

13

Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation foétale

L'expansion du poumon avec de l'air nécessite à volume égal une pression plus importante que lorsqu'elle est réalisée avec un milieu liquide. C'est avec ce simple résultat expérimental qu'est reconnue pour la première fois l'importance des forces de rétraction liées à la tension de surface dans la mécanique du cycle respiratoire (von Neergaard, 1929). Publiés en allemand pendant les années 30, les travaux du physiologiste von Neergaard sont restés longtemps méconnus. Vingt-cinq ans plus tard, Pattle et Clements identifient un matériel tensioactif dans le poumon appelé surfactant pulmonaire, dont les principales fonctions sont de diminuer la force de rétraction élastique liée à l'interface air-eau, de stabiliser les unités alvéolaires de tailles inégales, et de contribuer à l'équilibre des fluides intrapulmonaires (Pattle, 1955 ; Clements, 1956). De par ces propriétés fondamentales, le surfactant pulmonaire réduit le travail respiratoire, permet la constitution d'une capacité résiduelle fonctionnelle, et participe à l'adéquation de la ventilation et de la perfusion dans le poumon. En 1959, Avery et Mead confirment son importance en montrant que les nouveau-nés prématurés qui manifestent à la naissance un syndrome de détresse respiratoire ont un déficit fonctionnel en surfactant lié à l'immaturité pulmonaire (Avery et Mead, 1959). La caractérisation du principal mécanisme physiopathologique responsable de la survenue d'une maladie des membranes hyalines (MMH) chez le nouveau-né prématuré va ouvrir la voie à une intense activité de recherche fondamentale et clinique, non interrompue à ce jour.

Au milieu des années 80, la composition biochimique et les caractéristiques physicochimiques du surfactant pulmonaire sont très bien établies (tableau 13.1, Van Golde et coll., 1988) : si les phospholipides, notamment la dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC), représentent le constituant principal et responsable de ses propriétés tensioactives, le surfactant est aussi composé de protéines spécifiques présentes en faible abondance, mais dont les interactions avec les phospholipides sont fonctionnellement déterminantes (Johansson et coll., 1994). Les protéines spécifiques sont classées en 2 groupes : les protéines SP-B et SP-C sont 2 petites protéines hydrophobes qui

Tableau 13.I : Composition du surfactant pulmonaire (van Golde et coll., 1988)

	Composition (% en masse)
Phospholipides	85
Phosphatidylcholines saturées, dont DPPC	52
Phosphatidylcholines insaturées	18
Phosphatidyléthanolamines	4
Phosphatidylglycérol	8
Phosphatidylinositol	2
Sphingomyéline	1
Lipides neutres et cholestérol	5
Protéines	10
Protéines non spécifiques	7
Glycoprotéines spécifiques (SP-A et SP-D)	2
Protéines hydrophobes (SP-B et SP-C)	1

accélérent l'adsorption des phospholipides à l'interface, stabilisent le film phospholipidique et protègent le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques (Johansson et coll., 1994). La glycoprotéine SP-A est une lectine essentielle à la formation de la myéline tubulaire, forme structurale intermédiaire mais fonctionnellement très active du surfactant. Elle joue aussi un rôle important dans la régulation du métabolisme du surfactant et lui confère une résistance vis à vis des inhibiteurs sériques. Avec une autre glycoprotéine SP-D plus récemment identifiée, elle constitue probablement un élément important de l'immunité non spécifique dans le poumon (Van Golde, 1995).

L'ontogenèse des différents constituants du surfactant (phospholipides et apoprotéines spécifiques) est étroitement dépendante des modifications hormonales qui caractérisent la fin de la gestation. L'accélération physiologique de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de la grossesse, qui s'illustre en particulier par l'accumulation intracellulaire d'inclusions lamellaires (forme de stockage du surfactant dans le pneumocyte II), est un des nombreux exemples des effets de l'accroissement de la production de cortisol par le cortex surrénalien. Ceci s'effectue à une période où le poids de la glande (rapporté au poids de l'organisme) et la fraction du débit sanguin qui l'irrigue sont 10 à 20 fois plus importants que chez l'adulte (Lagercrantz et Slotkin, 1986). Cette action maturative des glucocorticoïdes ne se limite pas à l'épithélium respiratoire : il est connu depuis très longtemps qu'elle s'exerce aussi sur de nombreux autres organes dérivés de l'endoderme, comme le pancréas et l'intestin grêle (Rall et coll., 1977 ; Moog, 1953).

En étudiant l'effet de l'administration de glucocorticoïdes sur le déclenchement du travail de brebis gestantes, et en observant incidemment un taux de survie élevé chez les agneaux prématurés nés de mères traitées, le néo-zélandais Liggins a ouvert la voie aux méthodes pharmacologiques d'accélération de la maturation fœtale (Liggins, 1969). Favorisés par la chance pour avoir choisi d'emblée le glucocorticoïde administré à la mère le plus efficace, Liggins et Howie montreront seulement 4 années plus tard, par un premier essai randomisé, que cet effet accélérateur entraîne une diminution importante de la mortalité néonatale et de l'incidence de la MMH (Liggins et Howie, 1972). Les bases expérimentales et les nombreux essais randomisés réalisés par différentes équipes de par le monde s'accordent pour favoriser dès le début des années 1980 un large usage des glucocorticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré (Avery, 1984). Il faut reconnaître là encore la pertinence et la qualité de l'étude princeps de Liggins, puisque l'odds ratio mesurant le bénéfice du traitement, établi en 1976, ne sera que très peu modifié par les méta-analyses cumulatives prenant en compte les études postérieures, seul l'intervalle de confiance s'affinant progressivement.

Cette option thérapeutique simple et économique restera dans la grande majorité des cas peu utilisée, voire totalement ignorée, dans la pratique. La crainte (infondée) d'un possible retentissement sur le développement pulmonaire et cérébral et la crainte (parfois fondée) d'effets secondaires maternels sont à l'origine de ce phénomène. Celui-ci peut par ailleurs être expliqué par l'enthousiasme légitime soulevé par la démonstration du bénéfice spectaculaire sur la mortalité de la thérapeutique substitutive par les surfactants exogènes, bénéfice pouvant faire considérer par certains la corticothérapie comme une thérapeutique préventive caduque. Pourtant, il est d'abord observé une absence d'effet significatif des traitements substitutif ou préventif de la MMH par les surfactants exogènes sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire. Une analyse rétrospective des essais « surfactant » stigmatise la très faible prévalence de la corticothérapie dans presque toutes les études mais suggère aussi une action synergique entre ces deux thérapeutiques. Une prise en compte plus systématique des rapports coût/efficacité, et la démonstration d'un bénéfice maturatif dépassant largement le seul appareil respiratoire, sont autant de raisons pour encourager un large recours aux méthodes pharmacologiques d'accélération de la maturation pulmonaire (Ryan et Finner, 1995 ; Jobe et coll., 1993 ; Crowley, 1995).

Bases expérimentales

Plusieurs observations déjà anciennes suggèrent que les glucocorticoïdes endogènes ont la propriété d'accélérer la maturation pulmonaire en fin de gestation. Chez l'agneau, certains des paramètres biomécaniques témoignant de la maturation pulmonaire et le contenu en DPPC sont mieux corrélés avec

la cortisolémie libre qu'avec l'âge gestationnel (Kitterman et coll., 1981). Chez l'homme, et pour des âges gestationnels inférieurs à 31 semaines d'amé-norrhée, il existe une corrélation inverse entre la nécessité de recourir à l'administration d'un surfactant exogène et la cortisolémie dosée dans les premiers jours de vie (Scott et Watterberg, 1995).

Rôle physiologique des glucocorticoïdes dans la maturation pulmonaire

Cet effet des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire est bien modulateur et non inducteur : ainsi, un explant pulmonaire de fœtus humain placé dans un milieu de culture défini sans hormones poursuit son programme de différenciation et synthétise les différentes composantes du surfactant dans des temps équivalents voire plus précocement que le même parenchyme *in vivo* (Snyder et coll., 1981). Il a longtemps été soutenu que la maturation pulmonaire est accélérée dans des situations où la production surrénalienne endogène de cortisol est stimulée, comme dans le cas du retard de croissance intra-utérin secondaire à une insuffisance placentaire (White et coll., 1986). Deux études rétrospectives récemment publiées suggèrent cependant qu'à âge gestationnel égal, l'existence d'un retard de croissance intra-utérin est non seulement un facteur de risque de mortalité périnatale, mais augmente également la probabilité de survenue d'une MMH (Tyson et coll., 1995 ; Piper et coll., 1996). D'autres arguments en faveur du rôle maturatif des glucocorticoïdes endogènes est issu des expériences d'inactivation de l'axe hypophyse - surrénale. La décapitation des fœtus de rat est ainsi responsable d'un retard de maturation pulmonaire et s'accompagne d'un accroissement de la masse des poumons, illustration de l'alternative croissance-différenciation (Blackburn et coll., 1972). L'inactivation spécifique de l'axe hypophyse - surrénale par surrénalectomie biochimique (métopirone) s'accompagne d'un retard de maturation pulmonaire chez le rat (Sosenko et coll., 1986). Deux modèles d'invalidation génique par recombinaison homologue dans des cellules ES sont récemment venus confirmer le rôle essentiel des glucocorticoïdes dans la maturation pulmonaire anténatale chez la souris. L'invalidation du gène codant pour la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) est en effet responsable d'un retard de maturation pulmonaire létal chez les nouveau-nés homozygotes issus d'une femelle homozygote (Mugila et coll., 1995). Si le régime maternel est supplémenté en glucocorticoïdes pendant la gestation, ce retard est supprimé, l'animal survit et se développe normalement. Très récemment, un modèle murin d'invalidation du récepteur des glucocorticoïdes a été établi (Cole et coll., 1995). Les nouveau-nés homozygotes meurent à la naissance d'insuffisance respiratoire avec des poumons atélectasiques. L'examen histologique du poumon fœtal de ces animaux démontre que le retard de maturation s'installe à partir de 15,5 jours de gestation (durée totale de la gestation chez la souris = 21 jours). Cela confirme indirectement le rôle modulateur et non inducteur des corticoïdes pour la différenciation de l'épithélium respiratoire (Cole et coll., 1995).

