

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1527

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Déborah ROUSSE épouse PALAS

le 02 Juin 2015

CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS
LES GROSSESSES GEMELLAIRES : Cohorte EPIPAGE 2

Directeur de thèse : Dr Catherine ARNAUD

JURY

Mr. le Professeur Christophe VAYSSIERE	Président
Mme. le Professeur Charlotte CASPER	Assesseur
Mr. le Professeur Olivier PARANT	Assesseur
Mme. le Professeur Sandrine ANDRIEU	Assesseur
Mme le Docteur Catherine ARNAUD	Suppléant

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1527

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Déborah ROUSSE épouse PALAS

le 02 Juin 2015

CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS
LES GROSSESSES GEMELLAIRES : Cohorte EPIPAGE 2

Directeur de thèse : Dr Catherine ARNAUD

JURY

Mr. le Professeur Christophe VAYSSIERE	Président
Mme. le Professeur Charlotte CASPER	Assesseur
Mr. le Professeur Olivier PARANT	Assesseur
Mme. le Professeur Sandrine ANDRIEU	Assesseur
Mme le Docteur Catherine ARNAUD	Suppléant

Remerciements aux membres du jury

A Madame le Docteur Catherine ARNAUD

Maitre de conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Epidémiologie – Santé Publique
Equipe INSERM Périnatalité

Merci à vous d’avoir été présente pour me guider tout au long de mon cursus d’interne et de m’avoir donné l’occasion d’apprendre à vos côtés. Ma participation à l’étude EPIPAGE 2, de la mise en place à l’analyse des données, aura été une formidable expérience qui restera gravée dans ma mémoire. Au-delà de la réalisation de cette thèse, je vous remercie pour l’excellent accueil et l’intégration au sein de l’équipe INSERM et les très nombreuses occasions d’apprendre que vous m’avez apportées. Je dois en grande partie ce que je sais aujourd’hui en épidémiologie à votre soutien et votre expertise. Vous aurez toujours été là pour moi au cours de ma formation, que ce soit lors de mon premier semestre, lors de mon Master 2 ou pour cette thèse que vous avez accepté de diriger, pour mon plus grand plaisir.

A Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Gynécologie-Obstétrique

En premier lieu je vous dois le choix de ce sujet que vous aviez suggéré lors d’une réunion sur les perspectives d’analyse de l’étude EPIPAGE 2. J’aurai eu l’occasion de développer ce thème lors mon Master 2 - Epidémiologie puis lors de ma thèse et je vous en remercie chaleureusement. D’autre part vous avez toujours été de bon conseil, votre présence aujourd’hui en tant que président de mon jury de thèse me semblait aller de soi après tous vos encouragements et vos idées dans le traitement de ce sujet.

A Madame le Professeur Charlotte CASPER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Pédiatrie-Néonatalogie

Je vous remercie d’avoir accepté de participer à mon jury de thèse, je suis honorée de votre présence en tant que figure de la néonatalogie. Lorsque je vous ai croisée lors de mon stage d’externat et par la suite, j’ai pu apprécier votre expertise et votre humanité.

Madame le Professeur Sandrine ANDRIEU

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Epidémiologie - Santé Publique

Vos compétences en épidémiologie et votre connaissance de la recherche dans le cadre de l’INSERM me semblaient indispensables dans le cadre de ce jury. Merci de m’avoir fait le plaisir et l’honneur d’accepter d’y siéger.

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Gynécologie-Obstétrique

Merci de m’honorer de votre présence au sein de mon jury de thèse, votre expérience dans les grossesses pathologiques me semble pouvoir beaucoup apporter à l’expertise de ce jury.

Remerciements aux intervenants de mes stages d'internat

Merci au Docteur Anne ROUZAUD qui m'accueille actuellement dans son service et me fait partager ses connaissances. Je suis ravie de pouvoir travailler à ses côtés par la suite et j'espère arriver un jour à son niveau d'expertise.

