

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

Par

Hélène BASSET

Née le 31/05/1984 à SAINT-BRIEUC

Présentée et soutenue publiquement le : 27 Juin 2013

***INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE CHEZ LES PREMATURES DE MOINS
DE 32 SEMAINES D'AMENORRHEE ET PETITS POUR L'AGE GESTATIONNEL : A
PARTIR DE 2 COHORTES MULTICENTRIQUES (EPIPAGE 1 ET LIFT COHORT)***

Président : Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES

Directeur : Madame le Docteur Géraldine GASCOIN

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
Pr. PROCACCIO
Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

MM.	ABRAHAM Pierre	Physiologie
	ASFAR Pierre	Réanimation médicale
	AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
	AUDRAN Maurice	Rhumatologie
	AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
Mmes	BARON Céline	Médecine générale (professeur associé)
	BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
MM.	BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
	BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BEYDON Laurent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BONNEAU Dominique	Génétique
	BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
	CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
	CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie option cancérologie
	CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
	CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
	CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
	COUTANT Régis	Pédiatrie
	COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
	DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
	de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
	DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
	DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
	ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
	FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
	FURBER Alain	Cardiologie
	GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie

	GARNIER François	Médecine générale (professeur associé)
MM.	GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
	GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
	GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	HAMY Antoine	Chirurgie générale
	HUEZ Jean-François	Médecine générale
Mme	HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
M.	IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
Mmes	JEANNIN Pascale	Immunologie
	JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
	LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie et réanimation ; médecine d'urgence option anesthésiologie et réanimation
	LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
	LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
	LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
	LEGRAND Erick	Rhumatologie
	LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
Mme	LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
	MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
	MENEI Philippe	Neurochirurgie
	MERCAT Alain	Réanimation médicale
	MERCIER Philippe	Anatomie
Mmes	NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
	PENNEAU-FONTBONNE Dominique	Médecine et santé au travail
MM.	PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
	PROCACCIO Vincent	Génétique
	PRUNIER Fabrice	Cardiologie
	REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
MM.	RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
Mmes	ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
	ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
	SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
	SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
	SUBRA Jean-François	Néphrologie
	URBAN Thierry	Pneumologie
	VERNY Christophe	Neurologie
	VERRET Jean-Luc	Dermato-vénéréologie
MM.	WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
	ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

MM.	ANNAIX Claude	Biophysique et médecine nucléaire
	ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie option , gériatrie et biologie du vieillissement
Mmes	BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
	BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
M.	BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mme	BOUTON Céline	Médecine générale (maître de conférences associé)
MM.	CAILLIEZ Éric	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
	CHEVAILLER Alain	Immunologie
Mme	CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
MM.	CONNAN Laurent	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CRONIER Patrick	Anatomie
	CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
Mme	DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
	FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
	HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
	JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
MM.	LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
	LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
Mmes	LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
	MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
	MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	MESLIER Nicole	Physiologie
MM.	MOUILLIE Jean-Marc	<i>Philosophie</i>
	PAPON Xavier	Anatomie
Mmes	PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
	PELLIER Isabelle	Pédiatrie
	PENCHAUD Anne-Laurence	<i>Sociologie</i>
M.	PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
Mme	PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
M.	PUISSANT Hugues	Génétique
Mmes	ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
	SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
	TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

mai 2013

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur Le Professeur SENTILHES Loïc

Directeur de thèse :

Madame Le Docteur GASCOIN Géraldine

Membres du jury :

Madame Le Professeur NGUYEN Sylvie

Monsieur Le Docteur SAVAGNER Christophe

Madame Le Docteur GASCOIN Géraldine

REMERCIEMENTS

Au Professeur Sentilhes

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur Gascoin

Merci de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail. Ton dynamisme, ta bonne humeur et ton sourire ont rendu cette collaboration très agréable. Merci pour l'enseignement que tu m'as apporté pendant le semestre passé dans le service de néonatalogie, toujours de façon conviviale. J'espère rester toujours aussi passionnée que toi...

Au Professeur Nguyen

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également pour l'enseignement que vous m'avez apporté pendant les 6 mois passés dans votre service, et pendant l'ensemble de mon internat. Je garde un excellent souvenir de mon semestre en neuropédiatrie qui a été très enrichissant sur le plan médical mais aussi humain face à ces jeunes patients atteints de pathologie souvent sévères et chroniques. Veuillez recevoir l'assurance de ma profonde gratitude.

Au Docteur Savagner

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Reçois ici mes sincères remerciements pour l'ensemble de l'enseignement que tu m'as apporté pendant mon semestre en néonatalogie.

Au Professeur Rozé

Je vous remercie pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

A mes parents

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et supportée quotidiennement tout au long de ces années. Votre soutien a été indispensable. Merci pour l'éducation que vous m'avez apportée, et les valeurs humaines que vous m'avez transmises. Vous êtes sans doute pour beaucoup dans le choix de cette vocation... J'essaierai de les appliquer le mieux possible dans ma vie professionnelle, mais aussi dans ma vie personnelle. De toute façon, je compte sur vous pour me rappeler à l'ordre se je dérive!!

A mes grands-parents, Pépé et Mémé :

Vous aussi m'avez transmis des valeurs indispensables à l'exercice de mon métier. Votre sens de l'accueil, de l'entraide, du dévouement aux autres vous rendent tellement admirables. Merci pour votre soutien (et vos prières... !), merci pour tout. Je suis fière d'être votre petite fille.

A Mamie :

Tu es partie quelques mois trop tôt... mais je ne peux pas écrire ces remerciements sans un mot pour toi, puisque tu as aussi su me soutenir pendant tout mon parcours. Je sais que tu aurais aimé être là aujourd'hui. Je pense bien fort à toi et à Papy.

A mes sœurs Gaëlle et Marine, et mon beau-frère Gwenaël :

Merci pour votre soutien et vos encouragements lors de toutes les étapes de ces si longues études... Merci de faire que chaque moment passé en famille soit une réussite, je suis si contente d'avoir une famille soudée.

A Manon et Valentin, mes deux rayons de soleil !!

Je suis tellement fière d'être votre tata ! Chaque moment passé avec vous est un pur bonheur, je vous aime très très fort.

A mes amis rencontrés pendant ces 4 années, et qui partagent mon quotidien :

Maxime, Dorothée, Laura, Mélanie et Grégoire (et Léa !), Pierre, Alice, Marion, Cécile, Abi. Merci pour tous ces bons moments partagés, et d'être là aussi parfois pour les petits coups de blues... Votre présence à mes côtés rend la vie plus agréable. Quelques kilomètres nous séparent maintenant mais je n'oublie pas le chemin des bords de Maine, du Baroque et surtout du New-Yorkais!! Ni celui de l'étang Saint-Nicolas pour les sportifs/ves ! Et bien sûr je vous attends au Mans dans quelques mois, la ville où tout a commencé pour la plupart d'entre nous... !

Aux membres du « flush comity » :

Adeline, Alexandra, Carole, Elodie, Marianna, Sylvaine. C'est toujours un bonheur de vous retrouver, toujours le même enthousiasme et la même complicité malgré l'éloignement ! J'espère que nos week-ends flush perdureront encore de longues années. Vous êtes top !

Aux basketteuses de Cesson :

Nos rendez-vous hebdomadaires sur le terrain (et en dehors...!!) ont été indispensables pour m'aider à tenir toutes ces longues années... Merci de toujours penser à moi même si je suis loin de vous, je sais toujours que je vais passer un excellent moment lorsque je vous retrouve ! Que la force soit avec vous pour les saisons à venir ! Moi je vais rejoindre une ville de basket... je vous attends pour les grands matchs !

A tous ceux qui ont partagé mon externat, en particulier Nicolas, Jean-Maxime, Violaine. Finalement on se souvient plus des soirées et des week-ends au Gouray que des longues heures de travail !! Et bien sûr à ma grande Marie, ma partenaire de D4, et des colos AJD !!

Aux bonnes rencontres faites le temps d'un semestre, et que je retrouve toujours avec plaisir autour d'un verre ! Alice M., Lucile, Gaëlle, Marie, Gwladys, Jean-Baptiste, Olivier, Mathilde, Nathalie, Anne-Sophie.

A tous les internes de pédiatrie d'Angers qui ont croisé ma route. Je compte sur vous pour que la bonne ambiance qui règne entre nous tous persiste pour les années à venir !

Merci à tout le personnel médical, paramédical, et administratif que j'ai pu rencontrer au cours de mon cursus, je garde un excellent souvenir de l'ensemble de mon parcours. Merci au Dr Le Manach' et à toute l'équipe du service de Réanimation Néonatale du CH Le Mans de me faire confiance pour la suite.

Et enfin à Baptiste, mon co-interne préféré!!

La vie est parfois si injuste... On vit tous les jours au contact des malades, et puis ça tombe sur quelqu'un qu'on aime... et rien n'est plus pareil. Nous qui devons habituellement être si forts, on se sent si démuni. Tu as tout mon soutien, mais ça me semble si peu. Ces 6 mois passés avec toi ont vraiment été les plus joyeux de tout mon internat : tellement de fous rires, de blagues, de temps passé à bavarder ou refaire le monde, et bien sûr à faire la fête !! Une entente parfaite! Merci Baptiste, être ton binôme c'était juste génial !

LISTE DES ABREVIATIONS

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

SA : semaines d'aménorrhées

NIH : National institut of health

HIV : Hémorragie intra-ventriculaire

ECUN : entéropathie ulcéronécrosante

LPV : leucomalacie périventriculaire

ACOG : American College of Obstetric and Gynecology

RCOG : Royal College of Obstetric and Gynecology

CNGOF : Collège National de Gynécologie et Obstétrique Français

RCIU : retard de croissance intra-utérin

PGA : petit pour l'âge gestationnel

IUGR : Intrauterine Growth Retardation

SGA : Small for Gestational Age

OR : Odd-Ratio

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

ROP : Rétinopathie Optique du Prématuré

DBP : Dysplasie Bronchopulmonaire

QI : Quotient Intellectuel

PCA : Persistance du canal artériel

CST : corticosteroid

NEC: Necrotizing Enterocolitis

IVH: Intraventricular Hemorrhage

PVL: Periventricular Leukomalacia

RDS : Respiratory Distress Syndrom

CNIL: Comité National de l'Informatique et des Libertés

KABC: Kaufman Assessment Battery for Children

MPC: Mental Processing Composite

IQ: Intellectual Quotient

ASQ: Ages and Stages Questionnaire

SD: Standard Deviation

aOR: adjusted Odd-ratio

PLAN

I/ INTRODUCTION

A/ LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE

B/ LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN

C/ CORTICOTHERAPIE ANTENATALE ET RETARD DE CROISSANCE

II/ ARTICLE

III/ CONCLUSION

IV/ BIBLIOGRAPHIE

V/ LISTE DES FIGURES

VI/ LISTE DES TABLEAUX

VII/ TABLE DES MATIERES

I/ INTRODUCTION

I.1/ LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE

I.1.1 / HISTORIQUE

Les effets bénéfiques de la corticothérapie anténatale dans la prévention des complications néonatales de la prématurité ont été découverts de manière fortuite par un obstétricien, le Dr Liggins dans les années 1960. L'objectif initial de son travail était de mettre en évidence les facteurs biologiques responsables du déclenchement de la mise en travail spontané. Il pensait en particulier que les hormones stéroïdiennes endogènes jouaient un rôle. Au cours de ses travaux il a remarqué que des agneaux exposés aux corticoïdes présentaient une maturation pulmonaire avancée, qu'ils étaient viables à un âge plus précoce et qu'ils présentaient moins de Maladie des Membranes Hyalines (MMH). Il s'est alors associé à un pédiatre, le Dr Howie, afin de réaliser un essai thérapeutique randomisé, dont les résultats ont été publiés en 1972(1). Pendant 22 mois ils ont inclus toutes les femmes admises pour mise en travail entre 24 et 36 semaines d'aménorrhées (SA), ainsi que les femmes dont l'accouchement était programmé avant 37SA pour des raisons obstétricales. Les résultats ont montré qu'un traitement comprenant deux injections maternelles de bétaméthasone espacées de 24 heures permettait de réduire le taux de MMH de 25.8 à 9% ($p=0.03$), l'effet étant majoré chez les moins de 32SA (de 69.6% à 11.8%).