Effets des glucocorticoïdes exogènes

De très nombreuses études ont démontré l'effet accélérateur des glucocorticoïdes exogènes sur la maturation pulmonaire globale dans des espèces variées, notamment l'agneau, le lapin, et les primates (Post et coll., 1992 ; Bourbon et Fraston, 1991). Cet effet se mesure en termes de mortalité et de morbidité chez l'animal prématuré et se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire. Le traitement hormonal améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal (relation pression/volume) et les propriétés tensioactives du surfactant extrait après lavage (déterminées à l'aide d'un surfactomètre à bulle ou d'une balance de Langmuir). Il favorise l'incorporation de précurseur marqué dans les composants essentiels du surfactant que sont la DPPC et le phosphatidylglycérol (PG). Il entraîne l'augmentation du taux de lécithine dans le liquide amniotique (Farrell et coll., 1983) et surtout de l'activité de nombreuses enzymes, notamment celle de la cytidylylphosphocholine transférase (CPCT), enzyme clef du métabolisme phospholipidique (Post, 1987). L'effet positif sur l'activité de cette enzyme est la conséquence d'une augmentation de la quantité de transcrits du gène de la CPCT et d'une élévation de la concentration intracellulaire des acides gras précurseurs, élévation induite par l'activation transcriptionnelle du gène de l'acide gras synthétase (Batenburg et Elfring, 1994 ; Xu et coll., 1990). L'action stimulante des glucocorticoïdes sur la biosynthèse des phospholipides et sur l'activité des principales enzymes n'est observée que dans des explants pulmonaires en culture mais peu ou pas dans des pneumocytes II en culture primaire, sauf si ceux-ci sont cultivés dans un milieu conditionné par des fibroblastes stimulés par les glucocorticoïdes (Post et coll., 1984). L'un des médiateurs de cette interaction fibroblastes-cellules épithéliales est identifié de longue date : il s'agit d'un peptide diffusible, le *fibroblast pneumocyte factor* (FPF), dont la synthèse est stimulée par les glucocorticoïdes (Scott et Das, 1993). Plus récemment, un ADNc inducible par le cortisol et spécifiquement exprimé par le fibroblaste pulmonaire a été cloné : il code pour un membre de la famille TGF(TGF(3), suggérant que plusieurs médiateurs peptidiques fibroblastiques modulent la différenciation épithéliale (Wang et coll., 1995).

L'effet des glucocorticoïdes sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant n'est pas moins majeur. C'est notamment le cas des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. L'administration de dexaméthasone à des rates gestantes augmente la concentration de ces deux protéines et celle de leur ARN messager dans les poumons des fœtus et des nouveau-nés, et ce indépendamment du stade de développement (Schnellhase et Shannon, 1991). L'augmentation de la concentration des transcrits après traitement par dexaméthasone est également observée *ex vivo*, dans des explants de poumon humain (Liley et coll., 1989). En revanche, les glucocorticoïdes ont, selon l'espèce et le stade du développement, un effet variable et complexe sur l'expression du gène de la protéine SP-A. Dans des

explants humains *ex vivo*, les glucocorticoïdes déploient, selon la concentration et la durée du traitement, une action activatrice ou inhibitrice (Liley et coll., 1988). Cette variabilité des effets des glucocorticoïdes sur l'expression du gène de la protéine est en partie la traduction d'une action opposée sur la transcription du gène (activée) et sur la stabilité du transcrit (inhibée) (Iannuzzi et coll., 1993). Un élément de complexité supplémentaire est la présence chez l'homme de deux gènes contigus codant pour 2 isoformes du produit primaire de traduction, gènes pour lesquels la régulation hormonale est différente (Mc Cormick et Mendelson, 1994). La présence d'éléments de réponse au récepteur des glucocorticoïdes dans les promoteurs des protéines spécifiques suggère que, à l'inverse des phospholipides, l'action de l'hormone s'exerce directement sur le pneumocyte II sans intermédiaire d'origine fibroblastique. Il n'y a cependant aucune preuve expérimentale directe à ce jour (transfection, transgénèse) d'une implication de ces éléments de réponse dans l'effet modulateur des glucocorticoïdes sur l'expression des gènes des protéines spécifiques.

D'autres gènes exprimés dans le poumon durant la dernière partie de la gestation et codant pour des protéines potentiellement importantes pour l'adaptation à la vie extra-utérine sont activés par les glucocorticoïdes endogènes ou exogènes : ce sont notamment les gènes codant pour les enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase à cuivre ou à zinc, glutathion peroxydase), pour le récepteur β -adrénergique, et pour la sous-unité α du canal sodique sensible à l'amiloride (ces deux derniers sont impliqués dans la résorption du liquide pulmonaire à la naissance) (Frank et coll., 1985 ; Champigny et coll., 1994).

Pharmacologie des glucocorticoïdes exogènes et passage trans-placentaire

L'efficacité des différents glucocorticoïdes utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré est dépendante de multiples facteurs : activité relative intrinsèque de chaque molécule, qualité du transfert transplacentaire, résistance à l'inactivation placentaire ou fœtale, concentration intracellulaire et activité de liaison du récepteur. Le mode d'action des glucocorticoïdes dans le poumon fœtal obéit aux règles générales des interactions hormones stéroïdiennes - récepteur cytosolique : le complexe hormone stéroïde - récepteur est transloqué dans le noyau où il reconnaît les éléments de réponse *en cis*, à condition que la conformation chromatinienne soit favorable à leur accessibilité (Beato, 1989). Les courbes dose-réponse pour la dexaméthasone et le cortisol, avec pour réponse l'activation de différentes enzymes de la voie de biosynthèse des phospholipides ont été déterminées sur des explants de poumon fœtal humain. La concentration qui permet d'obtenir la moitié de l'activité maximale de l'acide gras synthétase est de 300 nM pour le cortisol et de 1,5 nM pour la dexaméthasone (Ballard et coll., 1975). La concentration sérique fœtale du pic de dexaméthasone libre après

administration maternelle est de 30 nM, par conséquent largement au plateau de la courbe dose-réponse. Lors de la première étude, Liggins avait astucieusement associé 6 mg d'acétate de β -méthasone (hydrolyse lente permettant une action « retard ») et 6 mg de phosphate de β -méthasone (hydrolyse rapide permettant une action immédiate). Ces 2 formes étaient administrées 2 fois à 24 heures d'intervalle (Liggins et Howie, 1972). Le pic sérique fœtal de bétaméthasone est atteint entre 1 et 2 heures après l'administration, la demi-vie fœtale est de 12 heures, et l'hormone exogène n'est plus dosable chez le fœtus 40 heures après la deuxième injection (Ballard et coll., 1975). Avec ces posologies, les concentrations sériques de l'hormone rapportées en équivalent-cortisol sont voisines de celles du cortisol dosé chez les nouveau-nés soumis au stress post-natal que constitue la détresse respiratoire d'une MMH. Comme la durée d'exposition à l'hormone exogène est semblable à celle du stress que constitue la détresse respiratoire, l'imprégnation globale du fœtus par le stéroïde médicament n'est pas très différente de celle due au stéroïde endogène chez le nouveau-né malade (Ballard et coll., 1975). Ce sont d'ailleurs en partie les conséquences sur la biosynthèse du surfactant de l'importante sécrétion de stéroïdes endogènes observée chez le nouveau-né en détresse qui contribuent à l'amélioration observée après 48 heures de vie, délai d'action voisin de celui de la corticothérapie anténatale.

