

## Corticostéroïdes anténataux – doit-on en donner plus?

Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

Professeure adjointe de clinique

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

Pharmacienne

Hôpital Sainte-Justine

**Titre de l'article** - Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm labor. JAMA 2001;286:1581-7.

**Auteurs** - Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L et collaborateurs.

**Commanditaires** - « March of Dimes », fondation Berlex, association périnatale du Wisconsin, centre de recherche clinique périnatal du centre de santé de l'Université du Colorado.

**Cadre de l'étude** - L'étude s'est déroulée dans 13 centres hospitaliers universitaires des États-Unis entre février 1996 et avril 2000. Chacune des institutions a fait approuver le protocole par son comité d'éthique.

**Devis** - Randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo.

**Objectif de l'étude** - Évaluer l'efficacité d'une administration hebdomadaire de corticostéroïdes anténataux versus un seul régime dans le but de réduire la morbidité néonatale. Évaluer les morbidités maternelle et néonatale potentielles associées à des doses répétées de corticostéroïdes anténataux.

**Patients** - Des femmes enceintes de 24 à 32 semaines et 6 jours à haut risque de travail préterme ont été enrôlées. Les critères d'inclusion étaient les suivants : travail prématuré avec membranes intactes, rupture prématurée des membranes, maladie maternelle ou vie du fœtus à risque. Les motifs d'exclusion s'établissaient comme suit : patientes nécessitant un accouchement immédiat, anomalies fœtales incompatibles avec la vie, maturité pulmonaire fœtale documentée, infection active à VIH ou tuberculose active.

### **Interventions**

Toutes les patientes recevaient un régime complet de corticostéroïdes anténataux (soit la bétaméthasone 12 mg intramusculaire aux 24 heures pour 2 doses ou la dexaméthasone 6 mg intramusculaire aux 12 heures pour 4 doses). Si la patiente n'accouchait pas dans la semaine suivant le premier régime de

corticostéroïdes anténataux, elle était invitée à participer à l'étude.

Les patientes étaient assignées par la pharmacie à recevoir soit la bétaméthasone 12 mg intramusculaire aux 24 heures pour 2 doses toutes les semaines jusqu'à 34 semaines de grossesse ou jusqu'à l'accouchement (régime hebdomadaire) ou un placebo identique administré de la même façon (régime unique).

### **Points évalués**

La variable principale est la morbidité composée définie comme la présence d'une des complications suivantes : syndrome de détresse respiratoire sévère, bronchodysplasie pulmonaire, leukomalacie intraventriculaire sévère, entérocolite nécrosante, sepsis prouvé ou décès.

### **Résultats**

Une analyse intérimaire planifiée a été effectuée après l'enrôlement de 308 femmes. Au moment de cette analyse, il y avait une quantité croissante de documentation sur la possibilité d'une association entre les doses répétées de corticostéroïdes anténataux et des séquelles neurologiques à long terme chez le nouveau-né. À cause de ces doutes sur l'innocuité du régime hebdomadaire et d'une différence marginale de 3 % entre les deux groupes pour la morbidité composée, le statisticien a effectué une analyse de puissance et les auteurs ont décidé de limiter l'enrôlement à 500 patientes. En continuant l'enrôlement jusqu'à ce nombre, les auteurs voulaient confirmer la tendance de la différence entre les deux groupes et augmenter la précision de l'étude.

### **Conclusion**

Les données publiées appuient l'utilisation d'une dose de corticostéroïdes anténataux. Toutefois, les données sur les avantages et les risques d'un régime hebdomadaire sont insuffisantes pour le recommander chez toutes les patientes à risque de travail préterme. Dans cette étude, les résultats de l'analyse intérimaire n'indiquent pas clairement qu'il y a un risque mais démontrent qu'un avantage ne sera probablement pas prouvé.

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	Oui. Des listes de randomisation informatisées ont été préparées à la pharmacie et distribuées aux pharmaciens de recherche dans les 13 sites d'étude.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	Oui. À cause de données manquantes, les dénominateurs présentés varient d'une variable à l'autre. Au total, 502 patientes ont été recrutées dans les 13 centres participants. Trente-deux femmes n'ont pas complété l'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui. Toutes les patientes ont été incluses dans l'analyse avec intention de traiter.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	Oui. Les seringues contenant le placebo étaient identiques à celles contenant la bétaméthasone; les patientes et le personnel impliqué ne connaissaient pas le groupe de traitement.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Oui. Les caractéristiques des patientes dans les deux groupes étaient similaires lors de l'enrôlement dans l'étude.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Oui, à première vue. Toutefois, quelques patientes ont reçu de la dexaméthasone et d'autres de la bétaméthasone avant la randomisation. Or, la dexaméthasone a été associée à un risque de leukomalacie périventriculaire chez les enfants très prématurés. Une stratification par type de corticostéroïde reçu aurait été souhaitable.

### Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Dans le groupe de régime unique, le taux de morbidité composée était de 28 % comparativement à 22,5 % dans le groupe de nouveau-nés qui avaient reçu le traitement hebdomadaire ( $p = 0,16$ ).
	Lors de l'analyse intérimaire planifiée, une stratification par âge gestationnel a été effectuée. Dans le sous-groupe de nouveau-nés de moins de 28 semaines, la morbidité composée était moindre avec le régime hebdomadaire (risque relatif, 0,80; intervalle de confiance 95 %, 0,65-0,98). La différence dans les taux de syndrome de détresse respiratoire sévère (65,6 % dans le groupe hebdomadaire et 89,3 % dans le régime unique) représente la principale différence dans la morbidité composée.
	Il y avait une tendance vers une augmentation des cas d'hémorragie intraventriculaire sévère dans le groupe hebdomadaire (9 cas versus 2 cas dans le régime unique). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,06$ ).
	Le taux de chorioamnionite était de 24,1 % dans le groupe hebdomadaire et de 17,8 % dans le groupe de régime unique ( $p = 0,09$ ).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les auteurs ne rapportent pas d'intervalle de confiance pour la morbidité composée.

### Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Oui. Jusqu'à maintenant, les résultats d'essais cliniques publiés n'avaient pas établi l'efficacité et l'innocuité des régimes unique et hebdomadaire. Les résultats de cette étude confirment que l'utilisation routinière de corticostéroïdes anténataux hebdomadaires n'est pas recommandée.
Est-ce que toutes les variables cliniquement importantes ont été étudiées?	La morbidité composée était la variable principale parce qu'il est possible que l'utilisation de corticostéroïdes anténataux puisse augmenter certaines morbidités et en réduire d'autres.
Est-ce que les avantages surpassent les risques et les coûts?	Les données publiées appuient l'utilisation d'une dose de corticostéroïdes anténataux. Toutefois, les données sur les avantages et les risques d'un régime hebdomadaire sont insuffisantes pour le recommander chez toutes les patientes à risque de travail préterme. Dans cette étude, les résultats de l'analyse intérimaire n'indiquent pas clairement qu'il y a un risque mais démontrent qu'un avantage ne sera probablement pas prouvé.

## Discussion

En 1994, le NIH Consensus Development Conference on Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes anténataux réduit le risque de mortalité et d'hémorragie intraventriculaire chez le nouveau-né prématuré<sup>2</sup>. Ce rapport a également indiqué que l'effet optimal de ce régime durait 7 jours<sup>2</sup>. À partir de cette dernière donnée, a émergé la pratique d'administrer les corticostéroïdes anténataux sur une base régulière, soit toutes les semaines. En 2000, un deuxième rapport du NIH a mis en évidence le potentiel d'effets néfastes des régimes hebdomadaires sur le développement neurologique des nouveau-nés prématurés<sup>3</sup>.

Dans la présente étude, l'utilisation d'un régime hebdomadaire de corticostéroïdes anténataux n'a pas réduit la morbidité composée par rapport à un régime unique chez les femmes à risque de travail préterme.

À la suite de l'analyse intérimaire, les auteurs ont arrêté le recrutement lorsque l'enrôlement a atteint la moitié de la cohorte originale puisque, statistiquement, la mise en évidence d'un avantage du régime hebdomadaire était peu probable. Sans aucun doute, cette décision a été grandement influencée par le deuxième rapport du NIH.

Dans l'analyse de sous-groupes, le régime hebdomadaire a réduit le risque de syndrome respiratoire sévère chez les prématurés de moins de 28 semaines. Il y avait également une tendance vers une augmentation du risque de chorioamnionite et d'hémorragie intraventriculaire dans le groupe hebdomadaire. Ces deux troubles

constituent des facteurs de risque indépendants de la paralysie cérébrale<sup>4,5</sup>. Dans cette étude, le suivi a été trop court pour déterminer l'effet sur le développement neurologique des enfants; cette question reste irrésolue.

En conclusion, les données de cette étude suggèrent que les corticostéroïdes hebdomadaires ne devraient pas être utilisés de façon routinière chez les femmes à risque de travail préterme. Le rapport du NIH mentionne que les avantages et les risques d'un régime hebdomadaire ne sont pas connus et que seules les patientes incluses dans un essai clinique devraient en recevoir<sup>3</sup>.

D'autres études qui analysent les effets de régimes avec des intervalles plus longs que 7 jours sont en cours et pourraient potentiellement déterminer le régime optimal de corticostéroïdes anténataux.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Professeure adjointe de clinique

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

Courriel : [ema.ferreira@umontreal.ca](mailto:ema.ferreira@umontreal.ca)

## Références

1. Baud O, Foix-L'Hélias, Kaminski M et coll. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
2. 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;273:413-8.
3. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses. NIH Consensus Statement Online 2000 August 17-18;17(2):1-10. [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/112/112\\_intro.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/112/112_intro.htm) (site visité le 4 décembre 2001).
4. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
5. Vohr B, Allan W, Scott D et coll. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Semin Perinatol* 1999;23:212-7.