Merci aux Services Sécurité des patients et Gestion des risques de l'ARS, et tout particulièrement au Docteur Dominique BAUDRIN et au Docteur Geneviève de CLERMONT de m'avoir fait découvrir la culture qualité en santé. J'ai passé à leurs côtés une année très enrichissante autant professionnellement que humainement.

Merci au Docteur Corinne FREIMANN de m'avoir pris sous son aile pour m'apprendre le fonctionnement du PMSI, connaissances qui me servent actuellement et que je m'évertue à perfectionner chaque jour.

Merci à toute l'équipe Périnatalité de l'INSERM 1027 et tout particulièrement à Mireille BARON pour son incroyable expertise et investissement lors la mise en place de l'étude EPIPAGE 2, à Sonia JOVIC pour son aide lors des entretiens maternels et pour toutes les questions journalières, sans oublier Virginie EHLINGER pour ses précieux conseils et sa grande disponibilité pour toutes les questions statistiques.

Remerciements à la famille

A mon mari

Merci à toi de m'avoir soutenu tout ce temps, de m'avoir supporté pendant la préparation des ECN et lors de tous les moments de stress. Je suis fière et heureuse de la famille que l'on forme aujourd'hui avec nos deux pépettes. Tu es et seras toujours ma plus grande richesse et je suis la plus heureuse à tes côtés.

A mes parents

Merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir su me pousser et d'avoir toujours répondu présent quand j'ai eu besoin de vous. J'espère vous le rendre un jour.

A mes beaux-parents

Depuis que je vous connais j'ai toujours pu compter sur vous et vous m'avez beaucoup apporté, merci encore pour tous ces moments passés et à venir.

1 Table des matières

2	Introduction.....	9
3	Contexte des connaissances	10
3.1	Prématurité.....	10
3.1.1	Présentation générale	10
3.1.2	Grossesses gémellaires et prématurité.....	11
3.2	Bénéfices de la corticothérapie anténatale	11
3.2.1	Mécanismes de la corticothérapie anténatale	11
3.2.2	Efficacité de la corticothérapie anténatale	12
3.2.3	Répétition des cures.....	13
3.2.4	Cures incomplètes	14
3.2.5	Corticothérapie anténatale et grossesses multiples.....	14
3.2.6	Délai injection/accouchement	16
4	Objectifs	20
5	Matériel et méthodes	21
5.1	EPIPAGE 2	21
5.2	Population d'étude	22
5.3	Variables utilisées	23
5.3.1	Critères de jugement : complications néonatales	23
5.3.2	Facteur d'exposition : corticothérapie anténatale	25
5.3.3	Gémellité	26
5.3.4	Variables explicatives analysées	26

5.4	Analyse statistique.....	28
5.4.1	Particularités de l'analyse statistique	28
5.4.2	Description des pratiques de corticothérapie	29
5.4.3	Efficacité de la corticothérapie anténatale dans les grossesses gémellaires	30
5.4.4	Comparaison de l'efficacité de la CAN entre gémellaires et singletons	33
5.4.5	Efficacité des cures incomplètes de CAN chez jumeaux et singletons	35
5.4.6	Récapitulatif des populations et catégories analysées	38
6	Résultats.....	39
6.1	Description des pratiques de corticothérapie anténatale en France.....	39
6.2	Efficacité de la CAN dans les grossesses gémellaires	43
6.2.1	Population d'étude.....	43
6.2.2	Description des mères et des grossesses gémellaires incluses	45
6.2.3	Description des enfants inclus issus de grossesse gémellaires.....	49
6.2.4	Caractérisation population gémellaire exclue pour cause de données manquantes ou de cures incomplètes	52
6.2.5	Evaluation de l'efficacité d'une cure de CAN en fonction du délai entre l'administration et l'accouchement	55
6.2.6	Effet de l'administration de plus d'une cure de CAN par rapport à une seule cure complète	59
6.3	Comparaison de l'efficacité de la CAN entre gémellaires et singletons	61
6.3.1	Description des grossesses incluses	61
6.3.2	Description des enfants inclus	63