Les différents stéroïdes comparés dans les essais cliniques ont été la cortisone, l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, et les deux dérivés fluorés en position 9, la β -méthasone et la dexaméthasone (Ward, 1993 ; Ward, 1994). Malgré des posologies rapportées en mg équivalent cortisol (250 mg = 1 000 mg équivalent-cortisol) supérieures aux posologies des dérivés fluorés (24 mg = 600 mg équivalent-cortisol), la méthylprednisolone s'est avérée inefficace en terme de diminution de l'incidence de la MMH (Ward, 1994). L'hydrocortisone s'est montrée comparable en efficacité au protocole de Liggins à la dose de 2 000 mg (par définition, 2 000 mg d'hydrocortisone = 2 000 mg d'équivalent-cortisol), mais pas à la dose de 500 mg, doses à peu près équivalentes à celles des dérivés fluorés (Ward, 1994). En revanche, tous les essais utilisant les dérivés fluorés (20 à 28 mg de dexta- ou β -méthasone administrés en 2 à 8 injections sur 48 heures) confirment leur efficacité (Crowley, 1995 ; Ward, 1994). La multiplication par un facteur 2 des posologies de β -méthasone ne se traduit pas par une amélioration du pronostic respiratoire postnatal (Liggins et Howie, 1972). Ces différences d'activité à dose-équivalent égal en faveur des dérivés fluorés traduisent une aptitude plus importante de ces derniers à résister à l'inactivation placentaire par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (Ward, 1993). Un autre avantage des dérivés fluorés est leur très faible activité minéralocorticoïde intrinsèque.

Le passage transplacentaire de certains médicaments peut varier au cours de la gestation, limité au début, plus important dans les derniers mois (Ward, 1993). Cet aspect pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudié pour

les corticostéroïdes exogènes dans l'intervalle de 24 à 34 semaines d'aménorrhée. L'administration de dérivés fluorés aux posologies recommandées et en cure unique s'accompagne transitoirement d'une diminution des concentrations sériques en corticotrophine (ACTH), déshydro-épiandrostéone (DHA) et hormone de croissance (Ballard et coll., 1980). Cependant, le taux sérique de cortisol après stimulation par l'ACTH 24 heures ou 4 semaines après la naissance est identique au taux observé chez le nouveau-né non soumis au traitement anténatal (Teramo et coll., 1980). Lorsque, malgré la corticothérapie anténatale, le nouveau-né développe une MMH, la cortisolémie dosée durant la période aiguë est non significativement différente de celle des nouveau-nés avec MMH et non traités (Ballard et coll., 1980). Ceci confirme que l'administration d'une cure de glucocorticoïdes avant la naissance n'interfère pas avec l'adaptation surrénalienne à un stress postnatal. Ce point n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée en cas de cures multiples, mais la description récente d'un syndrome cushingoïde avec inhibition de l'axe hypophyse-surrénale chez un nouveau-né soumis à 7 cures *in utero* invite à la plus grande prudence (Bradley et coll., 1994).

Accélération anténatale de la maturation par les glucocorticoïdes

Crowley a démontré par des méta-analyses régulièrement remises à jour l'intérêt de l'administration anténatale de glucocorticoïdes pour la prévention de la MMH (tableau 13.II) (Crowley, 1995).

Tableau 13.II : Impact de la corticothérapie anténatale en cas de menace d'accouchement prématuré.

Paramètre évalué	Nombre d'études	Odd ratio	IC (95 %)
Maladie des membranes hyalines	15	0,51	0,41-0,60
Hémorragie intraventriculaire	6	0,38	0,23-0,64
Entérocolite ulcéronécrosante	4	0,35	0,16-0,64
Mortalité postnatale	14	0,60	0,48-0,76
Infection néonatale	9	0,83	0,54-1,26
Infection maternelle	9	1,15	0,84-1,57

Effets sur la mortalité et la prévention de la maladie des membranes hyalines

Seules ont été prises en compte les études utilisant les dérivés fluorés ou de fortes doses d'hydrocortisone, soit 15 séries regroupant environ 3 000 patients. Lorsque l'intégralité des enfants (foetus et nouveau-nés) est considérée au

moment de l'inclusion dans l'étude, l'incidence de la MMH diminue d'un facteur 2, et passe de 20,2 % à 11,2 %. Si seuls les enfants nés prématurés avant 34 semaines d'aménorrhée et vivants sont considérés, les chiffres sont sensiblement différents mais leur différence reste largement significative : diminution de l'incidence de 30,9 % à 17,3 %. Parce que les critères de gravité d'une MMH sont différents selon les études, il n'est pas possible de démontrer par une méta-analyse que le traitement diminue l'incidence des formes graves de la maladie respiratoire, lorsque celle-ci survient malgré le traitement hormonal. C'est cependant un effet positif du traitement observé dans certaines séries (Crowley, 1995). Le traitement est sans conséquence sur la mortinatalité, mais diminue très significativement la mortalité après la naissance. Contrairement aux premières observations de Liggins, il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction du sexe de l'enfant (tableau 13.III).

Tableau 13.III : Efficacité de la corticothérapie anténatale sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) : influence de divers paramètres.

Paramètre évalué	Nombre d'études	Odd ratio	IC (95 %)
Traitement complet (1-7 jours)	13	0,35	0,26-0,46
Traitement < 24 heures	12	0,80	0,56-1,15
Naissance plus de 7 jours après le début du traitement	7	0,63	0,38-1,07
Age gestationnel ≤ 31 semaines	8	0,41	0,27-0,62
Age gestationnel > 34 semaines	8	0,62	0,29-1,30
Sexe masculin	3	0,43	0,29-0,64
Sexe féminin	3	0,36	0,23-0,57
Rupture prolongée et prématurée des membranes	8	0,44	0,32-0,60

L'effet thérapeutique est fortement dépendant de la durée de l'intervalle entre le moment du début de la cure (première injection) et le moment de l'accouchement (tableau 13.III). Lorsque celui-ci est inférieur à 24 heures, il existe une tendance non significative vers la diminution de l'incidence de la MMH. En fait, cet intervalle, artificiellement fixé à 24 heures mais très certainement variable selon chaque enfant, correspond au délai physiologique nécessaire à l'adsorption du produit, au transfert transplacentaire (pic sérique fœtal entre 1 et 2 heures après l'administration maternelle), à la translocation du complexe hormone-récepteur, à l'initiation et à la poursuite de la transcription, à la maturation des transcrits, à leur traduction, à la maturation posttraductionnelle du peptide ou de l'enzyme, et à l'élaboration du produit final (biosynthèse enzymatique des différents phospholipides, organisation supramoléculaire et « routage » dans les différents organelles intracytoplasmiques). Ce délai est plus important pour les synthèses nécessitant un relais fibroblastique. Lorsque l'accouchement a lieu après ce délai de 24 heures et avant 7 jours,

l'efficacité est très significativement augmentée : elle permet une réduction de l'incidence de la MMH de 24 % à 9 %. A quelques heures près, la différence d'efficacité est ainsi considérable, ce qui suggère que l'indication d'une corticothérapie néonatale doit être discutée et décidée le plus tôt possible, chaque fois qu'est présente une menace d'accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée. Lorsque l'accouchement a lieu 7 jours après le début du traitement, il existe une tendance nette mais non significative en faveur d'une réduction de l'incidence de la MMH (odds ratio : 0,63 ; IC 95 % : 0,38 - 1,07). Il est à cette occasion souvent employé le terme « d'échappement » : ce concept n'a aucun fondement expérimental *in vivo*. La non significativité est due au faible nombre d'enfants nés après les 7 premiers jours. Prétendre qu'au-delà d'une semaine après la cure, la corticothérapie n'est plus efficace en terme de diminution de l'incidence de la MMH n'est donc pas statistiquement exacte. Ce manque d'argument statistique en faveur ou non d'une efficacité tardive est très dommageable, puisqu'il conduit de nombreux centres à répéter les cures sans qu'aucune étude prospective n'ait validé cette attitude et évalué les effets secondaires.

L'efficacité de la corticothérapie anténatale dépasse la seule diminution de l'incidence de la MMH. En analysant rétrospectivement les études donnant les informations souhaitées, la gravité de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) semble moindre après corticothérapie anténatale (Ballard et Ballard, 1992). Dans la série de Van Marter, le risque de DBP est accru significativement (OR : 3,0 ; IC 95 % : 1,1-8,2) chez les nouveau-nés non traités (Van Marter et coll., 1990). Il est vrai que, dans le cas de la DBP dont la physiopathologie est multifactorielle, la corticothérapie anténatale n'est qu'un parmi de multiples facteurs pouvant influencer l'évolution respiratoire.

En affirmant que la corticothérapie anténatale est sans efficacité chez les grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines, parce que les résultats des premières études stratifiant les nouveau-nés en fonction de leur âge gestationnel sont non significatifs, Robertson a donné un sérieux coup de frein à la généralisation de cette thérapeutique au début des années 1980 (Robertson, 1982). Dans ces études, l'effectif des sous-populations concernées est presque toujours trop faible pour mettre en évidence une différence significative. En revanche, la méta-analyse de Crowley démontre que la corticothérapie anténatale garde une efficacité chez le grand prématuré (tableau 13.III) (Crowley, 1995). Une autre étude multicentrique et rétrospective récente portant sur 432 grands prématurés (âge gestationnel compris entre 26 et 31 semaines) émet le même type de conclusions, en montrant que l'incidence de la MMH est très significativement diminuée (odds ratio : 0,20 ; IC 95 % : 0,1-0,42) dans le groupe traité (10 % des enfants ont bénéficié d'une cure complète) (Maher et coll., 1994). Dans le sous-groupe d'âge gestationnel compris entre 26 et 28 semaines (8 % d'enfants traités), l'incidence de la MMH est diminuée d'environ 30 % (53,9 % versus 86,5 %) et la mortalité est

significativement diminuée dans le groupe traité. Chez le très grand prématuré (âge gestationnel inférieur à 28 SA), une seule étude prospective récente démontre une diminution non significative de l'incidence de la MMH (de 68 à 61 %) dans le groupe traité, et une diminution nette mais non significative de la gravité de la pathologie respiratoire, s'exprimant par des pressions d'insufflation plus faible (Garite et coll., 1992).

