



**HAL**  
open science

# Indications et délai optimal de la corticothérapie anténatale dans le contexte de grossesse gémellaire : une étude rétrospective dans les maternités de niveau III de Marseille

Valentine Vaxelaire

## ► To cite this version:

Valentine Vaxelaire. Indications et délai optimal de la corticothérapie anténatale dans le contexte de grossesse gémellaire : une étude rétrospective dans les maternités de niveau III de Marseille. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02389392

**HAL Id: dumas-02389392**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02389392>**

Submitted on 2 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

*École de Maïeutique*

# **INDICATIONS ET DELAI OPTIMAL DE LA CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS LE CONTEXTE DE GROSSESSE GEMELLAIRE :**

## **UNE ETUDE RETROSPECTIVE DANS LES MATERNITES DE NIVEAU III DE MARSEILLE**

Présenté et publiquement soutenu

Le 04 Septembre 2019

Par

VAXELAIRE Valentine  
Née le 17 Février 1995

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme  
Année universitaire 2018/2019

Membres du jury :

- D<sup>r</sup> Barthélémy TOSELLO, Pédiatre CCA à l'hôpital Nord et directeur de mémoire.
- Madame Marie-Pierre BALZING, sage-femme enseignante de l'école universitaire de maïeutique de Marseille
- Madame Elsa JANVIER, sage-femme au centre hospitalier universitaire de l'hôpital Nord de Marseille



AIX MARSEILLE UNIVERSITÉ

*École de Maïeutique*

**INDICATIONS ET DELAI OPTIMAL DE LA  
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS LE  
CONTEXTE DE GROSSESSE GEMELLAIRE :  
UNE ETUDE RETROSPECTIVE DANS LES  
MATERNITES DE NIVEAU III DE MARSEILLE**

VAXELAIRE Valentine  
Née le 17 Février 1995

**Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-  
Femme**

**Année universitaire 2018-2019**

|  |                                     |                                     |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Validation 1<sup>ère</sup> session 2019 :</b> | <b>oui</b> <input type="checkbox"/> | <b>non</b> <input type="checkbox"/> |
| Mention :  | Félicitations du Jury               | <input type="checkbox"/>            |
|  | Très bien                           | <input type="checkbox"/>            |
|  | Bien                                | <input type="checkbox"/>            |
|  | Assez bien                          | <input type="checkbox"/>            |
|  | Passable                            | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Validation 2<sup>ème</sup> session 2019 :</b> | <b>oui</b> <input type="checkbox"/> | <b>non</b> <input type="checkbox"/> |
| <b>Mention :</b>                                 |                                     |                                     |

**Visa et tampon de l'école**

**Indications et délai optimal de la corticothérapie  
anténatale dans le contexte de grossesse  
gémellaire :  
une étude rétrospective dans les maternités de  
niveau III de Marseille**

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire et tout particulièrement :

Le docteur Barthélémy TOSELLO, directeur de ce mémoire, pour ses judicieux conseils, son soutien et sa disponibilité tout au long de ce travail ;

Madame Marie-Pierre BALZING pour son aide et ses conseils notamment en matière de rédaction ;

Madame Isabelle MOREAU pour sa disponibilité ;

Mon binôme Laura, ainsi que Bertille, Marie, Linda, Anna-Maria et Sophie ;

Ma famille et plus particulièrement mes parents, ma petite sœur et mes grands-parents pour leur amour et leur soutien durant ces années d'études.

# ABREVIATIONS

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BB : Bichoriale Biamniotique

CCA : Col Court Asymptomatique

CCS : Col Court Symptomatique

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CTCA : CorTiCothérapie Anténatale

CPAP : Continuous Pressure Airway Positive

FIV : Fécondation In Vitro

FIO<sub>2</sub> : Fraction Inspirée en Oxygène

HTA : HyperTension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

LC : Longueur Cervicale

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MB : Monochoriale Biamniotique

MFIU : Mort Fœtale In Utéro

MM : Monochoriale Monoamniotique

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

MTR : Métorragies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Pré-Eclampsie

PH : Potentiel Hydrogène

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

SA : Semaines d'Aménorrhée

SDR : Syndrome de Détresse Respiratoire

STT : Syndrome Transfuseur-Transfusé

# SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....   | 1  |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....  | 4  |
| 1. Caractéristiques générales de l'étude.....                                     | 4  |
| 2. Population de l'étude.....   | 4  |
| 3. Recueil de données.....  | 5  |
| 4. Types de variables étudiées.....   | 5  |
| 5. Analyse statistique.....   | 8  |
| <b>RESULTATS</b> .....  | 9  |
| 1. Caractéristiques générales de la population.....                               | 9  |
| 2. Caractéristiques de la grossesse.....  | 12 |
| 3. Caractéristiques liées à l'hospitalisation.....                                | 14 |
| 4. Caractéristiques liées à la corticothérapie anténatale.....                    | 15 |
| 5. Caractéristiques de l'accouchement.....  | 18 |
| 6. Caractéristiques des jumeaux.....  | 20 |
| 7. Caractéristiques de la réanimation.....  | 23 |
| <b>ANALYSE ET DISCUSSION</b> .....  | 24 |
| 1. Limites, biais et points forts de l'étude.....                                 | 24 |
| 2. Discussion des principaux résultats.....                                       | 25 |
| a) Les indications de la corticothérapie anténatale.....                          | 25 |
| b) Délai entre la cure de corticothérapie anténatale et l'accouchement.....       | 25 |
| c) Lien entre l'indication de la corticothérapie et la fenêtre thérapeutique..... | 26 |
| d) Corticothérapie anténatale et syndrome de détresse respiratoire.....           | 29 |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | 32 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | 33 |
| <b>ANNEXES</b> .....  | 36 |



# INTRODUCTION

---

La prévention et la prise en charge de la prématurité représentent un enjeu de santé publique majeur. En 2010, environ 15 millions de nouveau-nés sont nés prématurément dans le monde, soit plus d'un enfant sur dix. Un million d'enfants meurent chaque année des complications liées à la prématurité.<sup>[1]</sup> En France, en 2016, une enquête nationale menée par l'unité de recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes relève un taux de prématurité globale à 7.5%. En région PACA, ce taux est de 5.6%. <sup>[2]</sup>

La corticothérapie anténatale (CTCA) est un élément central de la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré et plus précisément de la prévention des complications néonatales qui y sont associées.

Depuis 1972, grâce aux essais de Liggins et Howie <sup>[3]</sup>, il a été prouvé que l'administration de corticoïdes en période anténatale permettait une réduction significative de la mortalité et des morbidités des nouveau-nés prématurés par une meilleure adaptation à la vie extra-utérine. La CTCA diminue notamment le taux de syndrome de détresse respiratoire (SDR) qui apparaît comme l'une des premières causes de mortalité du nouveau-né prématuré. <sup>[3][4]</sup>

Depuis 2002, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommandent l'administration de 2 injections de 12 mg de bétaméthasone en intra-musculaire, à 24h d'intervalle, lorsque l'accouchement paraît imminent avant 34 semaines d'aménorrhée (SA) (*Cf Annexes I et II*). <sup>[5][6]</sup> La fenêtre thérapeutique de la CTCA est établie dans un intervalle de 24 heures à 7 jours après la cure <sup>[7][8]</sup> et la répétition de cure hebdomadaire n'est pas recommandée. Il est donc primordial d'administrer la CTCA au meilleur moment.

Le protocole en vigueur est le même pour les grossesses uniques et les grossesses gémellaires. Cependant, les études divergent sur l'effet de la CTCA chez ces dernières <sup>[9-13]</sup>. Certaines équipes soulignent le manque d'efficacité de la CTCA sur le syndrome de détresse respiratoire des jumeaux <sup>[10]</sup>, qui pourrait être expliqué notamment par des différences métaboliques entre grossesses uniques et multiples.<sup>[11]</sup>

D'autres, en revanche, mettent en exergue une efficacité comparable des corticoïdes chez les enfants issus de grossesses uniques ou multiples en s'appuyant sur une réduction des Maladies des Membranes Hyalines (MMH) en cas de cure complète de CTCA. [12][13]

Les grossesses gémellaires représentent un groupe à plus haut risque de morbidité maternelle et fœtale que les grossesses uniques. L'enquête périnatale de 2016 révèle que, parmi les naissances vivantes, le taux de prématurité est sept fois plus important chez les grossesses gémellaires que chez les singletons. Cette différence est d'autant plus marquée avant 32 SA. [2]

En 2017, en France métropolitaine, les grossesses gémellaires représentaient 1.61% des grossesses. Leur nombre a fortement augmenté depuis le début des années 70 avec le développement de la fécondation in vitro (FIV) et un âge maternel plus avancé. [14-16] En dépit de cette augmentation, les grossesses gémellaires sont souvent exclues des études ou en faible effectif, d'où l'intérêt de ce travail.

À l'heure actuelle, malgré l'avancée des techniques et des moyens prédictifs de l'accouchement prématuré, la CTCA n'est pas utilisée de façon optimale. Cette notion de "well timing", qui consiste à administrer la cure complète entre 24 heures à 7 jours avant l'accouchement, a fait l'objet de plusieurs études. [17-19] Celles-ci ont révélé, pour les grossesses uniques, que la majorité des patientes ayant reçu la CTCA a accouché au-delà de la fenêtre thérapeutique. Ces études montrent également que la cure de CTCA est administrée au meilleur moment lorsqu'il s'agit d'une indication maternelle (hypertension artérielle gravidique (HTA), pré-éclampsie (PE)...).

Ce constat amène aux questions de recherche suivantes :

Quelles sont les indications de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires ?

Quel est le délai moyen, pour chaque pathologie identifiée et justifiant la réalisation de la corticothérapie anténatale, entre la date de l'injection et celle de la naissance ?