Dans les années qui ont suivies, plusieurs autres essais (2) ont confirmé ces résultats, et ont aussi montré une diminution du taux de mortalité néonatale de 11.6 à 6% chez les nouveau-nés ayant bénéficié d'une corticothérapie anténatale (3). Pourtant, pendant longtemps, les praticiens sont restés réticents à employer ce traitement, craignant des effets secondaires à distance. Dans les années 1980 on estimait à seulement 20% le nombre de femmes qui recevaient une cure de corticoïdes (4), et les pratiques étaient très variables selon les pays et les centres hospitaliers (5). Dans une méta-analyse reprenant tous les essais réalisés entre 1972 et 1994, Crowley conclut à l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans la prévention de la MMH, de la mortalité néonatale et aussi de la morbidité néonatale (6). En 1994, le National Institut of Health (NIH) rédige une conférence de consensus qui recommande de réaliser une cure de corticothérapie anténatale chez toutes les femmes présentant un risque d'accouchement prématuré entre 24 et 34 SA. Le traitement consiste en 2 injections de 12 mg de bétaméthasone réalisées à 24 heures d'intervalle, ou en 4 injections de

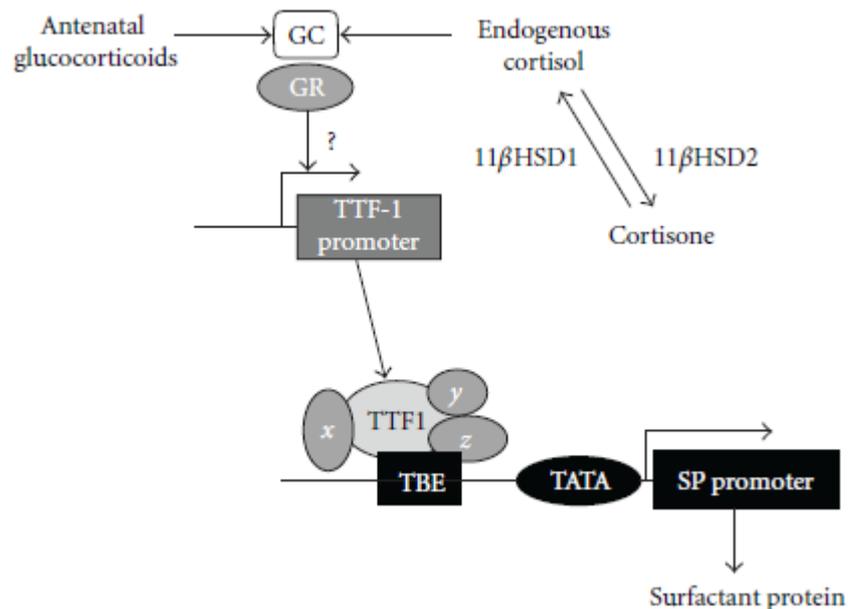
6 mg de dexaméthasone réalisées à 12 heures d'intervalle. Le bénéfice maximal est attendu entre 1 et 7 jours après la cure (7). Cette publication a permis de lever l'appréhension des médecins puisque par la suite 70 à 90% des patientes relevant d'une indication ont bénéficié d'une cure de corticothérapie anténatale(8).

Plus récemment, une revue de la littérature de la Cochrane Collaboration incluant 21 études, soit 3885 patientes et 4269 nouveau-nés, a confirmé l'efficacité de ce traitement sur la mortalité et la morbidité néonatale : diminution du taux de décès néonatal (RR=0.69, IC 0.58-0.81), de MMH (RR=0.66, IC 0.59-0.73), d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) (RR=0.54, IC 0.43-0.69), d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) (RR=0.46, IC 0.29-0.74), de sepsis (RR=0.56, IC 0.38-0.85), et diminution du recours à une aide ventilatoire (RR=0.69, IC 0.53-0.9) et du taux d'hospitalisation en soins intensifs (RR=0.8, IC 0.65-0.99). Un effet bénéfique à long-terme est également mis en évidence : diminution du nombre d'anomalies neuro-développementales (RR=0.49, IC 0.24-1.00), diminution du taux d'infirmité motrice cérébrale (RR=0.6 IC0.34-1.03). Plus de vingt ans après la conférence de consensus de la NIH, les recommandations sur les indications et le schéma d'administration restent donc inchangées. Les auteurs de cette dernière revue jugent même le niveau de preuve suffisamment élevé pour qu'il n'y ait plus besoin de réaliser des essais thérapeutiques contrôlés versus placebo étudiant l'efficacité de ce traitement (9).

I.1.2/ PHYSIOPATHOLOGIE

Parallèlement aux études réalisées pour prouver l'efficacité clinique des corticoïdes, d'autres travaux ont tenté d'expliquer le mode d'action de ce traitement. Ainsi grâce à des modèles animaux, on a remarqué que la concentration sanguine de corticostéroïdes augmente en fin de gestation, simultanément à la phase active de maturation pulmonaire. D'autre part, si la fonction hormonale est bloquée, le développement pulmonaire est retardé. Ceci montre le rôle essentiel joué par les corticoïdes endogènes dans la maturation pulmonaire du fœtus. Les corticoïdes exogènes agissent en accélérant l'effet des corticoïdes endogènes. En effet, leur action se situe à deux niveaux. Premièrement, ils activent les pneumocytes de type II, ce qui a pour conséquence d'augmenter la production de surfactant. Deuxièmement, ils stimulent le développement architectural du poumon : augmentation du volume alvéolaire, amincissement des parois alvéolaires, et favorisation des contacts avec les vaisseaux sanguins. De plus, les

corticoïdes exogènes induisent une meilleure réponse au traitement par surfactant, administré en période post-natale. (10) (11)



Représentation schématique du mécanisme d'action des corticoïdes endogènes et des glucocorticoïdes anténataux au niveau pulmonaire : augmentation de l'expression du gène et de la synthèse des protéines du surfactant. GC : glucocorticoïdes ; GR : GC Receptor ; TTF-1 : facteur de transcription de la thyroïde 1 ; TBE : TTF-1 binding element ; x, y, z : cofacteurs de différents gènes des protéines de surfactant. (réf)

I.1.3/ EVOLUTION DES PRATIQUES

La corticothérapie anténatale est utilisée couramment depuis le milieu des années 90, et son efficacité n'est aujourd'hui plus remise en cause. Cependant elle est restée au cœur des préoccupations des obstétriciens et des pédiatres, qui au fil des années ont cherché à optimiser au maximum son efficacité.

L'évolution majeure dans l'emploi de ce traitement a été la répétition des cures chez les femmes dont la grossesse se poursuit au-delà de sept jours après la cure initiale de corticoïdes. En effet, dans la conférence de consensus de 1994, la NIH estimait l'efficacité du traitement maximale entre un et sept jours après l'injection. Les médecins se sont donc questionnés sur la conduite à tenir en cas de poursuite de la grossesse avec un risque persistant d'accouchement prématuré. Afin de limiter le risque de perte d'efficacité du traitement en raison du délai entre les injections et la naissance de l'enfant, l'idée a été de répéter les cures de corticoïdes régulièrement jusqu'à l'accouchement. Cette pratique s'est rapidement répandue, sans support scientifique réel. Les premières études s'intéressant à l'efficacité de

cette stratégie n'ont pas montré de différence significative en terme de morbi-mortalité entre des enfants ayant bénéficié de plusieurs cures et ceux ayant bénéficié d'une seule cure (12) (13) (14). En 2000, la NIH conclut à une insuffisance de données et ne recommande donc pas la répétition des cures en pratique courante (15). Par la suite, d'autres résultats ont contredit les premières études, en montrant que la répétition des cures permettait de diminuer de manière significative le risque de MMH (16) (17) (18). Malgré ces résultats, cette stratégie reste controversée puisque des effets indésirables sur la croissance ont été mis en évidence : poids de naissance et périmètre crânien inférieur chez les enfants ayant bénéficié de plusieurs cures (19) (20). De plus, les effets sur le développement neurologique à moyen terme sont débattus : si certaines études ne retrouvent pas d'effets délétères (21) (22), d'autres ont montré une augmentation du risque de leucomalacie péri-ventriculaire (LPV) et d'anomalies du développement à 2 ans (23). Des études sur les effets à long terme restent nécessaires.

Devant ces interrogations persistantes quant à l'efficacité et la tolérance de multiples cures, certaines équipes ont proposé un compromis entre faire une cure (avec le risque que l'efficacité soit diminuée par un délai trop long entre l'injection et l'accouchement) et faire plusieurs cures (au risque d'effets délétères sans être réellement certains d'augmenter l'efficacité) : réaliser une cure unique « de secours » si la femme n'a pas accouché dans les 7 à 14 jours suivants la première cure (24) (25). Les dernières études sur cette conduite à tenir ont montré une efficacité et l'absence d'effet indésirable à la naissance notamment en terme de poids de naissance (26).

Pour l'instant il n'existe pas de consensus international, et les recommandations varient selon les pays. Ainsi l'American College of Obstetric and Gynecology (ACOG) recommande une cure unique de corticoïdes pour les femmes à risque d'accouchement prématuré dans les sept jours à venir entre 24 et 34 semaines d'aménorrhées (SA). Une cure « de secours » peut être envisagée si la première cure date de plus de deux semaines, si le terme est en dessous de 32 SA et 6 jours, et si la patiente est à fort risque d'accoucher dans la semaine suivante (27). Le Royal College of obstetric and gynecology (RCOG) recommande une cure unique entre 24 et 34 SA plus 6 jours, ainsi que pour les patientes pour lesquelles une césarienne est programmée avant 38 SA et 6 jours. Une cure « de secours » est recommandée seulement si la première cure a été réalisée à un terme inférieur à 26SA (28). En France, le Collège National de Gynécologie Obstétrique (CNGOF) recommande une seule cure pour les femmes entre 24 et 34 SA. Une nouvelle cure peut être prescrite si la menace d'accouchement s'intensifie et

que la première cure date de plus de sept jours. Cependant cette deuxième cure n'est pas recommandée de façon systématique (29).

I.1.4/ QUESTIONS ACTUELLES

Aujourd'hui, même si son efficacité n'est plus à prouver, la corticothérapie anténatale soulève encore des questions et reste un sujet de recherche important (30) (31).

Une des principales interrogations concerne le schéma thérapeutique. Actuellement deux schémas thérapeutiques sont recommandés : 2 injections de 12mg de betaméthasone à 24 heures d'intervalle ou 4 injections de 6mg de dexaméthasone à 6 heures d'intervalle. Ces deux schémas ont été proposés arbitrairement lors des premiers essais, et ont par la suite été poursuivis étant donné leur efficacité. Aucune recommandation n'a pu être éditée concernant l'utilisation préférentielle de l'un ou l'autre de ces schémas. En effet les différents essais comparatifs réalisés jusqu'à présent ne permettent pas de plaider en faveur de l'un ou l'autre, tant les résultats en terme d'efficacité et de tolérance diffèrent entre les études (32) (33) (34). Les prochains essais thérapeutiques devront essayer de répondre aux questions suivantes : quelle molécule utiliser ? A quelle dose ? Combien de temps est-ce efficace? Faut-il répéter les cures, et si oui à quelle périodicité ?

Enfin, le deuxième axe de recherche concerne l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie anténatale dans le cadre de grossesses pathologiques : diabète gestationnel, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin (RCIU), rupture prématurée des membranes (RPM), obésité maternelle. En effet ces sous populations ont été exclues des premiers essais, et on peut se demander si les effets de la corticothérapie anténatale sont les mêmes que pour des grossesses de déroulement normal. De même, on peut se poser la question d'élargir les indications au moins de 24 SA et au plus de 34SA.

La corticothérapie anténatale a donc été une avancée primordiale dans la prise en charge de la prématurité. Elle a permis une réduction importante de la morbidité néonatale, et son efficacité n'est plus à prouver. Après plus de 30 ans d'utilisation, il reste cependant des points à éclaircir afin d'optimiser au mieux son utilisation.