Le même bénéfice sur l'incidence de la MMH est mis en évidence par plusieurs études rétrospectives multicentriques avec des cohortes de plusieurs milliers d'enfants pesant entre 500 et 1 500 g (âge gestationnel moyen de 28 semaines) : dans toutes ces études, la corticothérapie diminue significativement la mortalité à 28 jours et l'incidence de la MMH (Wright, 1995 ; Wright et coll, 1995 ; Horbar et coll., 1995). Dans ces mêmes études, l'incidence des baro-traumatismes et celle de la dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours sont également significativement diminuées. Chez les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines, l'incidence de la MMH est très faible (< 3 %) et la différence d'incidence entre les deux groupes, même si elle est en faveur du traitement, n'est pas significative.

Corticothérapie anténatale et rupture prématurée des membranes avant terme

En cas de rupture prématurée des membranes, l'accouchement intervient dans plus de 60 % des cas entre 24 heures et 7 jours après la rupture des membranes, quel que soit le traitement instauré. C'est l'intervalle de temps où l'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale est, toute population confondue, maximal. Il est donc pertinent de s'interroger sur le bien-fondé de l'indication d'une corticothérapie anténatale dans cette sous-population dès la survenue de la rupture, d'autant plus que la rupture prématurée des membranes est considérée en soit comme un facteur accélérateur de la maturation. Ceci a récemment été remis en question (Hallak et Bottoms, 1993). La plupart des études entreprises pour répondre spécifiquement à cette question et celles plus générales mais pour lesquelles est individualisé un sous-groupe avec rupture prématurée des membranes n'ont pas mis en évidence de différence significative pour l'incidence de la MMH entre les groupes traité et contrôle (Lacaze-Masmonteil, 1995). Pour beaucoup de ces études, les cohortes sont malheureusement trop faibles pour mettre en évidence une différence significative. Lorsque est pris en compte l'ensemble des études prospectives (c'est-à-dire les études précédemment citées et les études générales pour lesquelles a été individualisé le sous groupe avec rupture prématurée des membranes), les méta-analyses concluent à une différence significative entre les 2 groupes (tableau 13.III) (Crowley, 1995 ; Hudak, 1993).

La possibilité que le risque infectieux déjà important en situation de rupture puisse être accru par la corticothérapie anténatale doit être sérieusement considérée. Altérer la réponse immunitaire, minimiser la sémilogie clinique

et biologique, favoriser les complications infectieuses chez le nouveau-né et la mère sont des risques que l'on peut légitimement craindre. La récente méta-analyse de Crowley, prenant en compte les résultats de 10 études, conclut à l'absence de risque d'infection supplémentaire chez le nouveau-né (Crowley, 1995). En revanche, le risque semble plus réel pour la mère (tableau 13.II). Plusieurs publications prenant spécifiquement en compte cet item, confirment une augmentation faible du risque d'endométrite après corticothérapie (Hallak et Bottoms, 1993). Bien entendu, la corticothérapie ne représente que l'un des facteurs favorisant le risque infectieux dans ces études. En l'absence de toute corticothérapie et antibiothérapie prophylactique, le risque de chorio-amnionite augmente de façon très significative 48 heures après la rupture des membranes (Lacaze-Masmonteil, 1995). De nombreux facteurs non systématiquement analysés dans ces études, et susceptibles de favoriser la chorioamnionite et l'endométrite dans une situation où le facteur infectieux est non seulement une complication mais aussi souvent l'un des facteurs responsables de la rupture, peuvent aussi conduire à un biais important : fréquence des examens gynécologiques et hospitalisation prolongée, durée et modalités de la tocolyse, antibiothérapie prophylactique, voie d'accouchement. La corticothérapie en cas de rupture prématurée des membranes doit rester un choix réfléchi de chaque équipe obstétricopédiatrique, après évaluation précise du risque infectieux. La place de l'amniocentèse dans cette évaluation reste encore discutée (Ville, 1995).

Le bénéfice non respiratoire de la corticothérapie anténatale

Il est démontré pour la prévention des formes graves d'hémorragies intraventriculaires (HIV) et probable pour deux complications de la grande prématurité : la persistance du canal artériel et l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) (tableau 13.II). Le bénéfice non respiratoire le plus spectaculaire de la corticothérapie anténatale est la diminution de l'incidence des hémorragies intraventriculaires (HIV). Celui-ci est démontré par la méta-analyse de Crowley et par plusieurs études prospectives ou rétrospectives récentes (Maher et coll., 1994 ; Ment et coll., 1995 ; Leviton et coll., 1993 ; Garite et coll., 1992 ; Shankaran et coll., 1995). La réduction pour les formes sévères (stades III et IV) est particulièrement impressionnante dans l'étude de Garite, portant sur les très grands prématurés (4 % seulement d'incidence dans le groupe traité, $p = 0,01$) (Garite et coll., 1992). Ce résultat est à lui seul un argument majeur en faveur de la corticothérapie chez le très grand prématuré (24 - 27 SA). Très récemment, Garland et coll. (1995) ont montré que la diminution de l'incidence des HIV sévères (odds ratio : 0,40 ; IC 95 % : 0,40-0,80) n'était pas liée uniquement à une meilleure adaptation hémodynamique à la naissance et à une moindre gravité de la pathologie respiratoire. Ce résultat suggère que la corticothérapie anténatale a peut-être un effet direct sur la maturation de la paroi des vaisseaux de la matrice germinale. Le bénéfice en terme d'incidence des HIV graves est obtenu même si la cure est simplement partielle (Shankaran et coll., 1995).

L'incidence de l'ECUN est également diminuée, selon la méta-analyse de trois études prenant spécifiquement en compte cette complication (Crowley, 1995). L'étude prospective et multicentrique de Halac confirme cet avantage : l'incidence de l'ECUN est de 7/205 (3,4 %) dans le groupe traité, contre 17/118 (14,4 %) dans le groupe témoin (Halac et coll., 1990). Cette différence est indépendante de la gravité de la pathologie respiratoire initiale. Dans les études retrospectives portant sur les enfants de faible poids de naissance, il existe en revanche une augmentation significative et inexpliquée du risque d'ECUN (Wright et coll., 1995).

Trois études ont spécifiquement étudié l'incidence de la persistance du canal artériel en fonction de la corticothérapie anténatale (Clyman et coll., 1981a ; Eronen et coll., 1993 ; Waffarn et coll., 1983). Cette incidence est trouvée à chaque fois significativement diminuée, notamment par Clyman dans une importante population de 207 prématurés pesant entre 500 et 1500 grammes (34 % versus 18 %, $p < 0,001$) (Clyman et coll., 1981a). Une tendance à la diminution de l'incidence est aussi notée dans la méta-analyse de Crowley. L'imprégnation par les glucocorticoïdes diminuerait la sensibilité des cellules de l'intima et de la media du canal artériel à la prostaglandine E2 (Clyman et coll., 1981b).

Un autre bénéfice de la corticothérapie anténatale, qui pourrait contribuer à diminuer à la fois la mortalité et la morbidité neurologique, est la meilleure adaptation cardiocirculatoire à la vie extra-utérine observée chez le grand prématuré soumis au traitement anténatal. Ceci est démontré expérimentalement : la contractibilité myocardique de l'agneau prématuré et la pression artérielle moyenne sont améliorées en cas d'exposition anténatale aux glucocorticoïdes (Stein et coll., 1993). Il est aussi démontré que les grands prématurés traités ont une meilleure pression artérielle moyenne juste après la naissance (Stein et coll., 1993) et ont un besoin moindre en soutien inotrope ou en expansion volémique (Garland et coll., 1995 ; Moise et coll., 1995).

La corticothérapie anténatale a enfin un retentissement très significatif sur le coût global des soins délivrés aux enfants prématurés. Il est démontré que dans une population d'enfants nés prématurés, elle diminue significativement la durée de l'hospitalisation (Crowley, 1995). Dès 1984, Avery avait suggéré que le traitement de seulement 25 % des 40 000 prématurés qui développent une MMH sur une année aux Etats-Unis économiserait l'équivalent de 40 millions de dollars US (Avery, 1984). Plus récemment, dans une population de prématurés d'âge gestationnel inférieur à 35 semaines, Mugford a évalué à 10 % la réduction du coût par enfant traité et à 14 % celle du coût par survivant (Mugford et coll., 1991). Sur une population de grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 31 semaines, la corticothérapie augmenterait le coût global de 7 % (conséquence directe de la diminution de la mortalité), mais diminuerait le coût par survivant d'environ 9 %. Ce calcul ne prend pas en compte le coût supplémentaire important lié à une survie plus fréquente d'enfants présentant des séquelles neurologiques. Le retentissement de la

corticothérapie anténatale sur l'incidence de la leucomalacie périventriculaire, la première cause d'infirmité motrice cérébrale chez l'ancien grand prématuré, n'a pas été évalué.