6.3.3	Modèles multivariés chez ceux ayant reçu une cure complète de CAN avec délai ≤ 7 jours	64
6.4	Efficacité des cures incomplètes de corticothérapie anténatale chez les jumeaux et singletons	69
6.4.1	Description des mères incluses	69
6.4.2	Description des enfants inclus	71
6.4.3	Modèles multivariés	72
7	Discussion	74
7.1	Rappel des principaux résultats.....	74
7.2	Discussion méthodologique	75
7.3	Discussion des résultats.....	79
8	Perspectives	83
9	Bibliographie	86
10	Annexe 1 : Abréviations utilisées	89

2 Introduction

La prématurité reste la principale cause de morbi-mortalité dans les premières années de vie et son incidence ne diminue pas avec près de 9000 enfants nés grands prématurés chaque année en France. Ce problème est d'ampleur mondiale, 15 millions d'enfants naissant prématurément chaque année dans le monde. Dans le contexte de la prématurité, l'enjeu reste le devenir de l'enfant. Celui-ci est marqué à court terme par la mortalité et les complications précoces représentées par la maladie des membranes hyalines, les hémorragies cérébrales, la leucomalacie péri ventriculaire ou encore l'entérocolite ulcéro-nécrosante et à long terme par les séquelles potentielles avec le handicap qui en découle. En effet, il a été montré que 40% des enfants nés grands prématurés présentaient un trouble moteur ou sensoriel ou un retard intellectuel à l'âge de 5 ans.

Depuis quelques dizaines d'années, la corticothérapie anténatale fait partie intégrante des recommandations de prise en charge des grossesses à risque d'accouchement prématuré. En effet, de nombreuses études ont montré ses multiples bénéfices, en particulier dans la prévention des complications respiratoires et neurologiques liées à la prématurité. Cependant, il persiste encore des doutes sur une efficacité similaire de la corticothérapie anténatale dans le cadre des grossesses gémellaires. Les études réalisées au jour d'aujourd'hui sur ce sujet n'ont pas permis de répondre de manière définitive à la question faute d'effectifs suffisants et de méthodologie parfois médiocre. De plus, l'influence du délai entre l'administration et l'accouchement sur l'efficacité de la corticothérapie anténatale reste une question essentielle mais irrésolue avec un doute sur la persistance d'une efficacité significative de la corticothérapie anténatale quand l'accouchement survient plus de 7 jours après l'administration.

L'étude EPIPAGE2, étude observationnelle multicentrique sur les petits âges gestationnels qui a débuté en France en 2011, constitue une excellente opportunité d'explorer l'efficacité de la corticothérapie anténatale ainsi que l'influence du délai entre l'administration et l'accouchement et le sur-risque potentiel des cures répétées sur une large population représentative de gémellaires et de singletons. Ce projet s'inscrit dans le cadre des recherches réalisées par l'équipe « Epidémiologie périnatale et handicap de l'enfant » de

l'INSERM UMR 1027 sur la prévention du handicap dans les populations vulnérables, tels que les grands prématurés.

3 Contexte des connaissances

3.1 Prématurité

3.1.1 Présentation générale

La prématurité est définie comme la naissance d'un enfant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Le terme de viabilité d'un enfant est quant à lui fixé à 22 SA mais il ne correspond pas au terme auquel les équipes médicales décident de réaliser une prise en charge active à la naissance, qui lui varie entre 23 et 25 semaines d'aménorrhée selon les politiques périnatales des services. Cette prématurité est subdivisée en 3 catégories par l'OMS : prématurité extrême pour les moins de 28 SA, grande prématurité de 28-31 SA et prématurité modérée à partir de 32 SA.