I.2/ LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une pathologie fréquente en médecine périnatale. Il peut avoir des répercussions sur l'état de santé du futur enfant, de la période foetale jusqu'à la vie adulte. C'est pourquoi la surveillance de la croissance foetale est un enjeu important de la prise en charge anténatale.

I.2.1/ DEFINITION

Il n'existe pas de définition consensuelle et internationale du RCIU et différentes terminologies sont employées dans la littérature pour parler de ce thème. En France, on retrouve 3 expressions : « hypotrophie », « RCIU » et « petit pour l'âge gestationnel » (PAG). Dans la littérature anglo-saxonne, il n'existe pas d'équivalent au terme « hypotrophie », et les deux expressions utilisées sont « intrauterine growth retardation » (IUGR) et « small for gestational age » (SGA). Normalement, les termes RCIU et PAG correspondent à deux concepts différents, mais en pratique il existe une confusion dans la littérature (35).

La notion de RCIU suggère qu'il existe une altération du potentiel de croissance, résultant d'un mécanisme pathologique. Chez ces fœtus, il existe un infléchissement voire une cassure de la croissance foetale, parfois associée à une altération du bien-être foetal (anomalies des dopplers ombilicaux, oligoamnios). Ce terme implique la notion de dynamique de croissance, et donc la répétition des mesures biométriques pendant la grossesse : le périmètre abdominal, le diamètre bipariétal, le périmètre crânien et la longueur fémorale. A partir de ces mesures, les échographistes peuvent évaluer une estimation du poids foetal. On parle de RCIU lorsque, dans ce contexte, l'estimation du poids foetal est inférieure à un certain seuil, en général le 10^{ème} percentile.

Le terme de PAG désigne les nouveau-nés dont le poids de naissance est inférieur à un certain seuil pour l'âge gestationnel, généralement le dixième percentile. Il ne tient pas compte de la dynamique de la croissance. Les enfants regroupés sous ce terme peuvent donc être soit constitutionnellement petits, sans que cela n'ait de valeur pathologique, soit présenter un authentique retard de croissance.

Enfin le terme « hypotrophie » est employé en France de manière hétérogène pour parler de l'une ou l'autre de ces 2 situations. Il n'existe pas d'équivalent dans la littérature anglo-saxonne.

En pratique, tous les auteurs ne font pas la distinction entre ces deux entités cliniques, et le terme RCIU est souvent utilisé par abus de langage pour désigner les fœtus ou les nouveau-nés dont le poids est inférieur au dixième percentile, sans se soucier de l'origine de ce faible poids. Pourtant ces deux concepts désignent des populations différentes, avec des conséquences différentes en terme morbi-mortalité néonatale et à long terme (36).

Distinguer les fœtus présentant une altération de leur potentiel de croissance, et ceux étant constitutionnellement petit est donc un enjeu important pour la suite de leur prise en charge. Récemment, une équipe irlandaise a réalisé une étude prospective sur une large cohorte (plus de 1100 femmes) dans le but de définir le retard de croissance en fonction des risques encourus par le fœtus (37). Pour cela ils ont cherché à mettre en évidence des éléments de surveillance échographiques obstétricaux qui pourraient prédire le risque de complications périnatales et néonatales. Seules l'existence d'une estimation de poids fœtal au-dessous du troisième percentile, ou l'existence d'anomalies au doppler ombilical, quelles que soient les valeurs biométriques, sont responsables d'une augmentation significative de la morbidité néonatale. Le risque d'être hospitalisé en soins intensifs à la naissance est majoré dans ces deux cas, mais également en cas de périmètre abdominal inférieur au 3^{ème} et au 5^{ème} percentile. Tous les enfants décédés avaient un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile, mais le faible nombre de décès ne permet pas de conclure de façon significative. En conclusion les auteurs proposent de réfléchir à une définition consensuelle du retard de croissance, dont le but sera de détecter les enfants à risque de complication du fait de leur petit poids.

I.2.2/ EPIDEMIOLOGIE

I.2.2.a/ Fréquence

En France, l'enquête de santé périnatale a mis en évidence un taux de nouveau-nés PAG (poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile) de 8.9% en 2010. Ce taux a diminué depuis la dernière enquête de 2003 (11.1%), alors qu'il était en augmentation depuis le milieu des années 90 (9.5% en 1995 et 9.8% en 1998) (38).

L'estimation de la fréquence des enfants présentant un RCIU, au sens de restriction du potentiel de croissance, est plus difficile compte tenu de la confusion dans la terminologie employée. Une étude française cherchant à différencier RCIU et PAG, estime à 7.6% le taux de RCIU (en tenant compte à la fois du poids et de la taille) entre 1999 et 2001 (39).

1.2.2.b/ Facteurs de risques

La prise en charge optimale du retard de croissance commence dès la conception, voire avant, par le dépistage des grossesses à risque. En effet, plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence. On peut les classer en trois catégories : les facteurs socio-démographiques, les antécédents médicaux maternels et les facteurs environnementaux (36) (40).

i/ les facteurs socio-démographiques :

On retrouve :

- L'âge maternel : les femmes âgées de plus de 35 ans présentent un risque accru, qui augmente encore passé 40 ans (41). Le jeune âge n'a lui aucune influence sur le risque de retard de croissance (42).
- L'origine ethnique et l'altitude : il existe des variations du poids de naissance moyen entre pays. C'est au Guatemala et chez les pygmés de la forêt équatoriale que le poids de naissance moyen est le plus faible. Les biométries fœtales sont également plus faibles dans les populations vivant en altitude par rapport à celles situées au niveau de la mer (43).
- Le niveau socio-économique : les classes sociales défavorisées ont un risque accru de retard de croissance (OR=2.91, IC 95%=2.14-7.51) (44).
- La procréation médicalement assistée (45) (46).

ii/ les antécédents médicaux maternels :

Certaines pathologies maternelles augmentent le risque de retard de croissance intra-utérin lors des grossesses :

- Un antécédent de retard de croissance lors d'une précédente grossesse

- Un indice de masse corporelle maternelle inférieur à 20(47). Par contre, l'obésité n'a pas d'influence sur le risque de RCIU (48).
- Le diabète : l'incidence du retard de croissance est de 20% chez les patientes présentant une atteinte microvasculaire, ou un mauvais équilibre glycémique (49)
- L'hypertension artérielle : le risque augmente de 8 à 15% pour une hypertension modérée, et jusqu'à 40% pour une HTA sévère (>180/110) (50)
- Les maladies rénales chroniques : dans une cohorte de patientes présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, 37% d'enfants étaient PAG (51)
- Les maladies inflammatoires du tube digestif
- Les connectivites surtout si elles sont dans une phase active (52)
- Les thrombophilies, notamment le syndrome des anticorps antiphospholipides (53)

iii/ les facteurs environnementaux

Ils sont principalement représentés par la prise de toxiques : le tabac, l'alcool, la caféine, les opiacés, le cannabis. On trouve également certains médicaments comme les bêtabloquants.

- Le tabac : il existe une réduction du poids de naissance de l'ordre de 150 à 330 grammes environ chez les nouveau-nés de mère fumeuse. Le périmètre crânien et la taille sont également plus petits. L'effet est majoré chez les femmes ayant une consommation de plus de 10 cigarettes par jour (54).
- L'alcool : même une consommation quotidienne modérée augmente le risque de RCIU. Ce risque se majore pour des consommations plus importantes (OR=1.1, IC95%=1-1.13 pour une consommation de moins d'un verre par jour, OR=1.62, IC95%=1.26-2.09 pour une consommation de 1 à 2 verres par jour, OR=1.96, IC95%=1.16-3.31 pour une consommation de plus de 3 verres par jour) (55)
- La caféine : la consommation de 100 mg de caféine par jour réduit le poids de naissance de 28 grammes dans une cohorte canadienne. Une

consommation supérieure à 600 mg par jour aurait le même effet que fumer 10 cigarettes par jour. (56)

- Les opiacés : il existe une augmentation du taux de nouveau-nés PAG chez les femmes ayant consommé de la drogue et notamment de la cocaïne pendant leur grossesse. (57) (58)
- Le cannabis (59)

I.2.3/ PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

Détecter précocement pendant la grossesse le retard de croissance est l'un des enjeux majeur de la surveillance obstétricale, afin de permettre une prise en charge anténatale, périnatale et néonatale adaptée permettant de limiter les risques de morbidité.

Il n'existe pas de consensus international sur la prise en charge obstétricale de ces grossesses, cependant il n'existe pas de différence majeure entre les recommandations éditées par les collèges nationaux(60) (61). Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) est actuellement en train d'éditer de nouvelles recommandations.

Le premier élément est de poser le diagnostic le plus rapidement possible. Cliniquement, la palpation abdominale et la mesure de la hauteur utérine peuvent faire suspecter un problème de croissance. L'élément primordial pour asseoir le diagnostic est l'échographie obstétricale avec les mesures biométriques. Celles-ci permettent de donner une estimation du poids fœtal. Un retard de croissance doit être suspecté si l'estimation du poids fœtal ou le périmètre abdominal est au-dessous du 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel. La répétition des mesures au bout de trois semaines minimum permet d'affirmer le diagnostic de RCIU en mettant en évidence une diminution de la croissance fœtale.

Une fois le diagnostic posé, un bilan étiologique doit être réalisé. Celui-ci comprend la recherche d'une infection (dosage des sérologies virales maternelles), et la réalisation d'un caryotype en cas d'anomalies associées, de retard sévère ou précoce.

La surveillance de la grossesse se fait de manière rapprochée. Elle comprend la répétition des échographies, dans le but d'évaluer la croissance, la quantité de liquide amniotique et le bien-être fœtal. La surveillance du doppler ombilical est un élément primordial, et doit se faire à intervalle régulier. Elle doit s'attacher à rechercher une absence ou une inversion du flux

diastolique dans l'artère ombilicale, élément de mauvais pronostic (augmentation de la mortalité périnatale).

En cas de risque d'accouchement prématuré, une cure de corticothérapie anténatale doit être réalisée. Il n'y a pas de moment idéal pour déclencher l'accouchement. Cette décision doit être prise en tenant compte de la vitesse de croissance fœtale, de la sévérité du retard, du bien être fœtal, mais aussi de la santé maternelle. Le mode d'accouchement doit être choisi en fonction de l'ensemble des éléments obstétricaux, le RCIU n'étant pas à lui seul une indication à la césarienne.

I.2.4/ COMPLICATIONS NEONATALES

Comme nous l'avons vu, la surveillance de la croissance fœtale est un élément primordial dans la surveillance de la grossesse. Dépister le plus précocement possible le RCIU est important puisque, au-delà des conséquences sur la croissance du fœtus, il existe des conséquences non négligeables sur la morbidité néonatale, et ce quel que soit le terme de naissance. Une surveillance accrue en période post-natale est donc nécessaire.

I.2.4.a/ Mortalité néonatale

Il est clairement établi que la mortalité néonatale est significativement plus élevée chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est inférieur au dixième percentile, comparé à ceux dont le poids de naissance est adapté au terme. Ainsi dans la cohorte française EPIPAGE 1, la mortalité néonatale est augmentée de manière significative ($p < 0.01$) chez les enfants prématurés PAG, qu'ils soient nés entre 24 et 28 SA (OR=5.07 CI=2.72-9.46) ou entre 29 et 32 SA (OR=2.79 CI=1.5-5.2) (62). On retrouve ce résultat dans une large cohorte américaine d'enfants nés entre 25 et 42 SA (18 085 052 enfants inclus) (63). Dans cette cohorte, le taux de mortalité néonatale est significativement plus élevé chez les enfants dont le poids de naissance est inférieur au 10^{ème} percentile, que l'enfant soit prématuré ou non. Ce taux augmente cependant de façon plus ou moins importante selon l'âge gestationnel (OR=3.06 à 26SA, OR=1.14 à 41SA) et selon la sévérité du retard de croissance (à 26 SA, OR=3.06 chez poids de naissance inférieurs au 10^{ème} percentile, OR=4.19 chez les poids de naissance inférieurs au 5^{ème} percentile, OR=5.11 chez les poids de naissance inférieurs au 3^{ème} percentile).