Corticothérapie anténatale et administration postnatale d'un surfactant exogène

La biosynthèse du surfactant n'est pas la seule cible pulmonaire de la corticothérapie anténatale. Celle-ci modifie les propriétés biomécaniques du poumon par des voies indépendantes du métabolisme du surfactant (Fiasone et coll., 1987). L'architecture des espaces alvéolaires est modifiée et le volume pulmonaire est augmenté (Rider et coll., 1990 ; Snyder et coll., 1992 ; Lanteri et coll., 1994). La fuite capillaire postnatale dans les espaces alvéolaires est significativement diminuée (Ikegami et coll., 1987). La synthèse fibroblastique des composantes de la matrice extracellulaire (élastine, collagène) est modifiée qualitativement (Snyder et coll., 1992). Chez le lapin prématuré, les propriétés biomécaniques du poumon après administration de cortisol sont améliorées sans changement significatif du pool de surfactant intra-alvéolaire (Ikegami et coll., 1991). La corticothérapie anténatale stimule également l'activité d'enzymes susceptibles de jouer un rôle postnatal important : c'est le cas des enzymes aux activités antioxydantes, et de canaux impliqués dans la résorption du liquide pulmonaire (Frank et coll., 1985 ; Champigny et coll., 1994). Toutes ces données suggèrent que la corticothérapie anténatale améliore le pronostic respiratoire immédiat selon des mécanismes surfactant et non surfactant dépendants. Il est donc logique d'observer expérimentalement une synergie entre la corticothérapie anténatale et l'administration d'un surfactant exogène (Jobe, 1989 ; Chen et coll., 1995).

Les mécanismes biochimiques sous-tendant cette synergie sont a priori nombreux : diminution de la fuite capillaire trans-épithéliale susceptible de limiter l'inactivation secondaire du surfactant exogène, effet maturatif sur les enzymes du métabolisme phospholipidique modifiant le *turn over* et la réutilisation du surfactant administré, combinaison apoprotéines endogènes - phospholipides exogènes (Jobe et coll., 1993 ; Holm, 1993). Tout récemment, le groupe de Jobe a montré qu'une partie du pool fonctionnel du surfactant intraalvéolaire peut être enzymatiquement converti en une forme inactive (Ueda et coll., 1994). Cette conversion implique une sérine protéase appelée convertase, dont l'activité semble plus importante chez le prématuré que chez l'adulte (Ueda et coll., 1994). La corticothérapie anténatale diminue chez l'agneau prématuré le pool de surfactant non fonctionnel en diminuant l'activité de conversion (Ueda et coll., 1995).

La synergie corticothérapie anténatale-surfactants exogènes apparaît évidente lors de l'analyse rétrospective des essais contrôlés avec les surfactants exogènes artificiels ou naturels (Jobe et coll., 1993 ; Gunkel et coll., 1995 ;

28 jours, la mortalité d'origine respiratoire et l'incidence des HIV est clairement présent dans les populations traitées par surfactant naturel ou exogène. Dans l'une des plus récentes études prospectives évaluant le bénéfice de la corticothérapie à l'ère du surfactant exogène, les besoins en surfactant, la durée de ventilation et d'oxygénothérapie, l'incidence des HIV sont moindres dans le groupe soumis au traitement anténatal (Kari et coll., 1994).

Effets secondaires de la corticothérapie anténatale

Chez le singe, un traitement par la β -méthasone durant la gestation diminue le nombre d'alvéoles par unité de volume et la surface des échanges gazeux, et altère la distribution des composantes du tissu conjonctif (Beck et coll., 1981). Chez le rat nouveau-né, la dexaméthasone perturbe la septalisation alvéolaire et la transformation des pneumocytes de type II en type I (Massaro et coll., 1985). Ces altérations morphologiques s'accompagnent d'une réduction importante et durable du contenu en ADN du poumon (Sahebhami et Domino, 1989). La croissance cérébrale peut aussi être compromise par une réduction irréversible de la population neuronale (Johnson et coll., 1981). Dans toutes ces études expérimentales, les doses cumulées sont largement supérieures à celles administrées par voie transplacentaire dans les différents protocoles cliniques. A court terme, l'incidence des infections néonatales et maternelles n'est globalement pas augmentée dans la population traitée, qu'il y ait ou non rupture prématurée des membranes. Cependant, dans les populations de faible poids de naissance, les études rétrospectives sont en faveur d'une plus grande fréquence des infections néonatales dans le groupe traité (Wright et coll., 1995). Certaines des études évaluant l'efficacité de la corticothérapie en cas de rupture prématurée des membranes soulignent également une augmentation du risque infectieux chez la mère (Hallak et Bottoms, 1993). A distance, les études de suivi des cohortes traitées, pour certaines jusqu'à 12 ans, concluent dans leur globalité à l'absence de retentissement délétère à long terme sur la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien, les fonctions respiratoires, la fréquence des infections, le développement intellectuel et les performances scolaires (Crowley, 1995 ; Ward, 1993). Dans les études de suivi de la cohorte néo-zélandaise de Liggins et de la *Collaborative Study*, comportant hélas une fraction importante d'enfants perdus de vue (12 à 36 %), l'incidence des anomalies neurologiques à long terme est même légèrement plus faible dans le groupe traité (OR : 0,61 ; IC 95 % : 0,34-1,08). Depuis le premier essai de Liggins dans les années 1970, aucun effet secondaire qui puisse être spécifiquement lié à l'administration anténatale de glucocorticoïdes n'a été rapporté. Il convient de rappeler que l'inocuité de la corticothérapie à court et à long terme n'est démontrée que chez les enfants soumis à une cure unique. Il est légitime de s'interroger sur le retentissement de multiples cures sur l'axe hypophyse - surrénale et sur la croissance anté- et post-natale.

Interactions glucocorticoïdes - hormones thyroïdiennes

L'effet des hormones thyroïdiennes sur la maturation pulmonaire est expérimentalement bien établi. Les poumons de fœtus de lapin soumis à un traitement par la thyroxine (T4) ont une meilleure aération, un nombre plus important d'inclusions lamellaires et une maturation morphologique accélérée (Post et Smith, 1992 ; Bourbon et Fraslon, 1991). *Ex vivo*, dans des explants pulmonaires, l'effet des hormones thyroïdiennes seules sur la biosynthèse des phospholipides est modérée, mais l'effet d'un traitement par les glucocorticoïdes est multiplié en présence de T4 (Post et Smith, 1992 ; Bourbon et Fraslon, 1991). Malheureusement, la très faible perméabilité du placenta des primates ne permet pas d'envisager de traiter le fœtus avec une administration maternelle, et oblige à recourir à une amniocentèse pour administrer la thyroxine dans le liquide amniotique ou à l'administration de *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) à la mère. La première modalité thérapeutique a de rares adeptes. L'injection hebdomadaire de 400 µg de T4 dans le liquide amniotique à partir de 27 semaines d'aménorrhée s'accompagne d'une augmentation du rapport L/S et d'une diminution de l'incidence de la MMH chez les enfants pesant plus de 1 000 grammes (Romaguera et coll., 1990 ; Romaguera et coll., 1993). L'obligation de réaliser une amniocentèse (qui permet cependant d'évaluer l'efficacité sur la synthèse phospholipidique), le petit nombre d'enfants traités pour lesquels est rapportée une diminution de l'incidence de la MMH et l'incertitude de l'innocuité d'un tel traitement à court et à long terme ne permettent pas d'envisager pour l'instant un large usage de cette alternative thérapeutique. Durant la vie fœtale, le TRH est un tripeptide synthétisé par le foie, le pancréas et l'hypothalamus (De Zegher et coll., 1992). Sa sécrétion hypothalamique stimule la production par l'antéhypophyse fœtale de thyrotropine (TSH) et de prolactine (De Zegher et coll., 1992). Chez l'homme, à l'inverse des hormones thyroïdiennes et de la TSH, le TRH passe la barrière placentaire : l'administration de TRH pendant la gestation entraîne un pic de TSH fœtal entre 30 et 90 minutes et un pic de T3 fœtale environ 2 à 4 heures après le bolus de TRH (Moya et coll., 1991). Elle s'accompagne également d'une augmentation de la concentration sérique fœtale en prolactine (Moya et coll., 1991). L'administration pendant le travail de 400 µg ou de 600 µg de TRH avant l'accouchement donne lieu au même pic de TSH et de T3 dans le sang prélevé au cordon de nouveau-nés à terme. Ballard a montré que l'administration pendant le travail de 1 à 4 bolus (400 µg de T4) à des mères soumises également à un traitement par β -méthasone et en menace d'accouchement prématuré conduit à une augmentation significative des concentrations sériques du nouveau-né en T3, T4, TSH et prolactine, et ce quel que soit le terme compris entre 26 et 34 semaines (Ballard et coll., 1992a). La dose de 400 µg par bolus ou une administration courte en intraveineuse pour deux ou six administrations étalées sur 24 à 48 heures constituent le schéma thérapeutique classique, sauf pour le groupe australien qui utilise 200 µg par bolus pour un total de 4 bolus (Actobat Study Group, 1995).