Quelle est la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les jumeaux dont la mère a bénéficié d'une corticothérapie complète pendant la grossesse ?

L'objectif principal est de déterminer les indications de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires ainsi que le délai entre la cure complète et l'accouchement pour chaque motif.

L'objectif secondaire est de calculer la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les jumeaux afin d'apprécier l'influence du caractère optimal de la cure sur la morbidité respiratoire à court terme.

# MATERIELS ET METHODE

---

## 1. Caractéristiques générales de l'étude

L'objectif principal était d'identifier les indications de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires ainsi que le délai entre la cure et l'accouchement. L'objectif secondaire a été de mesurer la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les jumeaux dont la mère avait bénéficié d'une cure complète de CTCA.

Pour répondre aux objectifs, une étude quantitative rétrospective descriptive a été menée dans les maternités de niveau III de Marseille, aux centres hospitaliers universitaires de l'hôpital Nord et de La Conception du 1<sup>er</sup> Août 2016 au 31 Août 2018.

## 2. Population de l'étude

L'étude concerne les patientes porteuses d'une grossesse gémellaire qui ont reçu une cure de corticoïdes complète entre 24 SA et 33 SA + 6 jours et qui ont donné naissance dans les maternités citées précédemment, à des jumeaux nés vivants et viables.

Les patientes qui n'ont pas été incluses dans l'étude étaient :

- Les patientes porteuses d'une grossesse unique ou d'une grossesse multiple avec plus de deux fœtus ;
- Les patientes n'ayant pas reçu de cure de CTCA ;
- Les patientes ayant reçu une cure incomplète ;
- Les patientes ayant reçu des cures répétées ;
- Les patientes ayant accouché en dehors de l'hôpital Nord et de La Conception malgré une cure complète de CTCA ;
- Les patientes ayant accouché avant 24 SA.

Les patientes suivantes ont été exclues :

- Les patientes porteuses de fœtus présentant des anomalies chromosomiques
- Les patientes porteuses de fœtus présentant des syndromes polymalformatifs
- Les interruptions médicales de grossesse (IMG)
- Les morts fœtales in utéro (MFIU)
- Les patientes dont le dossier était insuffisamment renseigné.

### **3. Recueil de données**

Pour cette étude rétrospective sur dossiers, l'outil de recueil de données le plus approprié a été une grille de recueil de données en utilisant un tableur Excel ®. L'identifiant des patientes a été relevé manuellement dans les cahiers d'accouchement.

Puis le recueil des données s'est fait via le logiciel Axigate en accédant aux dossiers de la mère puis des nouveau-nés. Les données retranscrites ont été classées informatiquement sur un tableau Excel de type "variable/individu".

### **4. Types de variables étudiées**

Les données collectées portaient sur les caractéristiques générales de la population (âge maternel, poids initial...), sur les caractéristiques de la grossesse (chorionicité...), sur les données liées à la cure de CTCA (indication, âge gestationnel...), sur les caractéristiques de l'accouchement (voie d'accouchement...) et des nouveau-nés (sexe, mesures de réanimation...).

Les variables qualitatives dans cette étude étaient :

- Les conduites addictives : tabac, toxiques, alcool
- La présence d'une pathologie chronique maternelle (hors diabète) telle que l'hypertension artérielle, syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, l'hypothyroïdie, la drépanocytose ;

- La présence de diabète gestationnel (par la mesure de la glycémie à jeun ou par les mesures des glycémies lors d'une hyperglycémie provoquée orale ) ou de diabète de type 1 ;
- Le mode de conception : spontané, par assistance médicale à la procréation (AMP)
- La chorionicité de la grossesse : monochoriale monoamniotique (MM), monochoriale biamniotique (MB), bichoriale biamniotique (BB)
- La présence d'un syndrome transfuseur-transfusé ainsi que son stade (selon la classification proposée par Quintero)
- L'indication de la corticothérapie :
  - col court symptomatique (CCS)
  - col court asymptomatique (CCA)
  - rupture prématurée des membranes (RPM)
  - métrorragies (MTR)
  - indication maternelle liée à l'hypertension artérielle (HTA) et à la pré-éclampsie (PE) et ses complications
  - indication maternelle hors HTA et PE
  - indication fœtal hors syndrome transfuseur-transfusé (STT)
  - indication pour STT
- La mise en place d'une tocolyse
- La présence d'une procidence conoïde
- Le mode d'accouchement :
  - voie basse simple
  - voie basse instrumentée
  - voie basse ayant nécessité des manœuvres

- césarienne programmée
  - césarienne en urgence code vert
  - césarienne en urgence code orange
  - césarienne en urgence code rouge
- La présentation des jumeaux : céphalique, caudale, transverse ;
  - Le sexe du nouveau-né
  - Le syndrome de détresse respiratoire à la naissance, définie par l'utilisation d'un support ventilatoire tel que la ventilation en pression positive (CPAP).
  - Le recours à une intubation.

Les variables quantitatives étudiées étaient :

- L'âge maternel (en années)
- La gestité
- La parité
- La taille (en centimètres)
- Le poids initial et à l'hospitalisation (en kilogrammes)
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) initial et à l'hospitalisation
- La longueur cervicale (LC) (en millimètres)
- L'âge gestationnel lors de la 2<sup>e</sup> injection de la cure de corticothérapie (en SA)
- L'âge gestationnel lors de l'accouchement (en SA)
- L'intervalle de temps entre l'injection de CTCA et l'accouchement : intervalle inférieur à 24 heures, entre 24 heures et 7 jours, entre 8 jours et 14 jours, et au-delà de 15 jours ;
- Le poids à la naissance (en grammes) ;
- Le potentiel hydrogène (pH) artériel prélevé au cordon ;

- Le taux de lactates à la naissance ;
- Le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes de vie ;
- Le pourcentage de la fraction inspirée en oxygène (FIO<sub>2</sub>) maximale.

## 5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS® version 20.0. Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, minimum et maximum, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquence et pourcentage observé.

Concernant les statistiques, le test du Chi-deux a été utilisé pour comparer les pourcentages, le test de Student pour comparer les moyennes.

Les résultats ont été considérés comme significatifs pour une valeur p inférieure ou égale à 0,05.

L'étude de ce mémoire porte sur des données observationnelles n'impliquant pas la personne humaine et qui a pu être qualifiée d'interne par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. La déclaration auprès de cette commission a bien été effectuée. Le secret médical et l'anonymat des participants sélectionnés ont été respectés.



# RESULTATS

## 1. Caractéristiques générales de la population

Durant la période de l'étude, entre le 1 Août 2016 et le 31 Août 2018, 278 grossesses gémellaires ont été répertoriées dont 120 grossesses (43.2% de l'effectif initial) ont été incluses dans l'étude.

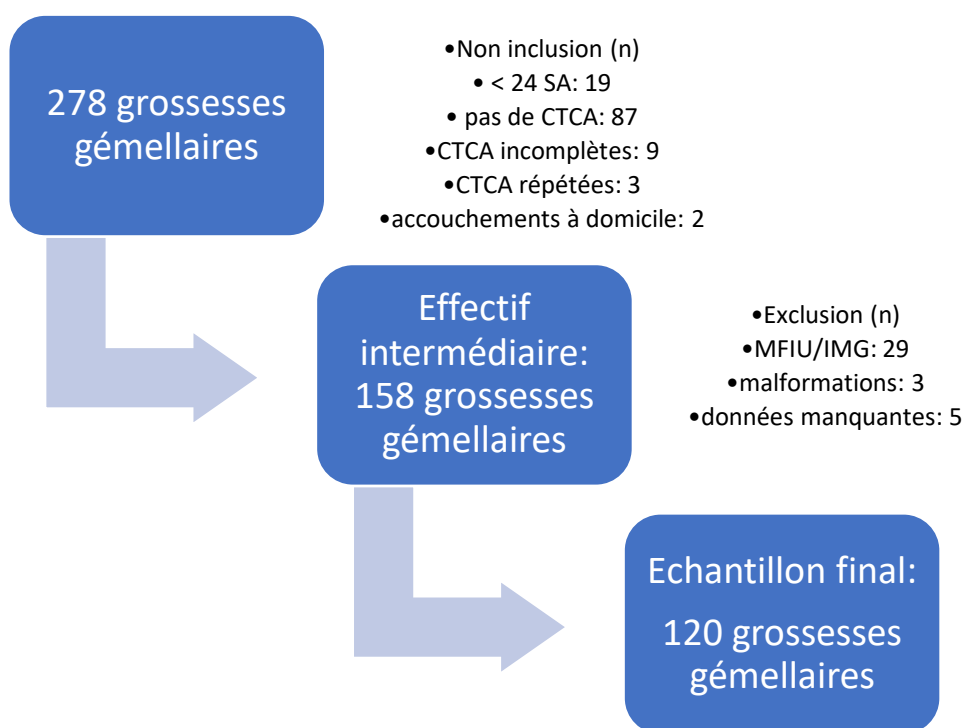


Figure 1. Diagramme de flux présentant les critères de non-inclusion et d'exclusion permettant d'aboutir à la population d'étude.