I.2.4.b/ Morbidité néonatale

La plupart des nouveau-nés RCIU naissent prématurément et sont donc confrontés à la survenue des complications liées à la prématurité : MMH, HIV, ECUN, sepsis sévère, LPV, rétinopathie optique du prématuré (ROP), dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Il est difficile de savoir si le RCIU constitue en lui-même un facteur de risque de survenue de ces complications, les avis étant divergents dans la littérature. Ainsi, en 1995 une étude prospective analysant le devenir néonatal de 4 183 nouveau-nés (dont 1 012 PAG) n'a pas mis en évidence de différence significative concernant les risques de sepsis néonatal et de MMH entre des nouveau-nés PAG et des nouveau-nés eutrophes (64). Plus récemment, une étude de cohorte prospective multicentrique incluant 9 756 nouveau-nés dont 1 915 PAG, retrouve une augmentation du risque de ROP (OR=2.07, IC 1.54-2.78), de DBP (OR=2.52 IC 2.03-3.12), d'ECUN (OR=1.32, IC 1.04-1.68) chez ceux dont le poids de naissance est compris entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile. L'ensemble de ces risques est majoré si le poids de naissance est inférieur au 3^{ème} percentile (65).

I.2.5/ DEVENIR NEUROLOGIQUE A MOYEN TERME

L'une des principales inquiétudes concernant les enfants PAG concerne leur développement neurologique. Les études de cohorte réalisées tendent toutes à montrer une altération du développement psychomoteur chez ces enfants. Ces anomalies du développement psychomoteur semblent toutefois relativement modérées. Il s'agit surtout de troubles de l'attention et du comportement, d'hyperactivité, de difficultés scolaires (62) (66). L'analyse plus précise du quotient intellectuel (QI) de ces enfants met en évidence des difficultés limitées à certains types de compétences (QI performance, QI verbal, QI moteur), mais le quotient intellectuel global ne diffère pas de façon significative par rapport à celui des enfants nés eutrophes (67) (68). La prématurité n'explique pas à elle seule ces anomalies puisqu'il existe également une altération du développement neurologique chez les enfants à terme, présentant un faible poids de naissance (69). Par ailleurs, dans la cohorte française EPIPAGE 1, un âge gestationnel plus faible n'est pas responsable de difficultés neurologiques plus importantes(62).

Sur le plan moteur, le fait d'être PAG ne constitue pas un facteur de risque d'infirmité motrice cérébrale à l'âge de 5 ans (OR=0.58, IC 95%=0.29-1.16), dans la cohorte EPIPAGE 1 (70).

En 2013, une étude australienne a comparé le devenir neurologique de 219 enfants nés RCIU et de 299 enfants nés PAG. Les résultats montrent que les anomalies du développement neurologique sont plus fréquentes et d'intensité plus sévères chez les enfants RCIU : 24.6% des enfants RCIU présentent une anomalie neurologique à l'âge de 2 ans, contre seulement 5.58% des enfants PAG (OR=5.58, IC à 95% = 2.8-11.1), et 4.11% ont une anomalie sévère contre 0% des enfants PAG (OR=19.9, IC à 95%= 1.1-357). (71)

D'où l'importance comme nous l'avons évoqué précédemment de faire la distinction entre les enfants PAG et les enfants présentant un RCIU.

I.2.6/ DEVENIR A L'AGE ADULTE

La plupart des études se sont concentrées sur les effets à court et moyen terme du retard de croissance, et la littérature est moins profuse sur le devenir de ces enfants à l'âge adulte. Cependant il a été mis en évidence des conséquences à long terme notamment au niveau cardiovasculaire : augmentation du risque de décès par infarctus du myocarde (72), de syndrome métabolique (73). Concernant le développement neuropsychologique, les altérations mises en évidence dans l'enfance semblent se poursuivre à l'âge adulte : augmentation du risque d'être en école spécialisée dans une cohorte de garçons en fin d'adolescence (74), résultats des tests de performance intellectuelle plus bas dans une cohorte de jeunes adultes suédois évalués au service militaire (75). Cependant, cela n'a pas d'influence sur la vie sociale de ces anciens enfants PAG, qui présentent un taux d'emploi, un statut marital, et une satisfaction sur leur qualité de vie similaires aux personnes nées eutrophes (76) (77).

I.3/ CORTICOTHERAPIE ANTENATALE ET RETARD DE CROISSANCE

I.3.1/ PHYSIOPATHOLOGIE

Le questionnement concernant le bien-fondé de l'administration anténatale de corticoïdes chez les fœtus présentant un RCIU est basé sur des constatations provenant d'études variées, à la fois sur des modèles animaux et chez l'humain. L'injection de corticostéroïdes entraîne une importante demande métabolique et physiologique transitoire, et l'on peut se demander si les fœtus RCIU ont les capacités d'y répondre.

I.3.1.a/ Un débat : une maturation pulmonaire accélérée ?

Pendant longtemps, il a été considéré que l'existence de taux de corticoïdes endogènes plus élevés chez les fœtus RCIU accéléreraient leur maturation pulmonaire (78). Pourtant déjà en 1995, dans une étude de cohorte prospective unicentrique, Tyson et al montraient un taux plus élevé de MMH chez les RCIU, en comparaison à un groupe contrôle apparié selon l'âge gestationnel (79). Ces résultats n'étaient donc pas en faveur d'une accélération de la maturation pulmonaire chez ces enfants. Depuis, cette question reste toujours controversée (80). Ainsi, en 2007 Torrance et al ont étudié les paramètres biochimiques de la maturation pulmonaire (rapport lecithine/sphingomyéline) et retrouvaient une accélération de la maturation pulmonaire chez les fœtus RCIU avec insuffisance placentaire (81). Au contraire, dans une étude animale, Sutherland confirmait l'existence de taux plus élevés de cortisol chez des moutons RCIU par rapport à des moutons contrôles, sans mettre en évidence de différence significative dans la morphologie pulmonaire ni dans l'expression des protéines de surfactant (82).

I.3.1.b/ Mécanismes d'action des glucocorticoïdes : quelles différences en cas de retard de croissance intra-utérin ?

Chez les fœtus, le métabolisme des corticoïdes, qu'ils soient endogènes ou exogènes, est soumis à des mécanismes de régulation. Une des enzymes clés est la 11 bêta-hydroxylase², située en majeure partie au niveau placentaire. Son principal rôle est de réguler le passage transplacentaire des corticoïdes, permettant de protéger le fœtus d'une exposition excessive aux corticoïdes d'origine maternelle. Elle joue également un rôle au niveau tissulaire où elle régule l'affinité des tissus pour les corticoïdes. Le métabolisme des glucocorticoïdes est

également sous la dépendance de transporteurs actifs qui amènent les corticoïdes au niveau des différents tissus et régulent leur entrée et surtout leur sortie dans ces tissus et donc le temps d'exposition des différents organes aux corticoïdes. Les fœtus RCIU présentent des particularités qui ont des conséquences sur ces mécanismes de régulation (83). Au niveau placentaire il existe une diminution de l'expression de la 11-bêtahydroxylase, ce qui entraîne un passage plus important de corticoïdes endogènes dans la circulation fœtale. Les transporteurs actifs sont également présents en plus faible quantité, ce qui altère les capacités à faire sortir les corticoïdes des tissus. Tous ces phénomènes aboutissent à une augmentation du temps d'exposition, et à des concentrations plus élevées de corticoïdes. Ces modifications sont également présentes au niveau de la barrière hémato-méningée, aboutissant à une moins bonne protection du cerveau face aux glucocorticoïdes. Par ailleurs, l'injection elle-même de corticoïdes exogènes chez ces fœtus diminuerait également l'expression de la 11-betahydroxylase, majorant ce phénomène.

1.3.1c/ Les conséquences hémodynamiques

Ces différences physiopathologiques sont corroborées par des observations cliniques, à la fois chez l'homme et chez les animaux, qui mettent en évidence une réponse hémodynamique différente entre fœtus RCIU et fœtus non RCIU, après l'injection de corticostéroïdes.

Ces phénomènes ont été observés à plusieurs reprises dans des études chez le mouton. Miller et al ont montré que la réponse des fœtus sains consiste en une diminution du débit cardiaque, et une vasoconstriction accompagnée d'une diminution de débit cérébral total. A contrario, chez les fœtus RCIU, il existe une augmentation du débit cardiaque, résultant en une augmentation du débit sanguin dans tous les organes, notamment dans le cerveau où le débit est multiplié par deux (84).

1.3.1.d/ Les conséquences neurologiques

Devant ces constatations hémodynamiques, la principale interrogation concerne les conséquences que cela peut engendrer sur un organe tel que le cerveau. Chez des fœtus sains, on sait que l'injection maternelle de glucocorticoïdes entraîne une augmentation des résistances vasculaires cérébrales, responsable d'une diminution du débit sanguin cérébral et de la distribution d'oxygène (85). Chez les fœtus RCIU, la réponse hémodynamique cérébrale est différente : on assiste à une chute du débit sanguin dans l'artère carotide suivie très rapidement par une augmentation du débit qui finit par dépasser le débit sanguin initial. Ce

phénomène de rebond n'existe pas chez les fœtus sains. Ce phénomène de reperfusion est responsable de lésions cérébrales oxydatives mises en évidence à l'examen anatomopathologique (86). Des lésions dans les cellules neurogliales après l'injection de corticoïdes ont également été mises en évidence chez des souris RCIU (87). Ces constatations sont d'autant plus importantes que ces lésions sont produites sur un cerveau déjà plus à risques de lésions du fait du retard de croissance lui-même. En effet il existe une nette réduction de la croissance corticale et une diminution du nombre de cellules totales au niveau du cortex chez les fœtus RCIU comparés à des fœtus sains (88).

I.3.2/ ETAT DE LA QUESTION

Depuis quelque temps la corticothérapie anténatale chez les fœtus PAG est questionnée, puisqu'on peut se poser la question de son efficacité et de sa tolérance (89). Quelques études, rétrospectives pour la plupart, ont déjà cherché à évaluer le bénéfice de la corticothérapie anténatale dans des populations d'enfants PAG (Tableau I).

En 1995, dans une étude prospective observationnelle, Spinillo et al ont conclu à une diminution du risque de HIV de stade 3 et 4 chez les patients RCIU ayant bénéficié de la corticothérapie anténatale. Aucun effet n'a été mis en évidence en ce qui concerne le risque de détresse respiratoire néonatale (90).

En 1997, dans une étude de cohorte rétrospective incluant 234 enfants PAG dont la moitié a bénéficié d'une corticothérapie anténatale, Ley et al n'ont pas retrouvé d'efficacité de ce traitement en terme de mortalité néonatale, de MMH et de HIV/LPMV (91).

En 1999, Elimian et al n'ont pas retrouvé d'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale sur la mortalité et la morbidité (MMH, LPV, ECUN, sepsis sévère, PCA) néonatales chez les nouveau-nés RCIU, alors que le taux de toutes ces complications est significativement diminué chez les nouveau-nés eutrophes ayant été maturés (92).

En 2000, dans une étude sur une large cohorte d'enfants nés entre 25 et 30 SA, Bernstein et al ont retrouvé une diminution des taux de décès, de HIV, de MMH, chez les nouveau-nés ayant bénéficié d'une cure de corticothérapie anténatale, qu'ils soient eutrophes ou PAG (93).