L'action synergique TRH (administrée à la femelle gestante) - glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire est démontrée par plusieurs études expérimentales. Cette synergie se traduit notamment par une accélération de la maturation morphologique, par un accroissement des performances mécaniques pulmonaires et par une augmentation de la concentration en phospholipides du produit de lavage de poumons d'agneaux prématurés soumis au double traitement (Campos et coll., 1992 ; Tabor et coll., 1990 ; Ikegami et coll., 1991 ; Moraga et coll., 1994). La synergie hormonale assure également une meilleure adaptation cardiocirculatoire de l'animal prématuré après la naissance, potentialise l'effet des catécholamines sur la résorption du liquide pulmonaire et améliore l'effet postnatal de l'administration d'un surfactant exogène (Barker et coll., 1990 ; Stein et coll., 1994 ; Ikegami et coll., 1987a). Cette action bénéfique du TRH n'est pas toujours observée dans certaines circonstances expérimentales : par exemple, l'aptitude des rats nouveau-nés à survivre en milieu hyperoxique est diminuée lorsqu'ils sont soumis à un traitement anténatal par le TRH (Rodriguez-Pierce et coll., 1992).

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont maintenant publiés (*Actobat Study Group*, 1995 ; Morales et coll., 1989 ; Ceriani Cernandes et coll., 1992 ; Ballard et coll., 1992b ; Knight et coll., 1994). Tous comparent l'effet de la β -méthasone seule à celui de l'association β -méthasone -TRH. Les résultats de quatre des cinq essais de la méta-analyse (Morales et coll., 1989 ; Ceriani Cernandes et coll., 1992 ; Ballard et coll., 1992b ; Knight et coll., 1994) concluent à une diminution dans le groupe TRH-glucocorticoïdes de l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) (odds ratio : 0,70 ; IC 95 % : 0,55-0,89), et de celle de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) (odds ratio : 0,55 ; IC 95 % : 0,39-0,78). C'est surtout sur l'incidence des formes graves de MMH que l'action semble la plus bénéfique (odds ratio : 0,50 ; IC 95 % : 0,34-0,72). En revanche, tout récemment, l'étude australienne *Actobat*, incluant 1 234 patientes, conclut à l'absence de différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence de la MMH, de besoins en surfactant exogène, de durée de ventilation et d'oxygénation (*Actobat Study Group*, 1995). Il existe même une tendance à l'augmentation de l'incidence de la MMH dans le groupe soumis à la bithérapie (odds ratio : 1,17 ; IC 95 % : 1,00-1,36), tendance qui disparaît dans le sous-groupe des enfants nés 10 jours après l'administration de TRH. Les effets maternels (flush, nausées, vomissements, élévation de la pression artérielle) sont fréquents, et ce malgré des bolus de TRH de 200 μ g. L'absence d'efficacité de la bithérapie dans cette étude n'est pas expliquée par la posologie moindre de TRH : cette dernière dose stimule aussi efficacement l'axe fœtal hypophyso-thyroïde (Crowther et coll., 1995). Dans l'attente des résultats d'études complémentaires, il apparaît donc déraisonnable d'avoir recours hors étude contrôlée à l'association thérapeutique β -méthasone -TRH.

En conclusion, chez le nouveau-né prématuré avant 34 semaines de gestation, le bénéfice de l'administration anténatale d'une cure de β -méthasone (Célestène chronodose® : injection intramusculaire de 2 ampoules = 12 mg, répétée 1 fois après 24 heures) ou d'une cure de dexaméthasone (Soludécadron® : 6 mg en intramusculaire toutes les 12 heures, 4 fois) est parfaitement établi. Lorsque la naissance a lieu entre 24 heures et 7 jours après le début du traitement (c'est-à-dire après la première injection), la mortalité et l'incidence de la MMH et des HIV sont très significativement diminuées. La survenue d'une MMH malgré le traitement ne doit pas être considérée comme un échec : la détresse respiratoire est moins grave et l'efficacité de différentes méthodes de ventilation et des surfactants exogènes est renforcée par l'imprégnation hormonale anténatale.

Le large recours à la corticothérapie anténatale est sûrement l'un des facteurs qui contribue au succès, dans le traitement de la MMH du grand prématuré, de modes de ventilation peu barotraumatiques comme la pression positive continue nasale (PPC nasale) ou l'association surfactant exogène naturel modifié - PPC nasale (Verder et coll., 1994 ; Jacobsen et coll., 1993). Le délai d'environ 24 heures après la première injection, nécessaire pour que l'hormone exerce ses effets biologiques, justifie de débiter la cure le plus rapidement possible. Même si la probabilité que l'accouchement ait lieu avant la fin de ce délai est forte, le traitement doit être néanmoins commencé, car un effet bénéfique sur l'incidence de la MMH et celle des HIV est malgré tout démontré. Si une détresse respiratoire se manifeste après la naissance, la possibilité de finir le traitement peut d'ailleurs être discutée (Sanders et coll., 1994).

L'analyse rétrospective de l'étude multicentrique OSIRIS conduite en 1989 et 1990 et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un surfactant artificiel montre qu'en moyenne seulement 15 % des enfants sont soumis au traitement hormonal anténatal avec des variations selon les centres de 0 % à plus de 50 % (Osiris Collaborative Group, 1992). L'incidence actuelle est difficile à évaluer mais il est certainement possible de l'améliorer par une meilleure coordination obstétricopédiatrique et une diffusion la plus large possible de l'information. Si l'efficacité de la corticothérapie anténatale sur l'incidence de la MMH en cas de rupture prématurée des membranes est plus controversée, elle reste justifiée pour ses autres effets maturatifs et protecteurs, notamment pour la prévention des HIV graves.

Le risque infectieux doit être évalué au mieux, en ayant pour certains éventuellement recours à l'amniocentèse, car l'incidence des complications infectieuses maternelles est peut-être augmentée dans cette situation particulière (Ville, 1995). Les circonstances où le recours à la corticothérapie anténatale peut donner lieu à des complications sont très rares : elles sont alors toujours en rapport avec une pathologie maternelle (diabète grave et de contrôle difficile, infection mal contrôlée, traitement prolongé par les β -mimétiques, œdème pulmonaire). Il n'y a pas de contre-indication d'ordre pédiatrique à la corticothérapie anténatale. L'administration de dexaméthasone ou de

β -méthasone peut entraîner des altérations transitoires du rythme cardiaque fœtal : réduction de la variabilité avec la β -méthasone, augmentation avec la dexaméthasone (Derks et coll., 1995). Cet effet des hormones doit être reconnu pour éviter une extraction précipitée et attribuée à tort à une souffrance fœtale. Certains arguments plaident pour le recours plutôt à la β -méthasone qu'à la dexaméthasone :

- la rémanence de la composante retard du célestène chronodose[®] (acétate) si l'accouchement a lieu dans les 12 heures suivant la première injection (l'enfant reçoit alors la moitié effective de la cure en cas de β -méthasone, mais seulement un quart en cas de dexaméthasone) ;
- les résultats en terme de mortalité des méta-analyses distinguant dexaméthasone et β -méthasone : la différence est significative pour la β -méthasone (odds ratio : 0,52 ; IC 95 % : 0,39 - 0,70), mais non significative pour la dexaméthasone (odds ratio : 0,89 ; IC 95 % : 0,60 - 1,32). L'absence de différence pour la dexaméthasone n'est pas expliquée par un effet moindre sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines car, pour les deux drogues, la réduction de l'incidence de la MMH est très significative ;
- la présence de sulfite dans la préparation à base de dexaméthasone pour laquelle une imputabilité dans la survenue d'accident allergique chez l'adulte a été suggérée ;
- le confort maternel (deux injections au lieu de quatre injections).

Le bénéfice des cures itératives hebdomadaires, proposées par certains en situation à risque comme les grossesses multiples, n'est pas démontré (Pons et coll., 1994). L'évaluation de la maturation pulmonaire fœtale après amniocentèse pour décider de la poursuite des cures pourrait être envisagée, mais un test de maturation négatif dans le liquide amniotique n'exclut pas une maturité pulmonaire satisfaisante et l'amélioration de l'adaptation respiratoire postnatale n'est pas uniquement dépendante du surfactant (Lacaze-Masmonteil et Lepercq, 1995). Les conséquences sur le développement fœtal et sur l'axe hypophyse-surrénale de ces cures multiples n'ont pas été évaluées. En l'absence d'étude prospective et de suivi de cohortes, le recours à des cures systématiques ou itératives, proposées par de nombreuses équipes, n'est pas recommandé par la récente conférence de consensus du NIH (National Institute of Health, 1995). Il faut savoir mettre en balance le risque potentiel et non connu de cures multiples et les avantages escomptés. Par exemple, est-il nécessaire chez une patiente parvenue au terme de 31 SA et ayant déjà reçu trois cures de poursuivre les cures systématiques si, au delà de cet âge gestationnel, le risque de MMH en l'absence de tout traitement préventif est inférieur à 20 % et celui de complications graves d'une MMH bien prise en charge (décès, dysplasie bronco-pulmonaire) quasiment nul ? En pratique, deux stratégies sont envisageables : administration systématique entre 7 et 10 jours après la première cure d'une deuxième cure et possibilité d'une ou au maximum deux cures supplémentaires (soit 4 au total) si l'âge gestationnel au moment de la première cure est inférieur à 28 SA ; administration d'une première cure et indication de deuxième cure, au delà de 7 à 10 jours après la

première cure, uniquement en cas de modifications obstétricales laissant suspecter une nouvelle récurrence de menace d'accouchement prématuré (qu'elle soit spontanée ou décidée par le corps médical).