Les 120 patientes ont été réparties en quatre groupes :

- Le groupe n°1 correspondait aux patientes ayant reçu la cure complète de corticothérapie anténatale 24 heures avant l'accouchement ;
- Le groupe n°2 correspondait aux patientes ayant reçu la corticothérapie entre 24 heures et 7 jours avant l'accouchement (fenêtre thérapeutique) ;

- Le groupe n°3 correspondait aux patientes ayant reçu la cure 8 à 14 jours avant l'accouchement ;
- Le groupe n°4 correspondait aux patientes ayant accouché plus de 14 jours après la cure complète.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée (n=120)

| Variables                             | Groupe 1<br><24h<br><br>n = 7 | Groupe 2<br>24h-7j<br><br>n = 20 | Groupe 3<br>8j-14j<br><br>n=14 | Groupe 4<br>>14j<br><br>n=79 | Total<br><br>n=120<br>(100%) | P<br>value |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| Age, années, moyenne (+/- SD)         | 33.14 (5.6)                   | 31.4 (5.5)                       | 33.14 (6.7)                    | 30.96 (5.3)                  | 31.40 (5.6)                  | 0.91       |
| Gestité, moyenne (+/- SD)             | 2.29 (1.6)                    | 2.10 (1.2)                       | 3.07 (3.4)                     | 2.67 (2.0)                   | 2.60 (2.1)                   | 0.62       |
| Parité, moyenne (+/- SD)              | 0.43 (0.8)                    | 0.65 (1.1)                       | 0.57 (0.94)                    | 0.78 (1.1)                   | 0.73 (1.1)                   | 0.80       |
| IMC initial, moyenne (+/- SD)         | 21.78 (2.0)                   | 23.62 (5.0)                      | 25.36 (4.7)                    | 22.9 (4.0)                   | 23.3 (4.4)                   | 0.57       |
| IMC hospitalisation, moyenne (+/- SD) | 24.65 (1.9)                   | 26.73 (5.1)                      | 28.4 (5.1)                     | 26.32 (4.4)                  | 26.6 (4.6)                   | 0.35       |
| Tabac , n (%)                         | 2 (28.6%)                     | 4 (20%)                          | 1 (7.1%)                       | 11 (13.9%)                   | 18 (15%)                     | 0.62       |
| Toxiques, n(%)                        | 0 (0%)                        | 0 (0%)                           | 0 (0%)                         | 2 (2.5%)                     | 2 (1.7%)                     | 0.88       |
| Diabète, n (%)                        | 0 (0%)                        | 2 (10%)                          | 4 (28.6%)                      | 13 (16.45%)                  | 20 (15.8%)                   | 0.139      |
| Pathologie chronique, n (%)           | 1 (14.3%)                     | 2 (10%)                          | 2 (14.28%)                     | 8 (6.7%)                     | 13(10.8%)                    | 0.76       |

- Les patientes étaient âgées en moyenne de 31 ans. La population était principalement représentée par des primipares.
- L'IMC initial moyen de la population était normal. L'IMC initial moyen des patientes du groupe 3 correspondait au surpoids.  
L'IMC à l'hospitalisation moyen de la population correspondait au surpoids.
- 15% des patientes ont déclaré fumer pendant la grossesse, dont presque 29% des patientes ayant accouché moins de 24 heures après la cure.
- 1.7% des patientes ont déclaré prendre des toxiques. Elles sont représentées en totalité par le groupe des patientes ayant accouché plus de 14 jours après la cure.
- 15.8% des patientes avaient du diabète. La majeure partie était représentée par les patientes ayant reçu la cure entre 7 et 14 jours.
- 10.8% des patientes présentaient une pathologie chronique (hors diabète).

Pour l'ensemble de ces variables, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les 4 groupes.

## 2. Caractéristiques de la grossesse

Tableau 2 : Caractéristiques de la grossesse de la population étudiée (n=120)

| Variables          | Groupe 1<br>N=7 | Groupe 2<br>N=20 | Groupe 3<br>N=14 | Groupe 4<br>N=79 | Total<br>N=120 | P<br>value   |
|--------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|--------------|
| Grossesse : n (%)  |                 |                  |                  |                  |                | 0.60         |
| • Spontanée        | 3 (42.9%)       | 17 (85%)         | 9 (64.3%)        | 64 (81%)         | 93<br>(77.5%)  |              |
| • AMP              | 4 (57.1%)       | 3 (15%)          | 5 (35.7%)        | 15 (19%)         | 27<br>(22.5%)  |              |
| Chorionicité: n(%) |                 |                  |                  |                  |                | 0.18         |
| • MM               | 1 (14.3%)       | 0                | 1 (7.1%)         | 1 (1.3%)         | 3 (2.5%)       | 0.56         |
| • MB               | 0               | 6 (30%)          | 4 (28.6%)        | 24<br>(30.4%)    | 34(28.3%)      | 0.99         |
| • BB               | 6 (85.7%)       | 14 (70%)         | 9 (64.3%)        | 54<br>(68.3%)    | 83<br>(69.2%)  |              |
| STT : n (%)        |                 |                  |                  |                  | 7 (5.8%)       | 0.073        |
| • Stade 1          | 0               | 0                | 0                | 2                | 2              |              |
| • Stade 2          | 0               | 1                | 1                | 1                | 3              |              |
| • Stade 3          | 0               | 1                | 0                | 0                | 1              |              |
| • Stade 4          | 1               | 0                | 0                | 0                | 1              |              |
| RCIU n (%) :       |                 |                  |                  |                  | 14<br>(11.7%)  | <b>0.019</b> |
| • J1               | 0               | 0                | 1                | 7                | 8              |              |
| • J2               | 0               | 2                | 1                | 2                | 5              |              |
| • J1 et J2         | 1               | 0                | 0                | 0                | 1              |              |

— Dans notre population, 93 grossesses étaient spontanées, 27 issues d'AMP.

Parmi les patientes ayant reçu la cure au meilleur moment, la majorité (85%) était des grossesses spontanées. Aucune différence n'a pu être significativement mise en évidence

— 69 % des grossesses étaient bichoriales biamniotiques (BB), 28 % étaient monochoriales biamniotiques (MB), 2.5% étaient monochoriales monoamniotiques (MM)

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

— 7 grossesses présentaient un STT, dont la majeure partie était de stade 2. Il n'a pas été prouvé de différence significative entre le délai de la cure et l'accouchement par rapport à la présence d'un STT.

— 11.7% des patientes étaient porteuses d'un ou de deux jumeaux présentant un RCIU. Il existe une différence significative entre les quatre groupes.

### 3. Caractéristiques liées à l'hospitalisation

Tableau 3 : Caractéristiques de l'échographie transvaginale durant l'hospitalisation (n=105)

| Variables                | Groupe 1<br>N=5 | Groupe 2<br>N=18 | Groupe 3<br>N=12 | Groupe 4<br>N=70 | Total<br>N=105<br>(100%) | P<br>value |
|--------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|------------|
| Longueur cervicale n (%) |                 |                  |                  |                  |                          |            |
| • < 10 mm                | 2               | 4                | 0                | 13               | 19 (18.1%)               | 0.35       |
| • 10-19 mm               | 0               | 6                | 6                | 24               | 36 (34.3%)               | 0.24       |
| • 20-29 mm               | 3               | 3                | 2                | 20               | 28 (26.7%)               | 0.54       |
| • 30-35mm                | 0               | 2                | 1                | 5                | 8 (7.6%)                 | 0.99       |
| • >35mm                  | 0               | 3                | 3                | 8                | 14(13.3%)                | 0.57       |
| Procidence conoïde n(%)  | 0               | 5                | 0                | 12               | 17 (14.2%)               | 0.19       |

Tableau 4 : Mise en place d'une tocolyse durant l'hospitalisation des patientes (n=120)

| Variable            | Groupe 1<br>N=7 | Groupe 2<br>N=20 | Groupe 3<br>N=14 | Groupe 4<br>N=79 | Total<br>N=120 | P value |
|---------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|---------|
| Tocolyse ,<br>n (%) | 6               | 16               | 9                | 62               | 93<br>(77.5%)  | 0.61    |

— Dans notre population, la longueur cervicale a été mesurée pour 105 patientes. Parmi les patientes ayant reçu la cure dans la fenêtre thérapeutique, la majeure partie (33%) d'entre elles avait une longueur de col comprise entre 10 et 19 mm.

— 17 patientes présentaient une procidence conoïde dont 12 ont accouché plus de 15 jours après la cure de CTCA.

— Un traitement tocolytique a été mis en place pour 77.5% des patientes.

Pour l'ensemble de ces variables, aucune différence significative entre les différents groupes n'a pu être mise en évidence.

#### 4. Caractéristiques liées à la corticothérapie anténatale

##### a) Age gestationnel

L'âge gestationnel moyen au moment de la 2<sup>e</sup> injection de la CTCA était de 28 SA (+/-2.98).

##### b) Délai entre la cure complète de corticothérapie et l'accouchement

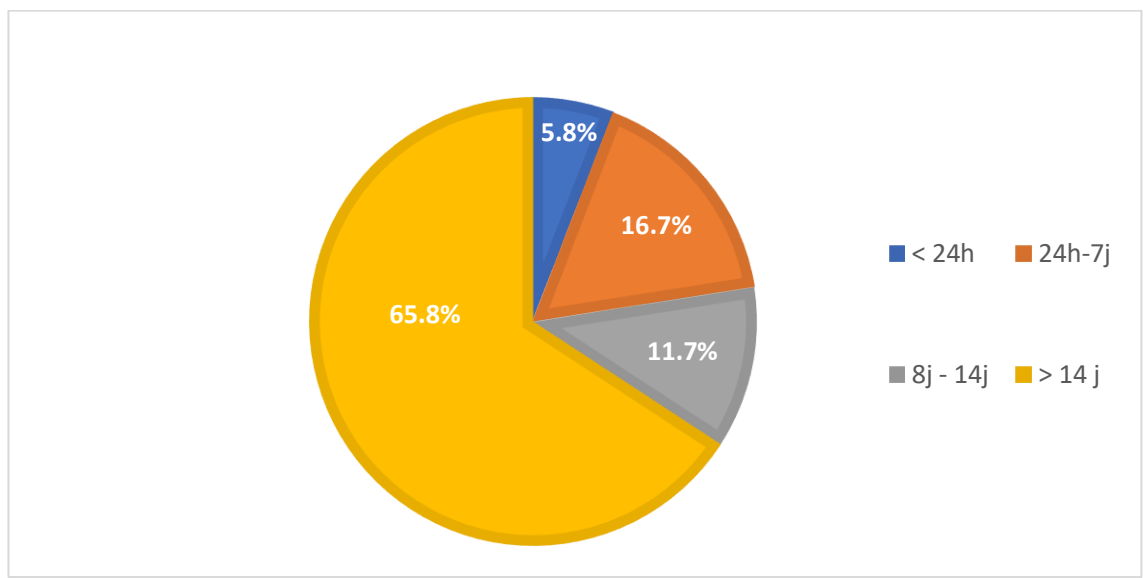


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction du délai entre la cure de corticoïdes et l'accouchement

Sur les 120 patientes, 16.7% ont eu la corticothérapie dans l'intervalle thérapeutique, 83.3% ne l'ont pas eu au meilleur moment.

