de délai de latence jusqu'à l'accouchement ; les données de la littérature sont ici très restreintes mais le risque d'accouchement dans les 7 jours semble de toute manière dépasser 60 %. Dans ces conditions, la corticothérapie dès l'admission semble justifiée, tout en gardant à l'esprit que dans ce contexte la seconde cure doit être évitée.

Les données de notre étude suggèrent que la présence de contractions utérines douloureuses lors du diagnostic de MAP, et d'un oligoamnios lors du diagnostic de RPM sont associés à un délai d'accouchement moins de 7 jours après la réalisation de la cure de corticoïdes de manière significative et indépendante.

Ces résultats doivent toutefois être nuancés par le faible effectif de notre étude. La réalisation d'une étude prospective randomisée à large effectif centrée sur ces facteurs pourrait en valider l'utilisation si ces résultats étaient confirmés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;**45**(4):515-23.
2. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000065.
3. McLaughlin KJ, Crowther CA, Vigneswaran P, Hancock E, Willson K. Who remains undelivered more than seven days after a single course of prenatal corticosteroids and gives birth at less than 34 weeks? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;**42**(4):353-7.
4. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, et al. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics* 2001;**108**(5):1055-61.
5. Larroque B, Breart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;**89**(2):F139-44.
6. Larroque B, Breart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004: F139-44.
7. Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe HJ, Nisand I. [The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;**26**(6):623-9.
8. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001;**79**(3-4):163-7.
9. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;**342**(20):1500-7.
10. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995;**22**(2):281-342.
11. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993;**15**(2):414-43.
12. Berkowitz GS, Hatch M. Low birth weight in relation to the interval between pregnancies. *N Engl J Med* 1995;**333**(6):386; author reply 387.
13. Kaminski M, Papiernik E. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. II. A comparison between an empirical prediction and a discriminant analysis. *J Perinat Med* 1974;**2**(1):37-44.
14. Papiernik E, Alexander GR, Paneth N. Racial differences in pregnancy duration and its implications for perinatal care. *Med Hypotheses* 1990;**33**(3):181-6.
15. Golding J, Greenwood R, McCaw-Binns A, Thomas P. Associations between social and environmental factors and perinatal mortality in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994;**8 Suppl 1**:17-39.
16. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. Pregnant women's working conditions and their changes during pregnancy: a national study in France. *Br J Ind Med* 1987;**44**(4):236-43.
17. Saurel-Cubizolles MJ, Subtil D, Kaminski M. Is preterm delivery still related to physical working conditions in pregnancy? *J Epidemiol Community Health* 1991;**45**(1):29-34.
18. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* 1998;**9**(3):279-85.

19. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1997;**89**(2):206-12.
20. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(4):1231-5.
21. Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, et al. [The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;**26**(8):770-80.
22. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 1997;**90**(3):357-63.
23. Alexander GR, Weiss J, Hulsey TC, Papiernik E. Preterm birth prevention: an evaluation of programs in the United States. *Birth* 1991;**18**(3):160-9.
24. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**(4):652-5.
25. Beckmann CA, Beckmann CR, Stanziano GJ, Bergauer NK, Martin CB. Perinatal and health care management consequences of twice-a-day versus once-a-day evaluation of home uterine activity monitoring data. *J Health Care Finance* 1996;**22**(4):15-21.
26. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**(4):853-8.
27. Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**(4):956-64.
28. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**(4):723-30.
29. Cetin M, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;**74**(1):7-11.
30. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993;**82**(5):829-32.
31. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;**84**(1):40-6.
32. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**29**(1):47-50.
33. Janse-Marec J, Mairovitz V. [Risk of very preterm delivery: can we refrain from in utero transfer and manage these patients in level I and II maternity wards?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;**33**(1 Suppl):S88-93.
34. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;**84**(1):131-6.
35. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;**339**(5):313-20.
36. Coomarasamy A, Thangaratinam S, Gee H, Khan KS. Progesterone for the prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**129**(2):111-8.