BIBLIOGRAPHIE

Actobat Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995, **345** : 877-882

AVERY M, MEAD J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959, **97** : 517-523

AVERY ME. The argument for prenatal administration of dexamethasone to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984, **104** : 240

BALLARD PL, GRANBERG JP, BALLARD RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975, **56** : 1548-1554

BALLARD PL, LIGGINS GC, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980, **14** : 122-127

BALLARD PL, BALLARD RA, CREASY RK et coll. Plasma thyroid hormones and prolactin in premature infants and their mothers after prenatal treatment with TRH. *Pediatr Res* 1992a, **32** : 673-678

BALLARD RA, BALLARD PL, CREASY RK et coll. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992b, **339** : 510-515

BALLARD RA, BALLARD PL. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by pharmacological methods. In : Pulmonary Surfactant, from molecular biology to clinical practice. Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ eds, Elsevier, Amsterdam, 1992, 539-560

BARKER PM, MARKIEWICZ M, PARKER KA et coll. Synergistic action of T3 and hydrocortisone on epinephrine-induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr Res* 1990, **27** : 588-591

BATENBURG JJ, ELFRING RH. Regulation of fatty acid and phosphatidylcholine synthesis in fetal rat type II cells by glucocorticoid at a pretranslational level. In : Lung surfactant : basic research in the pathogenesis of lung disorders. Müller B, Von Wichert Peds, karger, Basel, 1994, 62-68

BEATO M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989, **56** : 335-344

BECK JC, MITZNER W, JOHNSON JWC et coll. Betamethasone and the Rhesus fetus : effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981, **15** : 235-240

BLACKBURN WR, TRAVERS H, POTTER M. The role of the pituitary-adrenal-thyroid axes in lung differentiation. I. Studies of the cytology and physical properties of anencephalic fetal rat lung. *Lab Invest* 1972, **26** : 306-318

BOURBON JR, FRASLON C. Developmental aspects of the alveolar epithelium and the pulmonary surfactant system. In : Pulmonary surfactant : biochemical, functional, regulatory, and clinical concepts. Bourbon JR ed, CRC Press, Boca Raton, 1991, 257-324

BRADLEY BS, KUMAR SP, METHA PN, EZHUTHACHAN SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol* 1994, **83** : 869-872

CAMPOS GA, GUERRA FA, BRÜMMER E et coll. Synergistic effect of cortisol and TRH on lung maturation in the fetal sheep entails connective tissue maturation. *Biol Res* 1992, **25** : 95-100

CERIANI CERNADES J, FUSTIHARA C, ALTHABE F, ALTHABE O. Controlled trial of prenatal betamethasone plus TRH for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infant. *Pediatr Res* 1992, **32** : 738-742

CHAMPIGNY G, VOILLEY E, LINGUEGLIA E et coll. Regulation of expression of the lung amiloride-sensitive Na⁺ channel by steroid hormones. *Embo J* 1994, **13** : 2177-2181

CHEN CM, IKEGAMI M, UETA T et coll. Exogenous surfactant function in very preterm lambs with and without fetal corticosteroid treatment. *J Appl Physiol* 1995, **78** : 955-960

CLEMENTS JA. Dependence of pressure - volume characteristics of lungs on intrinsic surface active material. *Am J Physiol* 1956, **187** : 592

CLYMAN RI, BALLARD PL, SNIDERMAN S et coll. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981a, **98** : 123-126

CLYMAN RI, MAURAY F, ROMAN C et coll. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. *J Pediatr* 1981b, **98** : 126-128

COLE TJ, BLENDY JA, MONAGHAN AP et coll. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev* 1995, **9** : 1608-1621

CROWLEY P. Antenatal corticosteroid therapy : A meta-analysis of the randomized trials, 1972 - 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 322-335

CROWTHER C, HASLAM R, HILLER J et coll. Thyrotropin-releasing hormone : Does two hundred micrograms provide effective stimulation to the preterm fetal pituitary gland compared with four hundred micrograms ? *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 719-723

DE ZEGHER F, SPITZ B, DEVLIEGER H. Prenatal treatment with thyrotropin releasing hormone to prevent neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 1992, **67** : 450-454

DERKS JB, MULDER EJH, VISSER GHA. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, **102** : 40-46

ERONEN M, KARI A, PESONEN E, HALLMAN M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus : a randomized double blind study. *Am J Dis Child* 1993, **147** : 187-192

FARRELL PM, ENGLE MJ, ZACHMAN RD et coll. Amniotic fluid phospholipids after maternal administration of dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 1983, **145** : 484-490

FIASONE J, JACOBS HC, MOYA FR et coll. Betamethasone increases pulmonary compliance in part by surfactant independent mechanisms in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1987, **22** : 730-735

FIELD D, DAVIS C, ELBOURNE D, GRANT A, JOHNSON A, MACRAE D. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996, **348** : 75-82

FRANK L, LEWIS PL, SOSENKO IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985, **75** : 569-574

GARITE TJ, RUMNEY P, BRIGGS GG et coll. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 646-651

GARLAND JS, BUCK R, LEVITON A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995, **126** : 272-279

GOULD C, PARRY G, OGSTON S, CABORN D et coll. Trends and variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome recommendations for national and international comparative audit. *Br J Obstet Gynecol* 1996, **103** : 534-540

GUNKEL JH, MITCHELL BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 281-285

HALAC E, HALAC J, BEQUE EF et coll. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis : a controlled trial. *J Pediatr* 1990, **117** : 132-138

HALLAK M, BOTTOMS SF. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes : a myth. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1045-1049

HOLM BA. Surfactant replacement therapy : new levels of understanding. *Am Rev Respir Dis* 1993, **148** : 834-836

HORBAR JD, for the Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1 500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 275-281

HUDAK ML. The use of antenatal steroid therapy for anticipated preterm delivery. In : Textbook of prematurity. Witter Fr, Keith LG, eds. Little, Brown, 1993, 185-202

IANNUZZI DM, ERTSEY R, BALLARD PL. Biphasic glucocorticoid regulation of pulmonary surfactant protein-A : characterization of the inhibitory process. *Am J Respir* 1993, **264** : L236-244

IKEGAMI M, BERRY D, ELKADY T et coll. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lung of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest* 1987a, **79** : 1371-1378

IKEGAMI M, JOBE AH, PETTENAZO A et coll. Effects of maternal treatment with corticosteroids, T3, TRH and their combinations on lung function of ventilated preterm rabbits with and without surfactant treatments. *Am Rev Respir Dis* 1987b, **136** : 892-898

IKEGAMI M, POLK D, TABOR B et coll. Corticosteroid and thyrotropin-releasing hormone effects on preterm sheep lung function. *J Appl Physiol* 1991, **70** : 2268-2278

JACOBSEN T, GRONVALL J, PETERSEN S, ANDERSEN GE. « Minitouch » treatment of very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 934-938

JOBE JA. Lung maturational agents and surfactant treatments : are they complementary in preterm infants ? *J Perinatol* 1989, **9** : 14-18

JOBE AH, MITCHELL BR, GUNKEL JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 508-513

JOHANSSON J, CURSTEDT T, ROBERTSON B. The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J* 1994, **7** : 372-391

JOHNSON JW, MITZNER W, BECK JC et coll. Long term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **141** : 1053-1064

KARI MA, HALLMAN M, ERONEN M et coll. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant : a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994, **93** : 730-736

KITTERMAN JA, LIGGINS GC, CAMPOS GA et coll. Prepartum maturation of the lung in fetal sheep ; relation to cortisol. *J Appl Physiol* 1981, **51** : 384-390

KNIGHT DB, LIGGINS GC, WEALTHALL SR. A randomized, controlled trial of antepartum TRH and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 11-16

LACAZE-MASMONTEIL T, LEPERCQ J. Place des glucocorticoïdes, de la TRH et des surfactants exogènes dans la prise en charge de la prématurité. In : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tournaire M ed, Vigot, Paris, 1995, 37-66

LACAZE-MASMONTEIL T. Rupture prématurée des membranes avant terme et accélération de la maturation pulmonaire. In : JPOP 1995 : Rupture prématurée des membranes entre 26 et 37 SA. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1995, 90-96

LAGERCRANTZ H, SLOTKIN TA. The "stress" of being born. *Sci Am* 1986, **254** : 100-112

LANTERI CJ, WILLET KE, KANO S et coll. Time course of changes in lung mechanics following fetal steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150** : 759-765

LEVITON A, KUBAN KC, PAGANO M et coll. Antenatal cortico-steroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight babies. *Pediatrics* 1993, **91** : 1083-1088

LIGGINS GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969, **45** : 515-523

LIGGINS GC, HOWIE RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, **50** : 515-525

LILEY HG, WHITE RT, BENSON BJ, BALLARD PL. Glucocorticoids both stimulate and inhibit production of pulmonary surfactant protein A in fetal human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 9090-9100

LILEY HG, WHITE RT, WARR RG et coll. Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung. *J Clin Invest* 1989, **83** : 1191-1197

MAHER JE, CLIVER SP, GOLDENBERG RL et coll. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 869-873