##### c) Motif de la corticothérapie anténatale

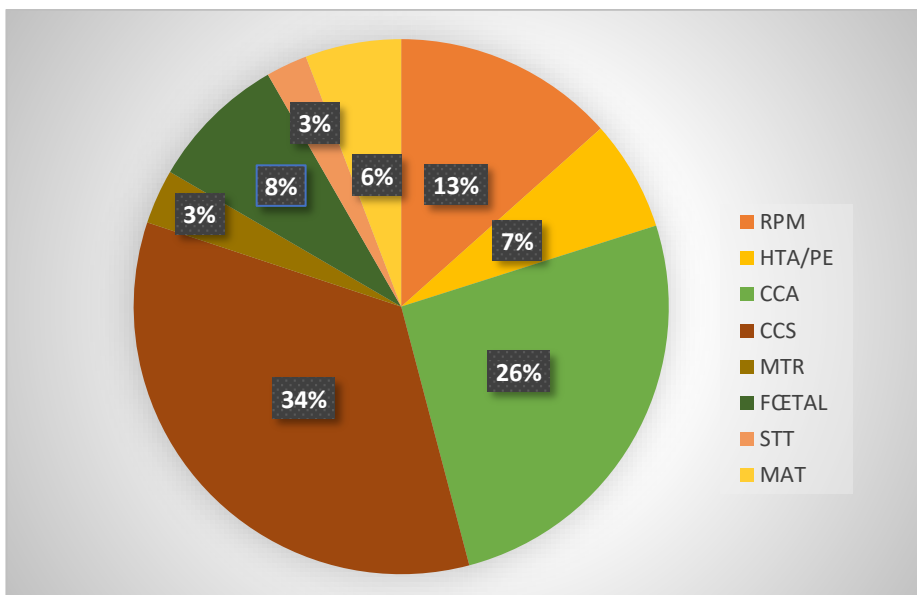


Figure 3. Répartition des indications de la corticothérapie anténatale

RPM :Rupture prématurée des membranes, HTA :HyperTension Artérielle, PE :Pré-éclampsie, CCA : Col Court Asymptomatique, CCS :Col Court Symptomatique, MTR : Métrorragies, STT : Syndrome Transfuseur-Transfusé, MAT : indication MATernelle autre que HTA et PE

— L'indication la plus fréquente est la menace d'accouchement prématuré (MAP) définie comme un col court associé à des contractions utérines.

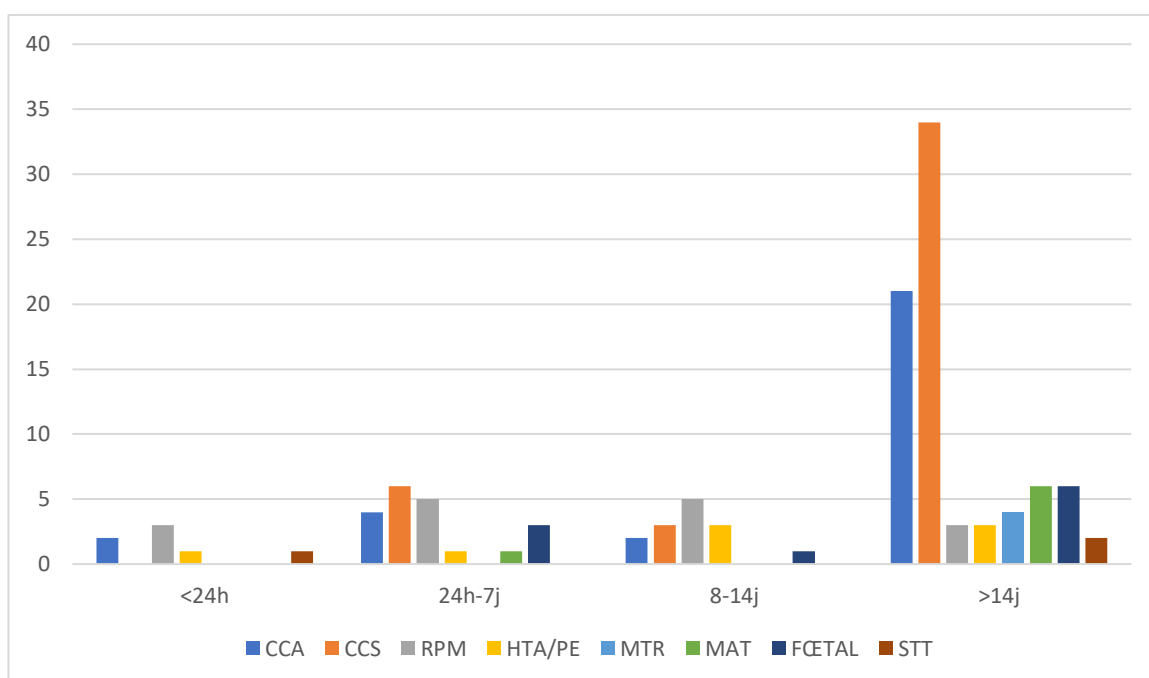


Figure 4 : Histogramme représentant la répartition des indications de la CTCA en fonction du délai entre la cure complète et l'accouchement.



Parmi les patientes ayant accouché dans la fenêtre thérapeutique (20 patientes) :

- 6 avaient un col court symptomatique
- 5 avaient rompu prématurément
- 4 avaient un col court asymptomatique
- 3 ont reçu la CTCA pour un motif fœtal
- 1 patiente avait de l'HTA ou une PE
- 1 patiente a reçu la CTCA pour un autre motif maternel

Il existe une différence significative entre le motif de la CTC et le délai entre la cure et l'accouchement. (**p = 0.045**)

## 5. Caractéristiques de l'accouchement

### a) Présentation

— Pour les premiers jumeaux, 49.17% étaient en présentation caudale, 36.7% en céphalique et 14.2% en transverse.

**P=0.049** il existe un lien significatif entre la présentation du 1<sup>er</sup> jumeau et le délai entre le cure et l'accouchement.

— Pour les 2<sup>nd</sup> jumeaux, 50.8% étaient en présentation caudale, 45.8% en céphalique et 3.3% en transverse.

**p=0.033** il existe une différence significative entre la présentation de 2<sup>e</sup> jumeau et le délai entre le cure et l'accouchement.

### b) Voie d'accouchement

— Pour le premier jumeau : 35 % sont nés par voie basse, principalement par voie basse simple, et 65% par césarienne dont la majorité en code vert.

— Pour le second jumeau : 34.2% sont nés par voie basse, la majorité par manœuvre, et 65.8% par césarienne avec un nombre plus élevé de code rouge par rapport aux 1<sup>er</sup> jumeaux.

Parmi les patientes ayant accouché dans la fenêtre thérapeutique de la CTC, sur un total de 20 patientes : 13 ont accouché par césarienne et 7 par voie basse.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre la voie d'accouchement et le délai entre la cure de CTC et l'accouchement.

c) Anomalies du cordon

Pour les premiers jumeaux, 7 d'entre eux ont eu des anomalies du cordon dont 5 qui faisaient partie du groupe 4 (accouchement au-delà de 15 jours après la CTCA):

- 4 insertions vélamenteuses
- 3 circulaires serrées

Pour les 2<sup>e</sup> jumeaux, 11 ont eu des anomalies du cordon dont 8 faisaient partie du groupe 4 :

- 3 insertions vélamenteuses
- 2 insertions marginales
- 4 circulaires lâches
- 1 bretelle
- 1 nœud

Aucune différence significative n'a été prouvée (J1 :  $p=0.93$  ; J2  $p=0.77$ )

## 6. Caractéristiques des jumeaux

Les jumeaux ont été répartis en deux groupes :

- Le premier groupe correspondait aux jumeaux nés moins de 24 heures ou plus de 7 jours après la CTCA ;
- Le second groupe correspondait aux jumeaux nés 24 heures à 7 jours après la CTCA (correspondant à la fenêtre thérapeutique).

L'âge gestationnel moyen à la naissance des jumeaux ayant reçu une cure complète de CTCA était de 32 SA (+/- 3.94). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes et l'âge gestationnel (p=0.64).