TABEAU I : ANALYSE DE LA LITTERATURE

	TYPE D'ETUDE	NOMBRE DE PATIENTS		MORTALITE NEONATALE			MALADIE DES MEMBRANES HYALINES			HIV/LPV/ HEMORRAGIE INTRACRANIEUNE			ECUN			DEVENIR NEURODEVELOPEMANTAL		
		PAS DE CAN (n)	CAN (n)	PAS DE CAN	CAN	OR (IC 95%)	PAS DE CAN	CAN	OR (IC 95%)	PAS DE CAN	CAN	OR (IC95%)	PAS DE CAN	CAN	OR (IC95%)	PAS DE CAN	CAN	OR (IC95%)
RCIU																		
SCHAAP	Cas-contrôle Rétrospective	62	62	24%	15%	P=0.2	40%	37%	P=0.8	15%	13%	P=1.0				65%	82%	P=0.03
VAN STRALEN	Cohorte Rétrospective	34	54	12%	9%	1.3 (0.4-4.4)	50%	42%	1.2 (0.8-1.9)	3%	8%	0.4 (0.1-3.4)	6%	6%	1.0 (0.2-5.8)			
TORRANCE 2007	Cohorte Rétrospective	28	112	7%	13%	1.4 (0.3-6.9)	39%	42%	0.5 (0.2-1.6)									
TORRANCE 2009	Revue					1.44 (0.78-2.68)			1.10 (0.7-1.71)			1.0 (0.41-2.42)						
PGA																		
LEY	Cohorte Rétrospective	117	117			0.5 (0.2-1.3)			1.2 (0.6-2.3)			0.7 (0.3-1.8)						
SPINILLO	Cohorte Prospective	64	32				47%	31%	0.5 (0.2-1.3)	31%	7%	0.2 (0.04-0.8)						
ELIMIAN	Cohorte Rétrospective	157	63	7%	8%	P=0.78	24%	27%	P=0.67	15%	22%	P=0.17	1.9%	1.6%	P=0.99			
TORRANCE 2007	Cohorte Rétrospective	19	146	13%	10%	0.7 (0.2-2.3)	42%	44%	0.6 (0.2-1.5)									
BERNSTEIN	Cohorte Prospective	45.5%	54.5%			0.54 (0.48-0.62)			0.51 (0.44-0.58)			0.67 (0.61-0.73)			NS			
TORRANCE 2009	Revue					0.82 (0.44-1.67)			0.76 (0.52-1.11)			1.1 (0.58-2.07)						

CAN : corticothérapie anténatale, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, LPV : leucomalacie périventriculaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante, RCIU : retard de croissance intra-utérin, PGA : petit pour l'âge gestationnel

En 2001, Schaap et al se sont intéressés à l'influence de la corticothérapie anténatale sur la survie sans handicap à 2 ans et sur la croissance, chez des enfants ayant présenté un RCIU vasculaire (diagnostic fait sur les biométries fœtales et les dopplers ombilicaux), et dont l'accouchement a eu lieu par césarienne en raison d'une altération du bien-être fœtal. Ils ont montré que la corticothérapie anténatale chez ces enfants améliore le taux de survie sans handicap à 2 ans (OR=3.2, IC à 95%=1.1-11.2), mais altère leur croissance (taux d'enfants en âge scolaire avec un poids et une taille inférieurs au 10^{ème} percentile significativement plus élevé). Ils ont également étudié les effets sur la morbidité néonatale et n'ont montré aucune différence significative entre les enfants maturés et les non maturés (94).

En 2007, dans une étude de cohorte rétrospective incluant 140 enfants avec RCIU et 165 enfants PAG, Torrance et al n'ont pas montré d'efficacité de la corticothérapie anténatale sur le taux de mortalité néonatale et sur le taux de MMH (95).

En 2008, Van Stralen et al ont réalisé une étude rétrospective incluant 88 nouveau-nés RCIU de moins de 34 SA (diagnostic fait sur biométrie et altérations dopplers) et concluent à l'absence d'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale dans cette population : pas de différence significative entre les nouveau-nés ayant bénéficié d'une corticothérapie anténatale et ceux n'en ayant pas bénéficié en terme de morbidité (PCA, sepsis, ECUN, DBP, lésions cérébrales, MMH) et mortalité néonatale (96).

Enfin, en 2009, Torrance et al ont réalisé une méta-analyse reprenant les études précédentes. Ils ont évalué les critères suivants : MMH, lésions cérébrales, ECUN, décès néonatal. Ils concluent à l'absence d'efficacité de la corticothérapie anténatale chez les enfants PAG (RCIU et PAG) (97).

L'ensemble de ces éléments nous questionne sur la légitimité de la corticothérapie anténatale chez les fœtus PAG. En effet, la littérature ne semble pas en faveur d'une efficacité en terme de morbi-mortalité néonatale. D'autre part les mécanismes physiopathologiques suggèrent que ce traitement pourrait avoir des effets délétères notamment sur le plan neurologique, dans une population qui présente déjà un risque plus élevé de complications néonatales et à long terme. Cependant le seul travail ayant étudié le devenir de ces enfants à deux ans a retrouvé un effet bénéfique de la corticothérapie anténatale en terme de survie sans handicap, mais un effet négatif sur la croissance. Afin d'essayer d'avancer dans cette discussion, nous avons décidé de mener une étude prospective, à partir de deux larges cohortes d'enfants prématurés. L'objectif est d'étudier les effets de la corticothérapie anténatale chez les enfants prématurés

de moins de 32 SA et PAG, en terme de mortalité néonatale et de devenir neurologique à moyen terme.

II/ ARTICLE

INTRODUCTION

Since 1994, international guidelines for the management of pregnancies at risk for preterm delivery consider the use of antenatal CST as standard care for all fetuses between 24 and 34 weeks' gestation and at risk of preterm delivery (7). A recent meta-analysis published in 2010, 31 studies representing 4269 infants, supports the continued use of a single course of antenatal corticosteroids to accelerate foetal lung maturation in women at risk of preterm birth in term of neonatal benefits: reduction of neonatal death, respiratory distress syndrome, cerebroventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, infectious morbidity, need for respiratory support and neonatal intensive care unit admission (9).

Intra-uterine growth restriction (IUGR) is a frequent complication of pregnancy with a prevalence of 8% in the general population. It is defined as a restriction of the foetus growth during pregnancy, “a foetus that doesn't reach its growth potential” and can lead to a birth weight and/or size below the 10th percentile for a given gestational age in newborns, thus considered as “Small for Gestational Age” (SGA). IUGR represents a major public health problem, being one of the main causes of prematurity, perinatal mortality and morbidities (63)(65)(62)(69)(70)(67)(66) and long term effects with metabolic syndrome in adulthood (73).

Foetuses with IUGR benefit of antenatal corticosteroid administration like all fetuses, but recently the efficacy and also the safety of this treatment have been questioned (89)(83), above all knowing that these fetuses have been excluded in all initial large randomized trials. IUGR fetuses have an increased plasma cortisol level due to intra-utero stress which may enhance foetal lung maturation and surfactant production (98)(78). Thus additional exogenous corticosteroid injection may not have any beneficial effects. Moreover, some trials on animal models have proved that antenatal steroids on IUGR animals reduce foetal brain growth, alter foetal blood flow and cause brain damage (86). Placental and foetal cardiovascular functions could also be disrupted by such a treatment, 45% of IUGR fetuses with absent or reverse end-diastolic umbilical artery flow poorly tolerated steroids (99). IUGR fetuses are more sensitive to endogenous glucocorticoid (maternal, placenta and foetal) due to physiological adaptation which may result in an exacerbation of the potentially negative

neurological and cardiovascular side effects of exogenous antenatal corticoid administration (83).

For all these reasons, the effects of corticosteroids on IUGR fetuses have to be studied. Since now, the literature appears to be conflicting on the efficacy of antenatal corticosteroids treatment in this population, concerning neonatal mortality, morbidity and neurological development. But most of these studies are retrospective observational studies done on a small amount of patients.

The aim of this study is to evaluate the effect on neonatal mortality and neurodevelopment outcome of antenatal corticosteroid treatment on small for gestational age preterm infants, on a large preterm infant's cohort.

METHODS

DATA SOURCE

The studied population is constituted with part of two cohorts: the EPIPAGE 1 cohort (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) and the LIFT cohort (Loire Infant Follow-up Team).

The EPIPAGE 1 cohort is a prospective population-based cohort including all birth occurring from 22 to 32 completed weeks of gestation, in all maternity wards of nine French regions (representing one third of all birth in France), between the first of January 1997 and the 31 December 1997. Data were extracted from obstetric and neonatal medical records.

The LIFT cohort is the result of a French regional follow-up network. Infants enrolled in this cohort are infants born in the Pays de la Loire region before 33 weeks of gestation, between 1 January 2003 and 30 June 2008. Clinical and biochemical initial data were prospectively collected. Only a part of this cohort, infants who were born in the hospital of Nantes, has been enrolled. Infants born in other centers could not be enrolled because of lack on mortality data.

For those two cohorts, we included all infants born between 24 and 32 weeks of gestation, and whose status regarding birth-weight and maternal antenatal corticosteroid administration were known. For the EPIPAGE cohort, among the 2 969 alive's birth we included 2 858 infants. For the LIFT cohort, among the 1 666 alive's birth we included 1 664 infants (figure 1).

Each cohort was registered to the French CNIL (Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés). For EPIPAGE cohort, parents were told about the study and given written information in the maternity or neonatal unit, and verbal consent was provided to the medical team in charge of the study at recruitment. For LIFT cohort, parents provided written informed consent, which was obtained before inclusion in the LIFT cohort and before using the data.

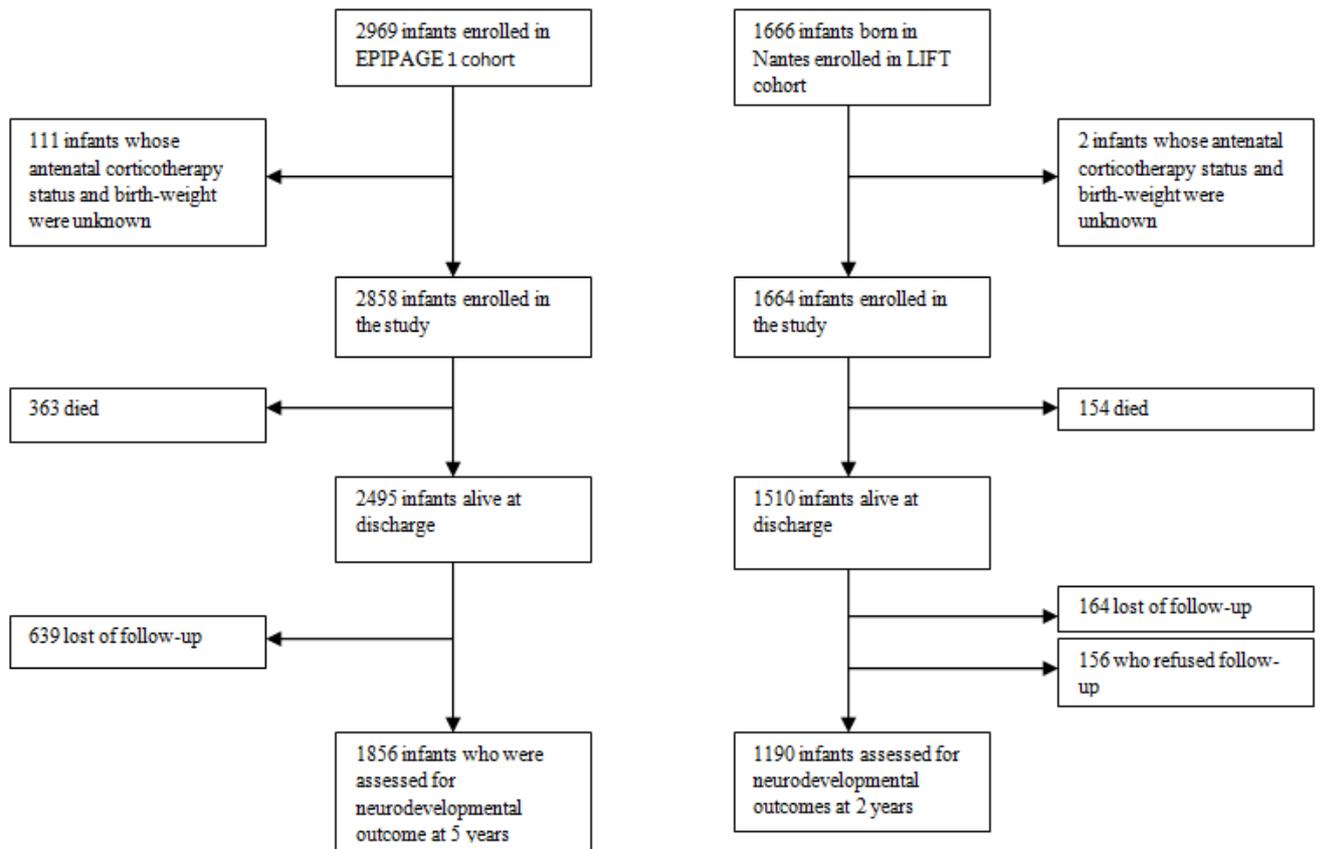


Figure 1: Flow Charts

SMALL FOR GESTATIONAL AGE ASSESSMENT

To assess small for gestational age status, we calculated Z-score for birth-weight by using LMS method (100). We used Olsen's preterm infants growth curves to determine two groups of infants : infants with Z-Score for birth-weight under -1.5 Standard Deviation (SD), who were considered as SGA, and infants with Z-score for birth-weight upper -1.5 SD (101).