37. Ancel PY. [Epidemiology of premature rupture of the membranes. Risk factors and consequences in terms of health: maternal morbidity and mortality, neonatal and early childhood]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):607-25.
38. Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;**41**(4):810-6.
39. Allen SR. Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;**34**(4):685-93.
40. Parry S, Strauss JF, 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;**338**(10):663-70.
41. Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;**34**(4):769-78.
42. McGregor JA, French JI, Parker R, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(1):157-67.
43. McGregor JA, Schoonmaker JN, Lunt BD, Lawellin DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol* 1990;**76**(1):124-8.
44. Coste JP, De Meeus JB, Bascou V, Magnin G. [Premature rupture of membranes. Prospective study of 218 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994;**23**(2):193-201.
45. Nelson LH, Anderson RL, O'Shea TM, Swain M. Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**(2):350-6; discussion 356-8.
46. Savitz DA, Ananth CV, Luther ER, Thorp JM, Jr. Influence of gestational age on the time from spontaneous rupture of the chorioamniotic membranes to the onset of labor. *Am J Perinatol* 1997;**14**(3):129-33.
47. Naeye RL. Causes of perinatal mortality in the US Collaborative Perinatal Project. *Jama* 1977;**238**(3):228-9.
48. Kurkinen-Raty M, Koivisto M, Jouppila P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;**92**(3):408-15.
49. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;**76**(8):739-42.
50. Adoni A, Ben Chetrit A, Zacut D, Palti Z, Hurwitz A. Prolongation of the latent period in patients with premature rupture of the membranes by avoiding digital examination. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;**32**(1):19-21.
51. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;**80**(4):630-4.
52. Verspyck E, Landman T, Marpeau L. [Diagnostic methods and prognostic criteria in the case of premature rupture of the membranes (except the markers of infection)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):626-34.
53. Rutanen EM, Pekonen F, Karkkainen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993;**214**(1):73-81.
54. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;**92**(6):895-901.

55. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**(5 Pt 1):1359-64.
56. Audibert F. [Diagnosis of infection in the case of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):635-41.
57. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;**103**(1):54-9.
58. Johnson JW, Daikoku NH, Niebyl JR, Johnson TR, Jr., Khouzami VA, Witter FR. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1981;**57**(5):547-56.
59. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. Maternal and neonatal consequences of expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;**30**(3):257-62.
60. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981;**57**(4):479-82.
61. Mercer BM, Arheart KL. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;**20**(5):426-38.
62. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD001058.
63. Goffinet F. [Antenatal and peripartum antibiotic therapy in the case of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):650-9.
64. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**(1):216-22.
65. Poulain P, Coiffic J, Lassel L. [Indications and circumstances of the prescription of corticoids and tocolysis in the case of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):660-7.
66. Decavalas G, Mastrogiannis D, Papadopoulos V, Tzingounis V. Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;**59**(2):143-7.
67. Rozenberg P. [Non-drug management and surveillance of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):674-7.
68. Carbonne B. [Indications and circumstances of labor induction in the case of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**(7):683-6.
69. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;**50**(4):515-25.
70. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;**97**(1):11-25.
71. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(1):322-35.
72. Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol* 1999;**19**(6 Pt 1):419-25.
73. Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J, Poellinger L, et al. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev* 1987;**8**(2):185-234.
74. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocr Rev* 1989;**10**(2):165-81.

75. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(1):254-62.
76. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. The NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(1):305-12.
77. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980;**14**(2):122-7.
78. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol* 1994;**83**(5 Pt 2):869-72.
79. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;**102**(1):40-6.
80. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 1993;**341**(8841):355-7.
81. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol* 2007;**36**(4):907-15.
82. Baud O, Foix-L'Heliass L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;**341**(16):1190-6.
83. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**(4):843-9.
84. Stewart JD, Sienko AE, Gonzalez CL, Christensen HD, Rayburn WF. Placebo-controlled comparison between a single dose and a multidose of betamethasone in accelerating lung maturation of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**(5):1241-7.
85. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *Jama* 2001;**286**(13):1581-7.
86. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**190**(3):588-95.
87. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**(5):1243-9.
88. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000246.
89. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**(5):1173-83.
90. Dalziel SR, Liang A, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Blood pressure at 6 years of age after prenatal exposure to betamethasone: follow-up results of a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004;**114**(3):e373-7.
91. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow-up of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;**21**(8):1175-86.