Tableau 5 : Caractéristiques générales des jumeaux à la naissance (n=120)

|                                 | Groupe 1<br><24h, > 7j<br>N=100 | Groupe 2<br>24h-7j<br>N=20 | Total         | P<br>value |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|------------|
| Sexe n(%)                       |                                 |                            |               |            |
| Féminin                         |                                 |                            |               |            |
| Masculin                        |                                 |                            |               |            |
| • J1                            | 52(52%)                         | 7 (35%)                    | 60 (50%)      | 0.67       |
|                                 | 48 (48%)                        | 13 (65%)                   | 60 (50%)      |            |
| • J2                            | 48 (48%)                        | 10 (50%)                   | 58 (48.6%)    | 0.78       |
|                                 | 52 (52%)                        | 10 (50%)                   | 62 (51.7%)    |            |
| Poids, g,<br>moyenne (+/- 50)   |                                 |                            |               |            |
| • J1                            | 1832 (+/- 629)                  | 1332 (+/-461)              | 1806 (+/-670) | 0.44       |
| • J2                            | 1745 (+/- 667)                  | 1256 (+/-520)              | 1731 (+/-678) | 0.56       |
| Apgar 1 min,<br>moyenne (+/-SD) |                                 |                            |               |            |
| • J1                            | 8.03 (2.0)                      | 7.15(2.9)                  | 7.91 (2.2)    | 0.19       |
| • J2                            | 8.01 (2.1)                      | 7.45 (2.6)                 | 7.94 (2.2)    | 0.23       |

|                                  |            |            |             |              |
|----------------------------------|------------|------------|-------------|--------------|
| Apgar 5 min,<br>moyenne (+/-SD)  |            |            |             |              |
| • J1                             | 8.87 (1.2) | 8.45 (1.5) | 8.83 (1.3)  | 0.094        |
| • J2                             | 9.00(1.3)  | 8.45 (1.8) | 8.91 (1.38) | <b>0.008</b> |
| Apgar 10 min,<br>moyenne (+/-SD) |            |            |             |              |
| • J1                             | 9.38 (0.8) | 8.90 (1.7) | 9.31 (0.9)  | <b>0.041</b> |
| • J2                             | 9.36 (0.9) | 9.0 (1.41) | 9.30 (1.0)  | 0.11         |

Parmi les caractéristiques des jumeaux, une différence significative a été constatée pour deux variables.

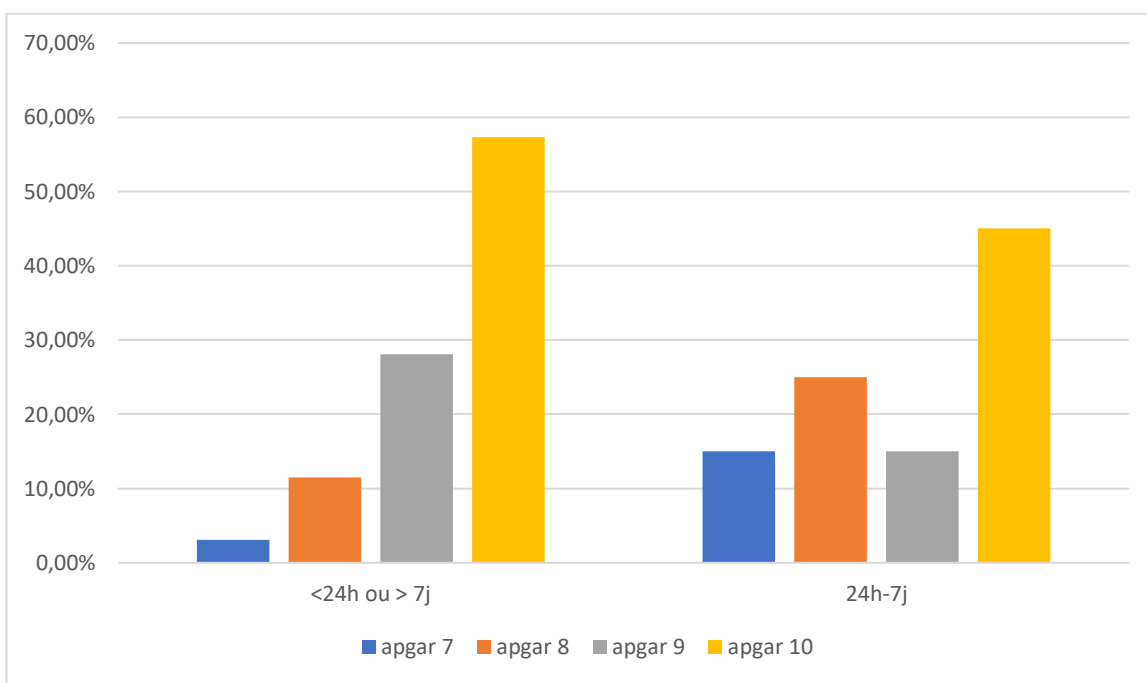


Figure 5 : Diagramme représentant le score d'APGAR des premiers jumeaux à 10 minutes de vie.

Le score d'APGAR à 10 minutes de vie pour les premiers jumeaux était en moyenne plus élevé dans le groupe des nouveau-nés ayant reçu la CTCA moins de 24 heures ou plus de 7 jours après l'accouchement.

57.3% des premiers jumeaux issus du groupe 1, 3 et 4 avaient un APGAR à 10 contre 45% des premiers jumeaux issus du groupe 2 à 10 minutes de vie. (**p = 0.041**)

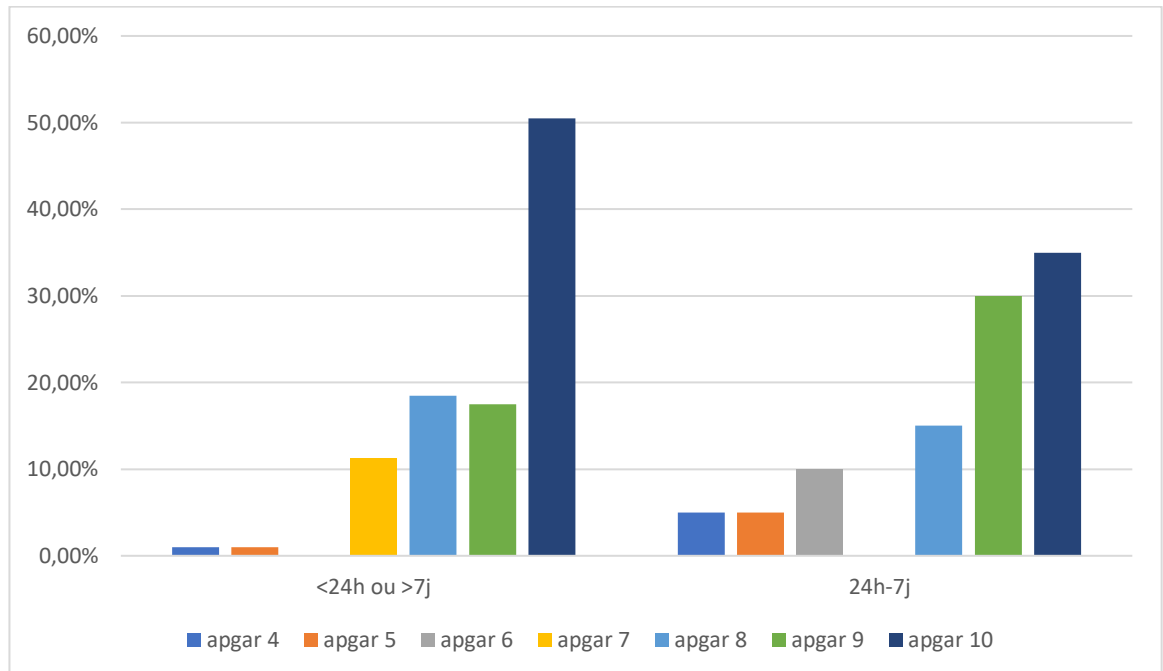


Figure 6 : Diagramme représentant le score d'APGAR des seconds jumeaux à 5 minutes de vie.

Le score d'APGAR du 2<sup>e</sup> jumeau à 5 minutes de vie était plus élevé chez les jumeaux issus du 1<sup>er</sup> groupe. (**p=0.008**)

Le pH à la naissance a pu être retrouvé pour 112 jumeaux. Le pH moyen des deux jumeaux était de 7.04 (+/-0.11).

Concernant le taux de lactates, celui-ci a été notifié dans 40 dossiers des 1<sup>e</sup> jumeaux et 62 dossiers des 2<sup>e</sup> jumeaux. Le taux moyen était de 0.96 (+/- 2.2) pour J1 et 1.88 (+/-2.48) pour J2.

## 7. Caractéristiques de la réanimation

Tableau 6 : Caractéristiques de la réanimation des jumeaux

| Variables                    | Groupe 1<br>n=100 | Groupe 2<br>n=20 | Total<br>n=120 | P value      |
|------------------------------|-------------------|------------------|----------------|--------------|
| Ventilation, n (%)           |                   |                  |                |              |
| • J1                         | 63 (63%)          | 19 (95%)         | 82 (68.3%)     | <b>0.005</b> |
| • J2                         | 65 (65%)          | 18 (90%)         | 83 (69.2%)     | <b>0.027</b> |
| CPAP n (%)                   |                   |                  |                |              |
| • J1                         | 63 (63%)          | 18 (90%)         | 81 (67.5%)     | 0.067        |
| • J2                         | 64 (64%)          | 18 (90%)         | 82 (68.3%)     | <b>0.023</b> |
| FiO2 max,<br>moyenne (+/-SD) |                   |                  |                |              |
| • J1                         | 29.79 (27.2)      | 43.20 (23.4)     | 31.46 (26.9)   | 0.61         |
| • J2                         | 29.56 (30.2)      | 33.65 (27.2)     | 29.9 (29.5)    | 0.22         |
| Intubation, n (%)            |                   |                  |                |              |
| • J1                         | 6 (6%)            | 5 (25%)          | 11 (9.2%)      | <b>0.007</b> |
| • J2                         | 11 (11%)          | 4 (20%)          | 15 (12.5%)     | <b>0.02</b>  |

Environ 93% des jumeaux ayant reçu la CTCA 24 heures à 7 jours avant l'accouchement ont eu besoin d'une assistance respiratoire. Il existe une différence significative entre ces deux groupes.

La FiO2 maximale moyenne était plus élevée chez les jumeaux issus du 2<sup>e</sup> groupe.

Sur les 40 nouveau-nés ayant reçu la CTC 24 heures à 7 jours avant l'accouchement, 9 ont dû être intubés à la naissance (22.5%). Il existe une différence significative entre les jumeaux issus des deux groupes vis-à-vis de l'intubation.