NEONATAL MORTALITY ASSESSMENT

Neonatal mortality was defined as death before discharge.

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES ASSESSMENT

In the EPIPAGE cohort, neurodevelopmental status was evaluated at the age of five years. The aim was to detect cerebral palsy, cognitive disabilities and behavioural difficulties. During the four first years of life, the follow-up involved questionnaires addressed to the parents annually. At the age of five years, infants were evaluated by trained physicians and psychologists in centers set up for the study in each region. For detecting cerebral palsy, children were subjected to a detailed medical and neurological examination. Cerebral palsy was defined with the criterion of the European Cerebral Palsy Network : abnormal posture or movement, increased tone and hyperreflexia, involuntary movements, loss of coordination (102). To assess the cognitive function, trained psychologist used the Kaufman Assessment Battery for Children (KABC)(103) and more specifically the Mental Processing Composite (MPC) which is an IQ equivalent. It has been standardized to have a mean of 100 and a SD of 15 in a reference population of French children born in the late 1990s. Cognitive deficiency was defined as an MPC score inferior at 85 (-1SD). We considered impaired neurodevelopmental outcomes when a child present cerebral palsy or a KABC score under 85.

In the LIFT cohort, neurodevelopmental status was assessed at the age of 2 years of corrected age. Children were examined by trained paediatricians, who received yearly training concerning a 2 year neurodevelopmental assessment. They were considered as non-optimal neuromotor function if they presented severe neuromotor impairment (resulting in a diagnosis of cerebral palsy with inability to walk independently) or milder signs with impaired independent walking. To assess psychomotor development, specialized psychologist performed the revised Brunet-Lezine test. This test evaluated four developmental areas: fine motor skills, social skills, language skills, posture and gross motor adaptation. It calculated four separate scores plus an overall developmental score. Values lower than 85 indicate a non-optimal psychomotor development. If a child was not able to take the Brunet-Lezine test because his neurologic impairment was too severe, he was included in the non-optimal psychomotor development group. When a psychological evaluation could not be conducted, outcome was assessed with the Ages and Stages Questionnaire (ASQ), which is completed by

the parents (104). This questionnaire assesses five domains of child development: communication, fine motor skills, gross motor skills, problem solving and social skills. An abnormal ASQ was considered when patients did not meet at least two of the five areas and defined non-optimal psychomotor development. Children with non-optimal neuromotor and/or psychomotor assessments were considered as having impaired functional outcome.

STATISTICAL ANALYSIS

In each cohort, infants were separated in two subgroups: Z-score for birth-weight under -1.5 SD and Z-score for birth-weight upper -1.5 SD. Mortality and neurodevelopmental outcomes were analyzed as binary variables. First, Chi2 test was used to compare infants' characteristics and outcomes between the two groups in each cohort.

Secondly, we pooled the two cohorts in one, and we performed multi levels analysis in order to prevent the effect due to the cohort by itself. Logistic regressions were used to study association between mortality or neurodevelopmental outcome and Z-score for birth-weight after adjustment for potential confounding variables (gestational age and sex). Results were expressed as adjusted odd-ratio with their 95% confidence interval.

Then we compared aOR estimated for neonatal mortality and neurodevelopmental outcome for each Z-score subgroup with this formula:

$$Z = \frac{(\log OR_{<-1.5SD} - \log OR_{>-1.5SD})}{\sqrt{(\sigma_{<-1.5SD}^2 + \sigma_{>1.5SD}^2)}}$$

All p values were based on two-sided tests. All analyses were performed using SPSS V.15.0 (SPSS Inc.).

RESULTS

PATIENTS CHARACTERISTICS

In the EPIPAGE cohort, among the 2 969 infants born in the 9 French regions, 2 858 were enrolled in our study and 1 856 were followed-up at five years to assess neurodevelopmental

outcomes. In the LIFT Cohort, among the 1 666 infants born in the hospital of Nantes, 1 664 were enrolled in our study and 1 190 were followed-up at 2 years of age to assess neurodevelopmental outcomes (fig 1).

In each cohort, the proportion of infants with a Z-score for birth-weight under -1.5 SD was similar. Infants with Z-score for birth-weight under -1.5 SD were in majority girls ($p<0.05$). Infants with Z-score for birth-weight under -1.5 SD had benefit more frequently of antenatal corticotherapy than infants with Z-score for birth-weight upper -1.5 SD (85.4% versus 74.3% in EPIPAGE 1, $p<0.001$; 70.1% versus 62.9%, $p=0.076$ in LIFT cohort) (tableI).

TABLE I : Population characteristics

	EPIPAGE			LIFT		
	ZS < -1.5SD	ZS > -1.5SD	p value	ZS < -1.5SD	ZS > -1.5SD	p value
NUMBER OF SUBJECT % (n)	9.3 (267)	90.7 (2591)		9.4(157)	90.6 (1507)	
SEX % (n)			<0.001			0.001
MALE GENDER	56.9 (152)	45.4 (1177)		58 (91)	43.9 (661)	
FEMALE GENDER	43.1 (115)	54.6 (1414)		42 (66)	56.1 (846)	
GESTATIONNAL AGE % (n)			0.003			0.137
24 to 26 GA	8.2 (22)	16.2 (420)		7.6 (12)	13.2 (199)	
27 to 29 GA	27.7 (74)	25.8 (668)		31.8 (50)	29.7 (447)	
>30 GA	64 (171)	58 (1503)		60.5 (95)	57.1 (861)	
ANTENATAL CORTICOTHERAPY % (n)			<0.001			0.076
YES	85.4 (228)	74.3 (1925)		70.1 (110)	62.9 (948)	
NO	14.6 (39)	25.7 (666)		29.9 (47)	37.1 (559)	
MORTALITY % (n)	20.6 (55)	11.9 (308)	<0.001	9.6 (15)	9.2 (139)	0.892
NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME % (n)			0.964			0.684
NO IMPAIRMENT	65.4 (104)	65.6 (1113)		75.2 (88)	76.9 (825)	
IMPAIRMENT	34.6 (55)	34.4 (584)		24.8 (29)	23.1 (248)	

NEONATAL MORTALITY

In the EPIPAGE cohort, mortality was higher in the Z-score for birth-weight under -1.5 SD group (20.6% versus 11.9%, $p < 0.001$), whereas in LIFT cohort mortality was similar in the two groups (9.6% versus 9.2%, $p = 0.892$) (Table 1).

After adjustment for sex and gestational age, antenatal corticotherapy was associated with a non significant decrease of mortality in the Z-score for birth-weight under -1.5 SD group (aOR=0.677, IC95%=0.307-1.494), whereas a significant decrease of mortality was observed in the Z-score for birth-weight upper -1.5 SD group (aOR=0.555, IC95%=0.448-0.687). After comparison of the two aOR, antenatal corticotherapy did not seem to have a different effect in the two groups ($p = 1.2$) (fig 2).

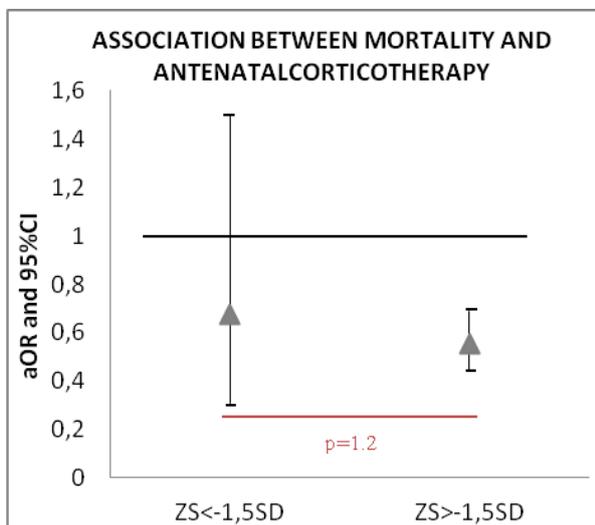


Figure 2: Comparison of association between mortality and antenatal corticotherapy in the two groups of Z-Score for birth-weight

Adjustment was performed for sex and gestational age. Analysis was done in “multi levels” in order to correct the cohort effect. aOR = adjusted odd-ratio, 95%CI = 95% confidence interval.

NEUROLOGICAL OUTCOME

In both cohorts, numbers of impaired neurodevelopmental outcome were similar between the Z-score for birth-weight under -1.5 SD group and the Z-score for birth-weight upper -1.5 SD group ($p = 0.964$ and $p = 0.684$ in EPIPAGE and LIFT respectively)(table I).

After adjustment for sex and gestational age, there was a non significant trend to a better neurodevelopmental status in infants who received antenatal corticotherapy in both groups,

aOR=0.633 (CI 95%=0.329-1.218) and aOR=0.865 (CI95%=0.719-1.041) ZS<-1.5 SD and ZS>-1.5 SD respectively. This benefit effect was greater in the Z-score for birth-weight under -1.5 SD group, after comparison of the two aOR (p=0.04) (fig 3).

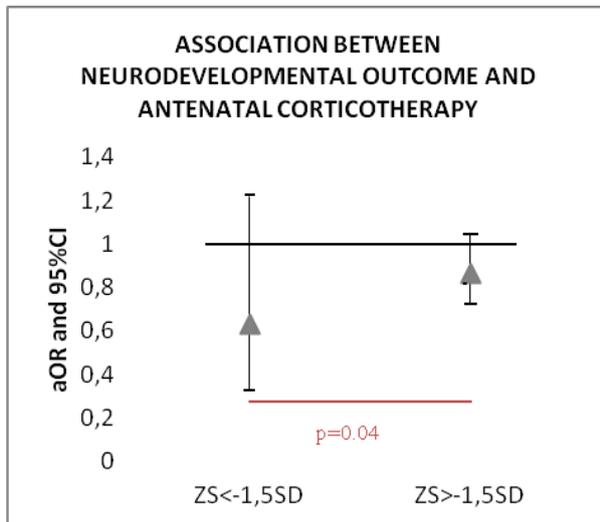


Figure 3: Comparison of association between neurodevelopmental outcome and antenatal corticotherapy in the two groups of Z-Score for birth-weight

Adjustment was performed for sex and gestational age. Analysis was made in “multi levels” in order to correct the cohort effect. aOR = adjusted odd-ratio, 95%CI = 95% confidence interval.

DISCUSSION

In two independent prospective cohorts of preterm infants, antenatal corticotherapy for infants with Z-score for birth-weight under -1.5 SD was associated with a reduction in the risk for a suboptimal neurodevelopmental assessment at 2 (LIFT cohort) or 5 years of age (EPIPAGE 1 cohort) despite no different effect on neonatal mortality, compared with Z-score for birth-weight upper -1.5SD group. Thus, despite a similar effect of antenatal corticotherapy on neonatal mortality in SGA and AGA infants, our study showed a benefit of this therapy on neurodevelopmental assessment in SGA infants.