92. Dalziel SR, Rea HH, Walker NK, et al. Long term effects of antenatal betamethasone on lung function: 30 year follow up of a randomised controlled trial. *Thorax* 2006;**61**(8):678-83.
93. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**365**(9474):1856-62.
94. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *Bmj* 2005;**331**(7518):665.
95. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**(1 Pt 1):114-21.
96. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**191**(1):217-24.
97. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr* 2001;**160**(9):552-5.
98. Leitich H. Controversies in diagnosis of preterm labour. *Bjog* 2005;**112 Suppl 1**:61-3.
99. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;**334**(9):567-72.
100. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**181**(6):1465-72.
101. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;**27**(4):362-7.
102. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;**21**(6):552-5.
103. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**(5):554-7.
104. Palacio M, Sanin-Blair J, Sanchez M, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**29**(4):421-6.
105. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**(2):131-9.
106. Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, et al. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**(1):263-9.
107. Bloom SL, Leveno KJ. Corticosteroid use in special circumstances: preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses. *Clin Obstet Gynecol* 2003;**46**(1):150-60.

ANNEXE

SCORE DE BISHOP :

	0	1	2
Longueur cervicale	Long à mi-long	Mi-long à court	Court
Dilatation cervicale	Fermé à l'orifice interne	1 doigt	Au moins 2 doigts
Consistance cervicale	Tonique	Tonique à l'orifice interne	Souple
Position cervicale	Postérieur	Intermédiaire	Centré
Présentation foetale	Mobile	Appliquée	Fixée

NOM : **BRETHEAU**

PRENOM : **LUCILE**

Titre de Thèse :

DELAI ENTRE LA PREMIERE CURE DE CORTICOÏDES ET L'ACCOUCHEMENT EN CAS DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ET DE RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES AVANT 34 SEMAINES D'AMENORRHEE

RESUME

La corticothérapie anténatale dans la prise en charge des pathologies à risque de prématurité présente un réel bénéfice en termes de morbidité et de mortalité néonatales. Les modalités de mise en œuvre de ce traitement ne semblent pas encore optimales.

Objectif :

Le but de notre étude a été de déterminer des facteurs prédictifs d'accouchement au maximum 7 jours après la réalisation de la cure de corticoïdes chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP) ou une rupture prématurée des membranes (RPM) avant 34 semaines d'aménorrhée.

Matériel et méthode :

Notre série regroupe les données rétrospectives de 78 cas de MAP et de 73 cas de RPM prises en charge au CHU de Nantes. Ces données ont été évaluées pour chaque pathologie entre les patientes accouchant au maximum 7 jours après la première cure de corticoïdes et celles accouchant au-delà de ces 7 jours.

Résultats :

En cas de MAP, un accouchement au maximum 7 jours après la cure de corticoïdes a été associé à la présence de contractions utérines douloureuses ($p = 0.052$, OR = 4.69 [0.987 – 22.309]). En cas de RPM, un accouchement au maximum 7 jours après la cure de corticoïdes a été associé à un terme de survenue plus tardif ($p = 0.0007$), un col utérin plus modifié ($p = 0.0002$ pour le score de Bishop, $p = 0.021$ pour la longueur échographique), un index amniotique plus faible ($p = 0.0162$, OR = 0.466 [0.25 – 0.868]), la présence de contractions utérines ($p = 0.0002$) et la mise en place d'une tocolyse ($p = 0.01$).

Conclusion :

Selon notre étude et les données de la littérature, il n'apparaît pas judicieux d'administrer une première cure de corticoïdes en l'absence de contractions utérines douloureuses et d'une longueur échographique du col supérieure à 20 mm, voire 15 mm, en cas de MAP. En cas de RPM, la corticothérapie semble justifiée dès l'admission, car selon la littérature 60 % des patientes avant 29 SA et 80 % des patientes entre 30 et 32 SA accouchent dans les 7 jours. La corticothérapie semble d'autant plus justifiée s'il existe un contexte infectieux, une grossesse multiple, un col modifié, des contractions utérines et / ou surtout un oligoamnios.

MOTS – CLES

Prématurité, menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, corticothérapie