# ANALYSE ET DISCUSSION

---

## 1. Limites, biais et points forts de l'étude

Nous avons choisi d'étudier les patientes enceintes de jumeaux et ayant accouché dans les maternités de niveau III des Bouches-Du-Rhône. Il y a un biais de sélection, le groupe étudié n'est pas représentatif de la population des grossesses gémellaires ayant reçu une cure de CTCA complète. La généralisation des résultats n'est donc pas possible.

Aussi, nous avons mené une étude rétrospective basée sur l'étude des dossiers. De ce fait, on ne peut pas mettre en évidence un lien de cause à effet. Il existe également un biais d'information puisque l'effectif a été réduit pour certaines variables du fait de la présence de données discordantes ou de l'absence totale de données.

Notre étude porte sur 120 patientes. Une limite réside dans le manque de puissance statistique. Une population avec un plus grand effectif aurait probablement permis d'obtenir davantage de résultats avec des différences significatives. Aussi, des biais de confusion ne peuvent être exclus, comme par exemple les antécédents d'hospitalisation et d'accouchement prématuré.

Pour notre objectif secondaire qui concernait la fréquence du SDR, l'absence de groupe témoin peut gêner l'interprétation de certains résultats. Cependant, avoir un groupe de patientes dont l'indication de CTCA est posée mais qui ne reçoit pas la cure n'est pas réalisable d'un point de vue éthique.

L'étude porte uniquement sur les grossesses gémellaires, très souvent exclues des études ou en faible effectif, ce qui constitue un des points forts de l'étude.

Notre population est basée sur une cohorte récente (2016-2018) c'est un reflet des pratiques de prise en charge actuelles.



## **2. Discussion des principaux résultats**

Notre étude avait pour objectif principal d'identifier les indications de CTCA chez les grossesses gémellaires ainsi que le délai entre la cure et l'accouchement en fonction de chaque motif de CTCA.

### **a) Les indications de la corticothérapie anténatale**

Parmi les 120 patientes, l'indication de CTCA la plus fréquente était la menace d'accouchement prématuré (MAP) définie par l'association d'un col court et de contractions utérines (36.6% patientes). Ce résultat est en accord avec les études actuelles.

Rottenstreich et Al. <sup>[17]</sup> ont mené une étude sur 424 patientes ayant accouché entre 24 SA et 34 SA. Parmi elles, 307 grossesses uniques et 117 gémellaires, entre 2015 et 2017. Pour les grossesses gémellaires, l'indication la plus fréquente de CTCA était la MAP (31.6%). La 2<sup>e</sup> indication était celle pour motif foetal (24.8%).

Dans l'étude de Frandberd <sup>[18]</sup> portant sur 498 nouveau-nés issus de grossesses uniques et multiples, la majorité des patientes (26.7%) a également reçu la CTCA pour MAP.

Il est à noter que pour ces deux études, les patientes incluses ont accouché entre 24 SA et 34 SA, alors qu'une partie des patientes de notre étude ont accouché à terme.

Dans notre population, la 2<sup>e</sup> indication en terme de fréquence était la présence d'un col court asymptomatique (25.8%). La 3<sup>e</sup> indication était la RPM (13.3%). Les autres indications (motif foetal hors STT, motif maternel, motif maternel autre que HTA/PE, MTR et STT) représentaient individuellement moins de 10% des indications.

Les résultats chez les grossesses uniques dans les études actuelles diffèrent peu de ceux retrouvés chez les grossesses gémellaires.

En effet, dans l'étude de Rottenstreich et al. <sup>[17]</sup>, le motif le plus fréquent était la RPM (25.4%) mais le second motif était la MAP (20.5%).

Aussi, dans l'étude de Levin et al. datant de 2016 <sup>[19]</sup>, l'indication la plus fréquente était celle liée à l'HTA/PE (24%) ; la deuxième était la MAP (23%), la troisième la RPM (22%).

La MAP et la RPM font parties des indications les plus fréquentes de CTCA chez les grossesses gémellaires mais aussi chez les grossesses uniques.

### **b) Délai entre la cure de corticothérapie anténatale et l'accouchement**

Après les essais de Liggins et Howie <sup>[3]</sup>, Crowley <sup>[7]</sup> a démontré que la fenêtre thérapeutique était lorsque l'accouchement avait lieu 24 heures à 7 jours après la cure.

Des études plus récentes, comme celle de Norman et al. datant de 2017 <sup>[20]</sup>, l'ont de nouveau confirmé.

Dans notre étude, seulement 16.7% des patientes ont accouché dans l'intervalle thérapeutique. 83.3% des patientes n'ont pas accouché au moment optimal et parmi elles, la majorité a accouché plus de 15 jours après la cure.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de Rottenstreich et Al.<sup>[17]</sup> En effet, seulement 19.7% des patientes enceintes de jumeaux ont accouché dans la fenêtre thérapeutique. La majorité des patientes a accouché plus de 7 jours après la cure.

Chez les grossesses uniques, la CTCA semble être mieux administrée. Dans l'étude de Rottenstreich et al. <sup>[17]</sup>, 33.2% des patientes ont accouché dans l'intervalle thérapeutique. Dans l'étude de Frandberg et al. <sup>[18]</sup> la CTCA a été administrée de façon optimale pour 36.8% patientes. Dans l'étude de Levin et al. <sup>[19]</sup> l'administration de la CTCA était optimale pour 40.4% des patientes.

Cette différence entre les grossesses uniques et gémellaires pourrait s'expliquer par le fait que la gémellité est un facteur de risque supplémentaire d'accouchement prématuré, ce qui rend la prédiction de l'accouchement encore plus difficile.

### **c) Lien entre l'indication de la corticothérapie et la fenêtre thérapeutique**

Dans notre étude, il existe une différence significative entre le motif de la CTCA et le délai entre la cure et l'accouchement ( $p = 0.045$ ).

Les patientes présentant une MAP et celles ayant un col court asymptomatique ne sont pas associées aux patientes ayant accouché de manière optimale (24h à 7jours après la cure) puisque la majorité a accouché plus de 14 jours après.

Ce résultat est en accord avec l'étude Rottenstreich et al. <sup>[17]</sup> puisque les patientes ayant reçu la CTCA pour MAP ont été significativement associées aux patientes ayant reçu la CTCA de manière sous-optimale.

Dans notre étude, aucune des patientes ayant reçu la CTCA pour des métrorragies n'a accouché dans la fenêtre thérapeutique puisque la totalité d'entre elles ont accouché plus de 14 jours après la cure.

Concernant les patientes ayant rompu prématurément la poche des eaux, celles-ci qui sont réparties de façon quasi homogène entre les 4 groupes.

Pour les autres indications de CTCA, la majorité des patientes ont accouché au-delà de l'intervalle thérapeutique.

Cependant, dans notre étude, aucune indication n'a pu être associée à une administration optimale de la CTCA.

Dans la littérature, l'étude d'Adams et al. <sup>[21]</sup>, qui portait sur des grossesses uniques et multiples, a mis en avant une tendance plus forte, pour les patientes ayant reçu la CTCA pour indications maternelles (84% des patientes), à accoucher moins de 7 jours après la cure par rapport aux patientes ayant reçu la CTC pour indications fœtales (16%), en excluant la MAP et la RPM.

Cette tendance est également retrouvée dans l'étude de Frandberg et al. <sup>[18]</sup> puisque 65% patientes ayant reçu la CTCA pour motif maternel ont accouché dans la fenêtre thérapeutique.

Chez les grossesses uniques, l'indication de CTCA pour motif maternel semble également être associée à une utilisation optimale de la CTCA.

Dans l'étude de Levin et al.<sup>[19]</sup> 62.1% des patientes qui ont reçu la CTCA par rapport à un déséquilibre tensionnel ont accouché 24h à 7 jours après la cure.

En revanche, pour les autres indications étudiées (MAP, MTR, motif foetal, col court asymptomatique, autre motif maternel) moins de 50% des patientes ont accouché dans l'intervalle thérapeutique.

Dans l'étude Frandberg et al. <sup>[18]</sup> 64.9% des patientes avec une pré-éclampsie ou help syndrome ont accouché 24h à 7 jours après la cure complète.

Dans ces deux études, il a été démontré une association significative entre le motif de CTCA lié aux désordres tensionnels et un accouchement dans la fenêtre thérapeutique.

Au travers de ces différentes études, y compris dans la nôtre, il est mis en évidence que la corticothérapie anténatale est en majorité administrée trop tôt. Les patientes accouchent au-delà de la fenêtre thérapeutique ce qui peut entraîner un manque de bénéfice de la CTCA.

Ces résultats illustrent également la complexité de prédire le moment de l'accouchement. Il existe peu de moyens prédictifs efficaces d'accouchement prématuré. Un élément fondamental de l'évaluation de la MAP est la mesure de la longueur cervicale par échographie transvaginale, recommandée par le CNGOF <sup>[5]</sup>. La diminution de la longueur du col permet d'identifier les patientes à haut risque d'accouchement prématuré. C'est une méthode simple et reproductible qui a une bonne valeur prédictive négative.

Cependant, dans notre étude, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre la longueur cervicale et le délai entre la cure de CTCA et l'accouchement.

En revanche, l'équipe de Conde-Agudelo et al.<sup>[22]</sup> a passé en revue 21 études portant sur plus de 3500 grossesses gémellaires et a conclu que la mesure de la longueur cervicale par voie endovaginale entre 20 et 24 SA était un bon outil prédictif de l'accouchement prématuré chez des patientes asymptomatiques.

#### **d) Corticothérapie anténatale et syndrome de détresse respiratoire**

A la fin des années 60, Liggins et son équipe ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'administration anténatale de corticoïdes chez la brebis. Ils ont constaté que les agneaux nés prématurément ayant reçu la CTCA ne mourraient pas immédiatement et leur autopsie révélait une aération partielle des poumons [23].