Since now, the literature appears to be conflicting on the efficacy of antenatal corticosteroids treatment in this population, concerning neonatal mortality, morbidity and neurological

development. But most of these studies are retrospective observational studies done on a small amount of patients (table II). Only one large population-based study of infants with IUGR demonstrated a benefit of antenatal corticosteroids in IUGR: they showed a reduction of neonatal RDS, but the reduction was smaller than the one observed among AGA infants (OR AGA =0.5, OR SGA =0.7)(93). All others studies didn't find any effect on neonatal mortality and morbidity (92)(90)(96)(91)(95)(94). In 2009 Torrance and al published a systematic review including 8 human studies on antenatal steroid administration to mother with IUGR or SGA fetuses prior October 2007 (97). No significant difference was found (IUGR and SGA respectively) in respiratory outcome (OR=1.10 CI 95%=0.7-1.71 for IUGR; OR=0.76 CI 95%=0.52-1.11 for SGA), neurodevelopmental outcome (OR=1.0; CI 95%=0.41-2.42), (OR=1.1, CI 95%=0.58-2.07), and neonatal death (OR=1.44; CI 95%=0.78-2.68) (OR=0.82; CI 95%=0.44-1.67). Unfortunately, they didn't include in this meta-analyse the results from Bernstein's study, the only prospective follow-up cohort which found a beneficial effect of antenatal corticosteroid in IUGR fetuses in term of neonatal mortality and morbidity, because of a lack of exact data in the article.

Only one retrospective case-control (94) study (n=124) evaluated infants at 2 years of age and found a significant positive effect of antenatal corticosteroid on neurodevelopmental assessment with a higher amount of survival without disability or handicap at 2 years of age in the corticosteroid group (OR=3.2, CI 95%=1.1-11.2). Our results and Schaap results on neurodevelopmental outcomes are interesting knowing that IUGR is a risk factor of impaired neurodevelopment outcomes (62)(66)(68). However, if benefit of antenatal corticotherapy has been well established on neurodevelopmental outcomes in AGA fetuses, it has been recently questioned on IUGR fetuses based on experimental findings (89). Some of them suggest that corticosteroid administration may affect cardiovascular adaptation of IUGR fetuses due to hypoxic environment (83), adaptation which is essential to maintain perfusion of lung and brain and reduce hypoxic and ischemic injury. In some animals models corticoid administration create disorders in cardiovascular regulation, responsible of brain reperfusion injury (86)(84).

In our study we focussed on SGA fetuses, probably just some of them were IUGR with placental insufficiency and hypoxic environment. Nevertheless, only IUGR fetuses due to placental insufficiency were analyzed in Schaap study.

Growth below the 10th percentile at school age was also found in this study significantly associated with antenatal corticotherapy (OR=5.1 CI 95%=1.4-23.8). This detrimental effect of antenatal corticotherapy on growth in childhood is debated in AGA infants too. We have certainly to be more attentive to this effect in SGA population, which is already at risk for impaired growth and to limit the number of cure in this context (27)(28)(29). Futures studies are necessary to assess this question and to study long-term follow-up in adulthood in this specific population.

The main weakness of our study is the observational design. Data source was constituted of two cohorts in order to increase the amount of patients (n=4 522 infants). Despite this, the number of infants with Z-score for birth-weight below -1.5 SD remains small (9.5% vs 90.5%) which may explain the lack of power. Moreover, using two different cohorts can create a "cohort bias". In order to avoid this bias, we did a multi-levels analysis, which take in consideration this effect.

Since now, the literature is controversy on beneficial effect on antenatal corticotherapy in SGA fetuses. Conducting some randomized controlled trials in this subgroup seems not ethical knowing the routine use of antenatal corticotherapy in premature infants.

In conclusion, our findings suggest that antenatal corticotherapy has to be purchase in Z-Score for birth-weight under -1.5SD population, because of beneficial effect on neurodevelopmental outcomes.

Table II: Reported outcomes in the literature

	STUDY	NUMBER OF PATIENT		NEONATAL MORTALITY			HYALINE MEMBRANE DISEASE			IVH/ICH/PVL			NEC			NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME		
		NO CCS (n)	CCS (n)	NO CCS	CCS	OR (95% CI)	NO CCS	CCS	OR (95% CI)	NO CCS	CCS	OR (95%CI)	NO CCS	CCS	OR (95%CI)	NO CCS	CCS	OR (95%CI)
IUGR																		
SCHAAP	Case-control Retrospective	62	62	24%	15%	P=0.2	40%	37%	P=0.8	15%	13%	P=1.0				65%	82%	P=0.03
VAN STRALEN	Cohort Retrospective	34	54	12%	9%	1.3 (0.4-4.4)	50%	42%	1.2 (0.8-1.9)	3%	8%	0.4 (0.1-3.4)	6%	6%	1.0 (0.2-5.8)			
TORRANCE 2007	Cohort Retrospective	28	112	7%	13%	1.4 (0.3-6.9)	39%	42%	0.5 (0.2-1.6)									
TORRANCE 2009	Review					1.44 (0.78-2.68)			1.10 (0.7-1.71)			1.0 (0.41-2.42)						
PGA																		
LEY	Cohort Retrospective	117	117			0.5 (0.2-1.3)			1.2 (0.6-2.3)			0.7 (0.3-1.8)						
SPINILLO	Cohort Prospective	64	32				47%	31%	0.5 (0.2-1.3)	31%	7%	0.2 (0.04-0.8)						
ELIMIAN	Cohort Retrospective	157	63	7%	8%	P=0.78	24%	27%	P=0.67	15%	22%	P=0.17	1.9%	1.6%	P=0.99			
TORRANCE 2007	Cohort Retrospective	19	146	13%	10%	0.7 (0.2-2.3)	42%	44%	0.6 (0.2-1.5)									
BERNSTEIN	Cohort Prospective	45.5%	54.5%			0.54 (0.48-0.62)			0.51 (0.44-0.58)			0.67 (0.61-0.73)			NS			
TORRANCE 2009	Review					0.82 (0.44-1.67)			0.76 (0.52-1.11)			1.1 (0.58-2.07)						

CCS: antenatal corticotherapy, IVH : intraventricular hemorrhage, PVL : périventricular leukomalacia, NEC : necrotizing enterocolitis, ICH : intracranial hemorrhage, IUGR : intrauterine growth retardation, SGA: small for gestational age

III/ CONCLUSION

L'efficacité de la corticothérapie anténatale dans la prévention de la mortalité et des morbidités néonatales n'est aujourd'hui plus à démontrer. Cependant des interrogations persistent et de nouveaux axes de recherche voient le jour en vue d'optimiser au mieux son utilisation. Parmi ces interrogations, sa légitimité chez les fœtus présentant un retard de croissance a été remise en cause en raison de constatations à la fois expérimentales et cliniques. En effet depuis quelques années, des travaux ont suggéré que son efficacité mais également sa tolérance étaient différentes dans cette population, par rapport à des fœtus eutrophes. Notre travail, réalisé à partir de deux cohortes prospectives multicentriques d'enfants nés prématurément avant 32 SA, est en faveur d'un bénéfice de la corticothérapie anténatale chez les fœtus PAG. En effet, la corticothérapie anté-natale permet d'améliorer le devenir neuro-développemental de façon plus importante chez les fœtus PAG et de diminuer la mortalité néonatale de la même façon que chez les fœtus eutrophes. Ces résultats nous semblent intéressants dans la mesure où le retard de croissance est un facteur de risque d'anomalies neuro-développementales à moyen et long terme. Ce travail est seulement le deuxième à s'être intéressé au devenir neurologique de ces enfants, les résultats étant concordant avec la première étude. Il semble donc nécessaire de poursuivre les recherches dans ce sens. Des essais randomisés contrôlés seraient les plus adaptés pour répondre à cette question, mais éthiquement difficilement réalisables. D'autres axes de recherche sont à explorer dans cette sous-population de prématurés, notamment les conséquences en terme de croissance, et le devenir à l'âge adulte.

IV/ BIBLIOGRAPHIE

1. Avery CM. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants, by G. C. Liggins, MB, PhD, FRCOG, and R. N. Howie, MB, MRACP, Pediatrics, 1972;50:515-525. Pediatrics. juill 1998;102(1 Pt 2):250- 251.
2. 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. janv 1990;97(1):11- 25.
3. Respiratory distress syndrome [Internet]. [cité 17 mai 2013]. Disponible sur: http://isbndb.com/d/book/respiratory_distress_syndrome.html
4. Leviton LC, Baker S, Hassol A, Goldenberg RL. An exploration of opinion and practice patterns affecting low use of antenatal corticosteroids. Am. J. Obstet. Gynecol. juill 1995;173(1):312- 316.
5. Bronstein JM, Goldenberg RL. Practice variation in the use of corticosteroids: a comparison of eight data sets. Am. J. Obstet. Gynecol. juill 1995;173(1):296- 298.
6. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am. J. Obstet. Gynecol. juill 1995;173(1):322- 335.
7. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Jama J. Am. Med. Assoc. 1 févr 1995;273(5):413- 418.
8. Leviton LC, Goldenberg RL, Baker CS, Schwartz RM, Freda MC, Fish LJ, et al. Methods to encourage the use of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation: a randomized controlled trial. Jama J. Am. Med. Assoc. 6 janv 1999;281(1):46- 52.
9. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. Rev. Online. 2006;(3):CD004454.
10. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am. J. Obstet. Gynecol. juill 1995;173(1):254- 262.
11. Lacaze-Masmonteil T. Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation fœtale. I. Données expérimentales et pharmacologiques. Arch. Pédiatrie. nov 1996;3(11):1111- 1117.
12. Guinn DA AM. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. JAMA. 3 oct 2001;286(13):1581- 1587.
13. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. Am. J. Obstet. Gynecol. sept 2006;195(3):633- 642.

14. Lee M-J, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* févr 2004;103(2):274- 281.
15. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet. Gynecol.* juill 2001;98(1):144- 150.
16. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 22 avr 2013]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003935.pub3/abstract>
17. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet.* 10 juin 2006;367(9526):1913- 1919.
18. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* mars 2012;206(3):187- 194.
19. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 20 déc 2008;372(9656):2143- 2151.
20. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* juill 2011;90(7):719- 727.
21. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 20 sept 2007;357(12):1179- 1189.
22. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 20 sept 2007;357(12):1190- 1198.
23. 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.* juill 2004;191(1):217- 224.
24. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* juin 2002;186(6):1221- 1226; discussion 1226- 1229.
25. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am. J. Obstet. Gynecol.* nov 2001;185(5):1086- 1089.

26. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a « rescue course » of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* mars 2009;200(3):248.e1- 9.
27. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet. Gynecol.* févr 2011;117(2 Pt 1):422- 424.
28. 27 Sussex Place RP, 6200 T +44 (0)20 7772, <http://www.rcog.org.uk>. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity (Green-top 7) [Internet]. [cité 11 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/antenatal-corticosteroids-prevent-respiratory-distress-syndrome-gree>
29. 2002_GO_285_RPCcabrol.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2013]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/2002_GO_285_RPCcabrol.pdf
30. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* mars 2012;39(1):47- 63.
31. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am. J. Obstet. Gynecol.* avr 2009;200(4):448- 457.
32. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* mai 2006;117(5):1503- 1510.
33. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* juill 2007;110(1):26- 30.
34. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 22 avr 2013]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006764.pub2/abstract>
35. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin. Obstet. Gynecol.* juin 2006;49(2):214- 218.
36. Breeze ACG, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* oct 2007;12(5):383- 397.
37. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* avr 2013;208(4):290.e1- 6.
38. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* avr 2012;41(2):151- 166.

39. Mamelle N, Boniol M, Rivière O, Joly MO, Mellier G, Maria B, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur. J. Pediatr.* 12 juill 2006;165(10):717- 725.
40. Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakakis G, Huang W, Han V. Determinants of Small for Gestational Age Birth at Term. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012;26(6):525- 33.
41. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* nov 2000;15(11):2433- 2437.
42. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet. Gynecol.* déc 2000;96(6):962- 966.
43. Krampfl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* juill 2000;16(1):9- 18.
44. Nieto A, Matorras R, Serra M, Valenzuela P, Molero J. Multivariate analysis of determinants of fetal growth retardation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* févr 1994;53(2):107- 113.
45. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* août 2000;15(8):1819- 1825.
46. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* mars 2004;103(3):551- 563.
47. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S. Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London. *Bjog Int. J. Obstet. Gynaecol.* janv 2001;108(1):61- 66.
48. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* août 2001;25(8):1175- 1182.
49. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am. J. Obstet. Gynecol.* sept 1989;161(3):646- 653.
50. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* août 2002;100(2):369- 377.
51. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 25 juill 1996;335(4):226- 232.

52. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun. Rev.* déc 2002;1(6):354- 359.
53. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 10 févr 2002;101(1):6- 14.
54. Lindley AA, Becker S, Gray RH, Herman AA. Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown-heel length, head circumference, ponderal index, and brain:body weight ratio. *Am. J. Epidemiol.* 1 août 2000;152(3):219- 225.
55. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *Jama J. Am. Med. Assoc.* 12 oct 1984;252(14):1875- 1879.
56. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am. J. Epidemiol.* 1 mars 2003;157(5):456- 466.
57. Hepburn M. Drug use in pregnancy. *Br. J. Hosp. Med.* 6 janv 1993;49(1):51- 55.
58. Tzur T, Aslanov L, Sheiner E, Levy A. [Birth and pregnancy outcomes of drug addicted women]. *Harefuah.* mars 2012;151(3):141- 145, 191, 190.
59. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurriion E, Mamun AA, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr. Res.* févr 2012;71(2):215- 219.
60. attachment.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2013]. Disponible sur: https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/?ui=2&ik=2d6fc1eb7e&view=att&th=13e466e5f568830f&attid=0.1&disp=safe&realattid=f_hfz4clt20&zw&saduie=AG9B_P8Ka5IZxqNbmfSUIh7vKedU&sadet=1368872737740&sads=bbn2P8zuFlzccUtrD1zKXnHIWaY&sadssc=1
61. 27 Sussex Place RP, 6200 T +44 (0)20 7772, <http://www.rcog.org.uk>. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top 31) [Internet]. [cité 18 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/investigation-and-management-small-gestational-age-fetus-green-top-31>
62. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics.* avr 2011;127(4):e883- 891.
63. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* déc 2006;195(6):1571- 1577.

64. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet. Gynecol.* févr 1996;87(2):169- 174.
65. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* févr 2012;206(2):150.e1- 7.
66. Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, O'Shea TM, Kuban KCK, Paneth N, et al. Birth weight- and fetal weight-growth restriction: impact on neurodevelopment. *Early Hum. Dev.* sept 2012;88(9):765- 771.
67. Tanis JC, van der Ree MH, Roze E, Huis in 't Veld AE, van den Berg PP, Van Braeckel KNJA, et al. Functional outcome of very preterm-born and small-for-gestational-age children at school age. *Pediatr. Res.* déc 2012;72(6):641- 648.
68. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* avr 2011;127(4):e874- 882.
69. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* sept 2012;40(3):267- 275.
70. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev. Med. Child Neurol.* juin 2010;52(6):e119- 125.
71. Von Beckerath A-K, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* févr 2013;208(2):130.e1- 6.
72. Kaijser M, Bonamy A-KE, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation.* 22 janv 2008;117(3):405- 410.
73. Silveira VMF da, Horta BL. [Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis]. *Rev. Saúde Pública.* févr 2008;42(1):10- 18.
74. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet. Gynecol.* mars 1995;85(3):452- 456.
75. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? *Pediatrics.* mars 2006;117(3):714- 721.
76. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2 févr 2000;283(5):625- 632.

77. Spence D, Alderdice FA, Stewart MC, Halliday HL, Bell AH. Does intrauterine growth restriction affect quality of life in adulthood? *Arch. Dis. Child.* août 2007;92(8):700- 703.
78. Economides DL, Nicolaidis KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther.* 1988;3(3):158- 164.
79. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics.* avr 1995;95(4):534- 538.
80. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatr. Respir. Rev.* 22 nov 2012;
81. Torrance HL, Voorbij HAM, Wijnberger LD, van Bel F, Visser GHA. Lung maturation in small for gestational age fetuses from pregnancies complicated by placental insufficiency or maternal hypertension. *Early Hum. Dev.* juill 2008;84(7):465- 469.
82. Sutherland AE, Crossley KJ, Allison BJ, Jenkin G, Wallace EM, Miller SL. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development. *Pediatr. Res.* juin 2012;71(6):689- 696.
83. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, et al. Antenatal Steroids and the IUGR Fetus: Are Exposure and Physiological Effects on the Lung and Cardiovascular System the Same as in Normally Grown Fetuses? *J. Pregnancy.* 2012;2012:839656.
84. Miller SL, Supramaniam VG, Jenkin G, Walker DW, Wallace EM. Cardiovascular responses to maternal betamethasone administration in the intrauterine growth-restricted ovine fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* déc 2009;201(6):613.e1- 8.
85. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J. Physiol.* 1 nov 2000;528(Pt 3):619- 632.
86. Miller SL, Chai M, Loose J, Castillo-Meléndez M, Walker DW, Jenkin G, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus. *Endocrinology.* mars 2007;148(3):1288- 1295.
87. Velayo C, Ito T, Chisaka H, Yaegashi N, Okamura K, Kimura Y. Effects of antenatal steroid therapy on neurodevelopment in an IUGR mouse model. *Fetal Diagn. Ther.* 2010;28(2):79- 86.
88. Samuelsen GB, Pakkenberg B, Bogdanović N, Gundersen HJG, Larsen JF, Graem N, et al. Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* juill 2007;197(1):56.e1- 7.
89. Vidaeff AC, Blackwell SC. Potential risks and benefits of antenatal corticosteroid therapy prior to preterm birth in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* juin 2011;38(2):205- 214, ix.

90. Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. *Early Hum. Dev.* 12 mai 1995;42(1):37- 47.
91. Ley D, Wide-Swensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. oct 1997;86(10):1090- 1096.
92. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet. Gynecol.* févr 1999;93(2):174- 179.
93. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* janv 2000;182(1 Pt 1):198- 206.
94. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet. Gynecol.* juin 2001;97(6):954- 960.
95. Torrance HL, Mulder EJH, Brouwers HAA, van Bel F, Visser GHA. Respiratory outcome in preterm small for gestational age fetuses with or without abnormal umbilical artery Doppler and/or maternal hypertension. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* août 2007;20(8):613- 621.
96. Van Stralen G, van der Bos J, Lopriore E, Te Pas AB, Bloemenkamp KWM, Walther FJ, et al. No short-term benefits of antenatal corticosteroid treatment in severely preterm growth restricted fetuses: a case-control study. *Early Hum. Dev.* avr 2009;85(4):253- 257.
97. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GHA. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009;88(10):1068- 1073.
98. Gross TL, Sokol RJ, Wilson MV, Kuhnert PM, Hirsch V. Amniotic fluid phosphatidylglycerol: a potentially useful predictor of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1 juin 1981;140(3):277- 281.
99. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, et al. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* févr 2004;190(2):296- 304.
100. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur. J. Clin. Nutr.* janv 1990;44(1):45- 60.
101. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* févr 2010;125(2):e214- 224.
102. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev. Med. Child Neurol.* déc 2000;42(12):816- 824.

103. Kaufman AS, O'Neal MR, Avant AH, Long SW. Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for pediatric neuroclinicians. *J. Child Neurol.* janv 1987;2(1):3- 16.
104. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *Plos One.* 2011;6(5):e20004.

V/ LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: Flow Charts

FIGURE 2: Comparison of association between mortality and antenatal corticotherapy in the two groups of Z-Score for birth-weight

FIGURE 3: Comparison of association between neurodevelopmental outcome and antenatal corticotherapy in the two groups of Z-Score for birth-weight

VI/ LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Analyse de la littérature

TABLE I: Patients characteristics

TABLE II: Reported outcomes in the literature

TABLE DES MATIERES

I/ INTRODUCTION	12
I.1/ LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE	12
I.1.1/ Historique	12
I.1.2/ Physiopathologie	13
I.1.3/ Evolution des pratiques	14
I.1.4/ Questions actuelles	16
I.2/ LE RETARD DE CROISSANCE FŒTAL	17
I.2.1/ Définition	17
I.2.2/ Epidémiologie	18
I.2.2.a/ Fréquence	18
I.2.2.b/ Facteurs de risque	19
I.2.3/ Prise en charge obstétricale	21
I.2.4/ Complications néonatales	22
I.2.4.a/ Mortalité néonatale	22
I.2.4.b/ Morbidité néonatale	23
I.2.5/ Devenir neurologique à moyen terme	23
I.2.6/ Devenir à l'âge adulte	24
I.3/ CORTICOTHERAPIE ANTENATALE ET RETARD DE CROISSANCE	25
I.3.1/ Physiopathologie	25
I.3.1.a/ Un débat : une maturation pulmonaire accélérée ?	25
I.3.1.b/ Mécanismes d'action : quelles différences en cas de retard de croissance ?	25
I.3.1.c/ Les conséquences hémodynamiques	26
I.3.1.d/ Les conséquences neurologiques	26
I.3.2/ Etat de la question	27

II/ ARTICLE	31
III/ CONCLUSION	42
IV/ BIBLIOGRAPHIE	43
V/ LISTE DES FIGURES	52
VI/ LISTE DES TABLEAUX	53

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Mademoiselle **BASSET** Hélène

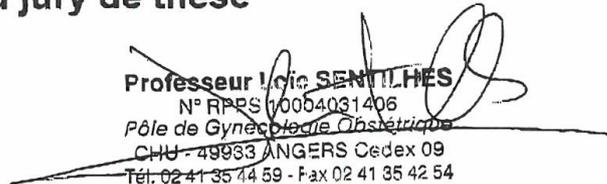
Vu, le Directeur de thèse

Dr Géraldine GASCOIN
Unité de réanimation et Médecine Néonatales
Tél. 02 41 35 44 07
~~CHU - 49031 ANGERS CEDEX 9~~



Vu, le Président du jury de thèse

Professeur Loïc SENTILHES
N° RPPS 10054031406
Pôle de Gynécologie Obstétrique
CHU - 49033 ANGERS Cedex 09
Tél. 02 41 35 44 59 - Fax 02 41 35 42 54
E.mail : LoSentilhes@chu-angers.fr



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD

Vu et permis d'imprimer

T4_FORM_permis_imprimer.DOC



BASSET Hélène

INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE CHEZ LES PREMATURES DE MOINS DE 32 SEMAINES D'AMENORRHEE ET PETITS POUR L'AGE GESTATIONNEL : A PARTIR DE 2 COHORTES MULTICENTRIQUES (EPIPAGE 1 ET LIFT COHORT)

RESUME

CONTEXT : Antenatal corticotherapy is used in routine for women at risk of preterm birth between 24 and 34GW, in order to decrease the risk of neonatal morbidities. Because of experimental findings and clinical studies, efficacy and tolerance of such a treatment in the IUGR and/or SGA population are actually debated.

OBJECTIVE: To evaluate the effect on neonatal mortality and neurodevelopmental outcome of antenatal corticosteroid treatment on small for gestational age preterm infants.

DESIGN: Observational prospective cohort study.

METHODS: The study population is constituted with part of 2 prospectives and multicentriques cohorts of preterm infants born before 32GW: EPIPAGE 1 and LIFT cohort. Mortality was assessed by death before discharge. Neurodevelopmental outcome was assessed by physical examination and cognitive function evaluation by trained psychologist at 2 years of age for LIFT cohort and at 5 years of age for EPIPAGE.

RESULTS: Antenatal corticotherapy was associated with a non significant decrease of mortality in the Z-score for birth-weight under -1.5SD group (OR=0.677 (0.307-1.494)), in contrary of Z-score for birth-weight upper -1.5SD group. But this effect did not seem significantly different in the two groups (p=1.2). There was a trend to a performed neurodevelopment outcomes in both groups (OR=0.633 (0.329-1.218) in the < -1.5SD group; OR=0.865 (0.719-1.041) in the >-1.5SD group), and this effect was greater in the <-1.5SD subgroup (p=0.04).

CONCLUSION: Antenatal corticotherapy has to be purchase in the Z-score for birth-weight under -1.5SD, because of a beneficial effect in neurodevelopmental outcome.

MOTS-CLES

antenatal corticotherapy

intrauterine growth retardation

small for gestational age

neonatal mortality

neurodevelopmental outcome

FORMAT

Mémoire

Article¹ : à soumettre soumis accepté pour publication publié

suivi par : Dr GASCOIN Géraldine

¹ statut au moment de la soutenance