MASSARO D, TEICH N, MAXWELL S et coll. Postnatal development of alveoli : regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest* 1985, **76** : 1297-1305

MC CORMICK SM, MENDELSON CR. Human SP-A1 and SP-A2 genes are differentially regulated during development and by cAMP and glucocorticoids. *Am J Physiol* 1994, **266** : L367-L374

MENT LR, OH W, EHRENKRANZ RA et coll. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 795-800

MOISE AA, WEARDEN ME, KOZINETZ CA et coll. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995, **95** : 845-850

MOOG F. The influence of the pituitary-adrenal system on the differentiation of phosphatase in the duodenum of the suckling mouse. *J Exp Zool* 1953, **124** : 329-346

MORAGA FA, RIQUELME RA, LOPEZ AA et coll. Maternal administration of glucocorticoid and TRH enhances fetal lung maturation in undisturbed pre-term lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 729-734

MORALES WJ, O'BRIEN WF, ANGEL JF et coll. Fetal lung maturation : the combined use of corticosteroids and TRH. *Obstet Gynecol* 1989, **73** : 111-116

MOYA F, MENA P, FORADORI A et coll. Effet of maternal administration of thyrotropin releasing hormone on the preterm fetal pituitary-thyroid axis. *J Pediatr* 1991, **119** : 966-971

MUGFORD M, PIERCY J, CHALMERS I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991, **66** : 757-764

MUGILA L, JACOBSON L, DIKES P, MAJZOUB JA. Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 1995, **373** : 427-432

NIH Consensus Development Panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995, **273** : 413-418

OSIRIS collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - the judgment of Osiris. *Lancet* 1992, **340** : 1363 -1369

PATTLE RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 1955, **175** : 1125-1126

PIPER JM, XENAKIS EMJ, MC FARLAND 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* 1996, **87** : 169-74

PONS JC, FOURNET P, MAGNY JF, FRYDMAN R. Prise en charge obstétricale des grossesses triples. In : *J Pediatr O P* 1994 : Les grossesses multiples. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1994, 14-30

POST M, TORDAY JS, SMITH BT. Alveolar type II cells isolated from fetal rat lung organotypic cultures synthesize and secrete surfactant-associated phospholipids and respond to fibroblast-pneumonocyte factor. *Exp Lung Res* 1984, **7** : 53-65

POST M. Maternal administration of dexamethasone stimulates cholinephosphate cytidyl transferase activity in fetal type II cells. *Biochem J* 1987, **241** : 291-296

POST M, SMITH BT. Hormonal control of surfactant metabolism. In : *Pulmonary Surfactant from molecular biology to clinical practice*. Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ eds, Elsevier, Amsterdam, 1992, 379-424

- RALL L, PICTET R, GITHENS S, RUTTER WJ. Glucocorticoids modulate the *in vitro* development of the embryonic rat pancreas. *J Cell Biol* 1977, **75** : 398-409
- REBELLO CM, IKEGAMI M, POLK DH, JOBE AH. Postnatal lung responses and surfactant function after or maternal corticosteroid treatment. *J Appl Physiol* 1996, **80** : 1574-1680
- RIDER ED, JOBE AH, IKEGAMI M et coll. Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. *J Appl Physiol* 1990, **68** : 1134-1141
- ROBERTSON NRC. Advances in respiratory distress syndrome. *Br Med J* 1982, **284** : 917-918
- RODRIGUEZ-PIERCE M, SOSENKO I, FRANK L. Prenatal thyroid releasing hormone and thyroid releasing hormone plus dexamethasone lessen the survival of newborn rats during prolonged high O₂ exposure. *Pediatr Res* 1992, **32** : 407-411
- ROMAGUERA J, ZORRILLA C, DE LA VEGA A et coll. Responsiveness of L/S ratio of the amniotic fluid to intra-amniotic administration of thyroxine. *Am J Obstet Gynecol Scand* 1990, **69** : 119-122
- ROMAGUERA J, RAMIREZ M, ADAMSONS K. Intra-amniotic thyroxine to accelerate fetal maturation. *Sem Perinatol* 1993, **17** : 260-266
- RYAN CA, FINER NN. Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995, **126** : 317-319
- SAHEBJAMI H, DOMINO M. Effects of postnatal dexamethasone treatment on development of alveoli in adult rats. *Exp Lung Res* 1989, **15** : 961-969
- SANDERS RJ, COX C, PHELPS DL, SINKIN RA. Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994, **36** : 122-128
- SCHELLHASE DE, SHANNON JM. Effects of maternal dexamethasone on expression of SP-A, SP-B, and SP-C in the fetal rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991, **4** : 304-312
- SCHROD L, HORNEMAN F, VONSTOCKHAUSEN HB. Chemiluminescence activity of phagocytes from tracheal aspirates of premature infants after surfactant therapy. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 719-723
- SCOTT JE, DAS RM. Production of fibroblast-pneumocyte like factor by fetal rabbit lung fibroblasts : isolation and effects of it and related factors on fetal type II cells *in vitro*. *Life Sci* 1993, **53** : 765-774
- SCOTT SM, WATTERBERG KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995, **37** : 112-116
- SHANKARAN S, BAUER CR, BAIN R et coll. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 305-312

SNYDER JM, JOHNSTON JM, MENDELSON CR. Differentiation of type II cells of human fetal lung *in vitro*. *Cell Tissue Res* 1981, **220** : 17-25

SNYDER JM, RODGERS HF, O'BRIEN JA et coll. Glucocorticoids effects on rabbit fetal lung maturation *in vivo* : an ultrastructural morphometric study. *Anat Rec* 1992, **232** : 133-140

SOSENKO IRS, LEWIS PL, FRANK L. Metyrapone delays surfactant and antioxydant enzyme maturation in developing rat lung. *Pediatr Res* 1986, **20** : 672-675

STEIN HM, OYAMA K, MARTINEZ A et coll. Effects of corticosteroids in preterm sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanisms at birth. *Am J Physiol* 1993, **264** : E763-E769

STEIN HM, MARTINEZ A, BLOUNT L, OYAMA K, PADBURY JF. The effects of corticosteroids and TRH on newborn adaptation and sympathoadrenal mechanisms in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 17-24

SUSKE G, OESTREICH K, VARNHOLT V, LASCH P, KACHEL W. Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatric* 1996, **85** : 713-718

TABOR BL, IKEGAMI M, JOBE AH et coll. Dose response of TRH on pulmonary maturation in corticosteroid-treated preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 669-676

TERAMO K, HALLMAN M, RAIVIO KO. Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor. Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr Res* 1980, **14** : 326-329

TYSON JE, KENNEDY K, BROYLES S, ROSENFELD CR. The small for gestational age infant : accelerated or delayed pulmonary maturation ? Increased or decreased survival ? *Pediatrics* 1995, **95** : 534-538

UEDA T, IKEGAMI M, JOBE A. Developmental changes of sheep surfactant : *in vivo* function and *in vitro* subtype conversion. *J Appl Physiol* 1994, **76** : 2701-2706

UEDA T, IKEGAMI M, POLK D, MIZUNO K, JOBE A. Effects of fetal corticosteroid treatments on postnatal surfactant function in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1995, **79** : 846-851

VAN GOLDE LMG, BATTENBURG JJ, ROBERTSON B. The pulmonary surfactant system : biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988, **68** : 374-455

VAN GOLDE LMG. Potential role of surfactant proteins A and D in innate lung defense against pathogens. *Biol Neonate* 1995, **67** : 2-17

VAN MARTER LJ, LEVITON A, KUBAN KCK et coll. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990, **86** : 331-336

- VERDER H, ROBERTSON B, GREISEN G et coll. Surfactant therapy and nasal continuous positive pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1051-1055
- VILLE Y. Diagnostic de la rupture et diagnostic précoce de l'infection. In : J Pediatr O P 1995 : Rupture prématurée des membranes entre 26 et 37 SA. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1995 : 78-84
- VON NEERGAARD K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Gesamt Exp Med* 1929, **66** : 373-394
- WAFFARN F, SIASSI B, CABAL LA, SCHMIDT PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1983, **137** : 336-338
- WANG J, KULISZEWSKI M, YEE W et coll. Cloning and expression of glucocorticoid-induced genes in fetal rat lung fibroblasts ; transforming growth factor β 3. *J Biol Chem* 1995, **270** : 2722-2728
- WARD RM. Drug therapy of the fetus. *J Clin Pharmacol* 1993, **33** : 780-789
- WARD RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. In : Pediatrics in Perinatology : fetal drug therapy, vol **21**, WB Saunders, Philadelphia, 1994, 523-542
- WHITE E, SHY KK, BENEDETTI TJ. Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986, **67** : 57-62
- WHITE A, MARCUCCI G, ANDREWS E. Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 286-290
- WRIGHT LL, for the NICHD Neonatal Research Network. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants : the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 269-74
- WRIGHT LL, HORBAR JD, GUNKEL H et coll. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 263-269
- XU ZX, SMART DA, WEINHOLD PA, FELDMAN DA. Glucocorticoid induction of fatty acid synthetase mediates the stimulatory effect of the hormone on choline-phosphate cytidylyltransferase activity in fetal rat lung. *Biochem Biophys Acta* 1990, **1044** : 70-76