L'hypothèse fut émise que les corticoïdes pouvaient accélérer l'apparition du surfactant dans le poumon fœtal. En 1972 fut publié le premier essai randomisé évaluant l'intérêt de la bétaméthasone, administrée sous la forme de 2 injections de 12 mg à 24 heures d'intervalle, pour prévenir la maladie des membranes hyalines chez plus de 1000 fœtus à risque de naissance prématurée [3].

L'administration anténatale de corticoïdes est associée à une réduction très significative de 40% des maladies des membranes hyalines (MMH), de 51% des hémorragies intra-ventriculaires (HIV), de 54% des entérocolites ulcéro-nécrosantes (EUN) et de 32% de la mortalité néonatale.

La fenêtre thérapeutique de la CTCA étant établie 24 heures à 7 jours après la cure complète, nous avons voulu nous intéresser au devenir néonatal des jumeaux en fonction du délai entre la cure de CTCA et l'accouchement. L'objectif secondaire de notre étude a donc été d'étudier la fréquence de la morbidité respiratoire à court terme en fonction de l'intervalle cure/accouchement. Pour cela, les jumeaux ont été répartis en deux groupes : les jumeaux ayant reçu la CTCA moins de 24 heures ou plus de 7 jours avant l'accouchement et ceux ayant reçu la CTCA dans la fenêtre thérapeutique.

Il a été prouvé une différence significative entre les deux groupes par rapport à l'Apgar moyen à 5 minutes du 2<sup>e</sup> jumeau, et l'Apgar moyen à 10 minutes du 1<sup>e</sup> jumeau. En effet, les jumeaux issus du groupe « non optimal » ont eu une meilleure adaptation à la vie extra-utérine.

Aussi, il a été démontré une différence significative entre les deux groupes par rapport au recours à la ventilation et à la CPAP pour les deux jumeaux. En effet, les nouveau-nés issus du groupe optimal ont davantage eu besoin d'une assistance respiratoire par rapport à ceux issus de l'autre groupe.

Ces différents résultats prouvés statiquement peuvent s'expliquer par le fait que 100% de la population appartenant au groupe « optimal » sont des prématurés, alors que la population « non-optimale » regroupe des prématurés et des nouveau-nés nés à terme.

Dans la littérature, les études divergent concernant l'efficacité de la CTCA sur le SDR chez les grossesses gémellaires.

Dans l'étude de Choi et al. <sup>[10]</sup> les jumeaux ont été répartis en 3 groupes : les jumeaux n'ayant pas reçu de CTCA, les jumeaux ayant reçu une cure complète et ceux ayant reçu des cures répétées. Il n'a pas été démontré de différence significative entre le SDR et les 3 groupes chez les gémellaires.

L'étude de Chun et al <sup>[24]</sup> établit le même constat. Elle n'a pas montré de différence significative entre le SDR entre les jumeaux ayant bénéficié de CTCA et ceux n'ayant pas eu de cure. En revanche, entre 24 et 32 SA, elle a mis en avant une diminution significative de la mortalité chez les jumeaux ayant eu une cure complète.

Des études plus récentes contredisent ces résultats et mettent en avant le bénéfice d'une cure complète de CTCA sur le SDR.

Blickstein et al.<sup>[13]</sup> (2005) démontre qu'une cure complète réduit significativement la fréquence de SDR chez les jumeaux.

Norberg et Al. (2017) <sup>[25]</sup> s'intéressent à l'utilisation de la CTCA chez les grands prématurés (< 26 SA). Dans leur étude, l'administration de la CTCA 24 heures à 7 jours avant la naissance était associée à un taux significativement plus grand de survie que ceux non exposés à la CTC ou exposés de manière non optimale.

L'impact du délai entre la cure et l'accouchement sur les jumeaux est encore actuellement discuté dans les études.

Des études reconnues comme celle de Patricia Crowley <sup>[7]</sup> n'ont pas mis en évidence de bénéfices néonataux associés à la CTCA lorsque la naissance survenait plus de 7 jours après.

D'autres études mettent en avant un effet optimal de la CTCA lorsque l'accouchement a lieu dans la fenêtre thérapeutique comme celle de KuK et Al. [26] Ils ont trouvé un taux significativement plus important d'Apgar < 4 à une minute de vie chez les jumeaux nés moins de 24h après la CTCA. Le taux de ventilation était significativement plus élevé chez les nouveau-nés nés moins de 24h après la CTC. Le taux de SDR était par conséquent significativement plus élevé (52%) par rapport aux nouveau-nés nés entre 24h et 7 jours (33%) après la cure.

Dans l'étude rétrospective de Melamed et al. [12] datant de 2014 et portant sur plus de 7 000 grossesses, il a été démontré chez les singletons et les jumeaux une diminution significative de la mortalité, de la morbidité respiratoire à court terme et des complications neurologiques sévères chez les nouveau-nés ayant reçu la CTCA entre 24h et 7 jours avant l'accouchement. En effet, 46% des jumeaux nés dans la fenêtre thérapeutique présentaient un syndrome de détresse respiratoire, contre 50 % des jumeaux qui n'avaient pas reçu de CTCA.

Cette tendance est également retrouvée dans l'étude de Herera et Al. [27] datant de 2019 puisque les SDR étaient plus nombreux chez les jumeaux ayant reçu la CTCA de manière non-optimale (78%) par rapport aux jumeaux nés 24 heures à 7 jours après la cure (76%).

Ring et al. [28] (2007) ont montré qu'un intervalle de 14 jours entre la cure de CTCA et l'accouchement augmentait significativement le risque d'une aide ventilatoire pour les nouveau-nés de 28 SA. Cependant, pour ceux nés avant 28 SA, ils n'ont pas trouvé de différence significative entre le délai de l'accouchement et la présence d'un SDR.

## CONCLUSION

---

Cette étude avait pour but d'identifier les indications de la CTCA chez les grossesses gémellaires ainsi que de déterminer, pour chaque motif, le délai entre la cure et l'accouchement.

Ce qu'il est important de retenir c'est que seulement 16.7% des patientes ont accouché dans la fenêtre thérapeutique de la CTCA soit 24 heures à 7 jours après la cure complète. Pour la majorité d'entre-elles, la CTCA a été administrée trop tôt puisque les patientes ont accouché plus de 15 jours après la cure, ce qui peut entraîner une baisse de l'efficacité de la CTCA. Dans notre étude, bien qu'aucune indication n'ait pu être associée à une administration optimale, il a été montré de manière significative un lien entre le motif de la CTCA et l'intervalle cure/accouchement. En effet, l'indication la plus fréquente dans notre étude « un col court symptomatique » a pu être associée de façon significative aux patientes ayant accouché au-delà de la fenêtre thérapeutique.

Concernant les jumeaux, 93% des nouveau-nés ayant reçu la CTCA de manière optimale ont eu besoin d'une assistance respiratoire, contre 64% des nouveau-nés ayant reçu la CTCA moins de 24 heures ou plus de 7 jours après l'accouchement.

Il serait intéressant d'améliorer voir de développer de nouveaux moyens prédictifs de l'accouchement chez les grossesses gémellaires afin d'optimiser le moment de l'injection de la cure de CTCA, d'autant plus que les cures répétées ne sont actuellement plus recommandées.



# BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Naissances prématurées [site web] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (consulté en Mai 2018)
2. Enquête périnatale 2016, rapport rédigé par l'INSERM et la DREES « Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010 »
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25
4. T. Schmitz. Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2016) 45, 1399—1417
5. CNGOF. RPC « Prévention de la prématurité et de ses conséquences » (2016)
6. WHO. Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. November 2015.
7. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322—35.
8. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
9. Gagliardi L, Lucchini R, Bellù R, Rinaldo Z. Antenatal Corticosteroid Prophylaxis in Singleton and Multiple Pregnancies. *Paediatric and perinatal epidemiology*. (31)5. p.394 - 401.
10. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:173-9.
11. Ballabh P, Lo ES, Kumari J et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 39 – 45

12. Melamed N, Shah J, Yoon EW, et al. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:482.e1-9.
13. Blickstein I, Shinwell ES, Lusky A, Reichman B. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among verylow-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:360-4
14. Insee, Statistique d'état civil sur les naissances [site web] <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/accouchements-multiples/> (consulté en Janvier 2019)
15. B. Blondel, C. Bonnet, B. Coulm, F. Goffinet, C. Le Ray, DGS: M. Bouqueau, DGOS: M. Szcruprak, J. Fresson, R. Legal, S. Rey, A. Vilain, Santé Publique France: V. Demiguel, N. Regnault./*JGynecolObstetHumReprod*46 (2017) 669–681
16. Pison G., Couvert N. La fréquence des accouchements gémellaires en France. La triple influence de la biologie, de la médecine et des comportements familiaux. In: *Population*, 59e année, n°6, 2004 pp. 877-907
17. Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G, et al. Patterns of use and optimal timing of antenatal corticosteroids in twin compared to singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:1508–1514
18. Frandberg J, Sandblom J, Bruschetti M, Marsal K, Kristensen K. Antenatal corticosteroids: a retrospective cohort study on timing, indications and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97:591–597
19. Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C, Siddiq Z, Son M, Friedman AM. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG* 2016;123:409–414
20. Norman M, Piedvache A, Borch K, Huusom LD, Bonamy KE, Howell EA, et al. Association of short antenatal corticosteroid administration to birth intervals with survival and morbidity among very preterm birth infants. Results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr* 2017;171:678–686

21. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, et al. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:645.e1-4
22. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:128.e1-12
23. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
24. Chun H, Stone J, Bernasko J, Lapinski R, Epstein I. The effects of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S48
25. Norberg H, Kowalski J, Marsal K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 2017;124:1567–1574
26. Kuk JY, An JJ, Cha HH, Choi SJ, Vargas JE, Oh SY. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:256.e1–256.e7
27. Herreraa T, Vaz Ferreiraa M, Tosob A et al. Neonatal outcomes of antenatal corticosteroids in preterm multiple pregnancies compared to singletons. *Neocosur Neonatal Network - Early Human Development* 130 (2019) 44–50
28. Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, et al. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196: 457.e1-6

# ANNEXES

**Annexe I :** Chapitre IV - RPC « Menace d'accouchement prématuré à membranes intactes » (CNGOF 2002)

**Annexe II :** Chapitre VII - RPC « Menace d'accouchement prématuré à membranes intactes » (CNGOF 2002)

## ANNEXE I

Chapitre IV extrait des Recommandations pour la Pratique Clinique concernant la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes du CNGOF, publié le 28 Novembre 2002

### CHAPITRE IV. LES CORTICOÏDES DANS LA MATURATION PULMONAIRE FŒTALE

#### *Quels corticoïdes ?*

Deux corticoïdes ont une efficacité prouvée dans la maturation pulmonaire fœtale : la bétaméthasone et la dexaméthasone (NP1). Plusieurs arguments sont en faveur de l'utilisation préférentielle de la bétaméthasone :

- L'analyse séparée des données concernant ces deux corticoïdes montre que seule la bétaméthasone a un effet bénéfique prouvé sur la mortalité néonatale (NP1) ;
- L'utilisation de bétaméthasone est associée à une réduction des leucomalaciques périventriculaires, ce qui n'est pas le cas avec la dexaméthasone (NP3) ;
- L'utilisation de bétaméthasone ne nécessite qu'une injection quotidienne au lieu de deux. Les bénéfices d'une cure unique de corticoïdes sont : – une réduction de 40 % de la mortalité néonatale (NP1) ; – une réduction de 50 % de la maladie des membranes hyalines (NP1) ; – une réduction des hémorragies intra-ventriculaires cérébrales néonatales (NP1) ; – une réduction des entérocolites ulcéronécrosantes (NP1).

#### *Mode d'administration*

Le seul mode d'administration évalué des corticoïdes à visée de maturation pulmonaire fœtale est la voie intramusculaire. Aucune étude ne permet de connaître l'efficacité de la voie intraveineuse.

#### *Délai d'efficacité des cures*

L'efficacité des corticoïdes est démontrée à partir de 24 heures après le début du traitement et jusqu'à 7 jours (NP1). Il existe des arguments pour penser que l'efficacité peut exister avant 24 heures et après 7 jours. Il paraît utile de débiter une cure de corticoïdes même quand l'accouchement paraît imminent (NP4).

#### *Quand commencer les corticoïdes ?*

Le terme de début des corticoïdes en cas de MAP dépend de l'âge gestationnel à partir duquel l'équipe de néonatalogie prend en charge les grands prématurés. La question de la prescription de corticoïdes avant 24 SA se pose peu en pratique.

### *Quand arrêter les corticoïdes ?*

Il n'y a pas de démonstration d'un effet bénéfique des corticoïdes au-delà de 34 SA.

### *Y a-t-il un intérêt à répéter les cures ?*

Il est préférable, lorsque cela est possible, de n'utiliser qu'une cure de corticoïdes. Si la patiente n'a pas accouché au bout de 7 jours, il n'est pas justifié de répéter systématiquement les cures de corticoïdes de manière hebdomadaire. Cependant, si le risque d'accouchement très prématuré semble s'aggraver, une nouvelle cure peut être prescrite (NP5). La répétition des cures de corticoïdes semble s'accompagner d'une diminution des syndromes de détresse respiratoire, notamment avant 28 SA, sans qu'il soit possible de distinguer la part liée aux effets cumulés des cures de celle liée à la proximité entre la dernière injection et la naissance (NP2). Certaines études rapportent une diminution du poids de naissance et du périmètre céphalique chez les nouveau-nés exposés à des cures répétées de corticoïdes in utero, mais avec un devenir à 3 ans similaire à celui des enfants exposés à une cure unique (NP3). Les études n'ont pas montré d'augmentation significative des complications maternelles liées à l'utilisation des corticoïdes.

## **ANNEXE II**

Chapitre VII extrait des Recommandations pour la Pratique Clinique concernant la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes du CNGOF, publié le 28 Novembre 2002

### **CHAPITRE VII. PRISE EN CHARGE PARTICULIERE DE LA MAP EN CAS DE GROSSESSE MULTIPLE**

La part de la grande prématurité (< 33 SA) liée aux grossesses multiples est proche de 20 % (NP1). 72 % des accouchements prématurés de grossesses multiples sont « spontanés » (NP3).

Malgré l'absence d'étude spécifique, l'efficacité de la tocolyse pour prolonger la grossesse semble proche de celle obtenue dans les grossesses uniques (NP4). Les béta-mimétiques exposent à un risque accru de complications cardiovasculaires, notamment d'œdème aigu du poumon, en cas de grossesse multiple (NP3). Les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine peuvent être proposés comme tocolytiques de première intention dans cette situation, du fait de la rareté de leurs effets secondaires cardiovasculaires (NP5).

Le bénéfice des corticoïdes en cas de grossesse multiple est moins bien démontré que pour les grossesses uniques (NP3). En l'absence de données spécifiques, la réalisation d'une corticothérapie selon les mêmes modalités que pour les grossesses uniques est recommandée (NP5).

Il n'y a pas d'intérêt à la réalisation d'une tocométrie à domicile pour le dépistage des contractions en cas de grossesse multiple (NP2).

La tentative d'accouchement différé du deuxième jumeau en cas d'accouchement très prématuré du premier (avant 26 SA) reste une pratique mal évaluée. Elle doit être discutée au cas par cas avec la patiente car elle expose à des complications infectieuses materno-fœtales potentiellement graves. Si elle évite parfois la mort du deuxième jumeau, elle permet rarement d'éviter la grande prématurité et ses risques de séquelles lourdes (NP4).





## RESUME

**Introduction** : L'administration de 2 injections de 12 mg de bétaméthasone en intra-musculaire, à 24 heures d'intervalle, lorsque l'accouchement paraît imminent avant 34 semaines d'aménorrhée est actuellement recommandée. La fenêtre thérapeutique de la corticothérapie anténatale a été établie lorsque l'accouchement avait lieu 24 heures à 7 jours après la cure complète. Actuellement, le protocole est le même chez les grossesses uniques et multiples.

**Objectifs** : L'objectif principal est d'identifier les indications de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires ainsi que le délai entre la cure et l'accouchement. L'objectif secondaire est de calculer la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les jumeaux.

**Matériels et méthode** : Une étude quantitative rétrospective a été menée dans les maternités de niveaux 3 des Bouches-Du-Rhône, entre le 1<sup>er</sup> Août 2016 et 31 Août 2018. Au total, 120 patientes enceintes de jumeaux ayant reçu une cure complète de corticoïdes entre 24 SA et 34 SA ont été incluses.

**Résultats** : Seulement 16.7% des patientes ayant reçu une cure complète de corticoïdes ont accouché dans la fenêtre thérapeutique. Pour la grande majorité d'entre-elles, la corticothérapie a été administrée trop tôt. Il existe une différence significative entre l'indication de la corticothérapie et le délai entre la cure et l'accouchement. L'indication « col court symptomatique » a pu être associée aux patientes ayant reçu la corticothérapie de manière sous-optimal. Concernant le syndrome de détresse respiratoire, il y a une différence significative entre les jumeaux nés dans la fenêtre thérapeutique et les autres jumeaux.

**Conclusion** : Pour la majorité des patientes ayant reçu une cure complète de corticoïdes entre 24 SA et 34 SA, la corticothérapie est administrée trop tôt. Ces patientes accouchent au-delà de la fenêtre thérapeutique et cette différence est significative lorsqu'il s'agit des patientes hospitalisées pour col court symptomatique.

**Mots-clés** : corticothérapie anténatale, grossesses gémellaires, indications cliniques, délai entre la cure et l'accouchement, morbidité respiratoire, syndrome de détresse respiratoire, corticothérapie optimale

## ABSTRACT

**Introduction** : The administration of 2 injections of 12 mg betamethasone intramuscularly, 24 hours apart, when delivery appears imminent before 34 weeks of amenorrhea it's recommended. The therapeutic window was established when delivery takes place 24 hours to 7 days after the complete cure. Currently, the protocol is the same for single and multiple pregnancies.

**Objectives** : The main objective was to identify the indications for antenatal corticosteroid therapy in twin pregnancies and the time between treatment and delivery. The secondary objective was to calculate the frequency of respiratory distress syndrome in twins.

**Materials and method**: A retrospective quantitative study was conducted in the level 3 maternity hospitals in Bouches-Du-Rhône between August 1, 2016 and August 31, 2018. A total of 120 twin pregnant patients who received a complete course of corticosteroids between 24 SA and 34 SA were studied.

**Results**: Only 16.7% of patients who received a full course of corticosteroids gave birth within the therapeutic window. For the vast majority of patients, steroid therapy was administered too early. There is a significant difference between the indication for corticosteroid therapy and the time between treatment and delivery. The indication "symptomatic short cervix" could be associated with patients who received corticosteroid therapy suboptimally since the majority of them gave birth more than 7 days after the full course of treatment. About respiratory distress syndrom, there is a significant differences between the two groups of twins.

**Conclusion**: For the majority of patients who received a full course of corticosteroids between 24 SA and 34 SA, corticosteroid therapy is given too early. These patients deliver beyond the established therapeutic window and this difference is significant in the case of hospitalized patients with symptomatic short cervix.

**Keywords**: antenatal corticosteroid therapy, twin pregnancies, clinical indications, delay between cure and delivery, respiratory morbidity, respiratory distress syndrome, optimal corticosteroid therapy.