Malgré les progrès de prise en charge réalisés ces dernières années, le devenir des enfants nés prématurément reste préoccupant, et ce d'autant que le nombre d'enfants concernés ne cesse de croître, notamment en raison de l'augmentation des grossesses multiples. En effet, la prématurité demeure la première cause de décès chez le nouveau-né et la seconde cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans. Ainsi, le taux de survie des enfants nés entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) est de 67% si on considère toutes les naissances et de 85% si on considère uniquement les naissances vivantes avec des variations significatives selon l'âge gestationnel [1]. Les complications respiratoires et neurologiques, les plus fréquentes, occasionnent souvent des séquelles à long terme à type de pathologie respiratoire chronique (bronchodysplasie), paralysie cérébrale, trouble cognitif, trouble des apprentissages, Les tableaux cliniques présentés par ces enfants sont de sévérité très variable allant de la paralysie cérébrale avec absence totale d'autonomie aux difficultés scolaires ou troubles du comportement isolés. La prévalence de ces séquelles est élevée avec tout de même 7 à 10% de paralysie cérébrale diagnostiquée chez les moins de 33 SA [2] et plus de la moitié des enfants nés prématurés qui nécessitent à l'âge de 8 ans, un soutien scolaire supplémentaire et/ou des soins spéciaux [3]. Ainsi, les enfants grands prématurés

présentent davantage de troubles du comportement ou de difficultés scolaires et des capacités cognitives plus faibles que les enfants nés à terme [4].

Les objectifs vis-à-vis de la prématurité sont multiples : il s'agit à la fois de réduire la morbi-mortalité initiale mais aussi de dépister les troubles précoces du développement et de proposer une prise en charge adaptée dans le but de réduire le handicap à une période où les capacités adaptatives cérébrales peuvent être sollicitées.

3.1.2 Grossesses gémellaires et prématurité

Les grossesses gémellaires, dont la proportion ne cesse d'augmenter ces dernières années [5, 6] du fait d'un recours plus fréquent à la procréation médicalement assistée et d'un âge maternel qui augmente [5], présentent un risque augmenté de prématurité par rapport aux grossesses uniques avec 44,3% d'accouchement prématuré avant 37 SA en France ce qui représente un risque relatif de 8,8 (IC95% 7,8-10,0) par rapport aux grossesses uniques [7]. Ce taux d'accouchement prématuré a même atteint 62% en 2005 aux Etats-Unis [5] et tourne autour des 60% dans la plupart des pays développés [5]. De ce fait, les enfants issus d'une grossesse gémellaire sont plus touchés par les complications de la prématurité avec un taux de mortalité périnatale 4 à 11 fois plus élevé que pour les singletons [8]. De plus, chez les enfants nés avant 28 SA, on retrouve une incidence de maladie des membranes hyalines (MMH) plus élevée chez les jumeaux que chez les singletons [9] avec 750 pour 1000 contre 551 pour 1000 mais aussi un taux de mortalité néonatale significativement plus élevé chez les jumeaux que chez les singletons [10, 11].

3.2 Bénéfices de la corticothérapie anténatale

3.2.1 Mécanismes de la corticothérapie anténatale

La synthèse de surfactant, par le biais de la maturation des pneumocytes de type II, est en partie sous contrôle hormonal [12]. Ainsi, plusieurs hormones dont les glucocorticoïdes mais aussi la prolactine ou encore les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse de surfactant.

Pour les glucocorticoïdes, il s'agit de se lier à un récepteur spécifique présent dans le cytoplasme des pneumocytes de type II et des fibroblastes de l'interstitium pulmonaire pour

induire une modulation de l'activité génique[13]. En fin de gestation, la production endogène fœtale de cortisol est accentuée, parallèlement à une plus forte expression des récepteurs aux corticoïdes, avec pour conséquence, un effet stimulant sur la maturation pulmonaire [14].

L'accélération de la maturation pulmonaire par les glucocorticoïdes résulte au final de plusieurs mécanismes [14, 15]:

- stimulation de la production du surfactant,
- régulation de la maturation du tissu conjonctif et stimulation de la synthèse d'élastine,
- augmentation de l'activité du système enzymatique anti-oxydant, permettant ainsi au nouveau-né de mieux s'adapter à la relative hyperoxie de l'environnement à la naissance.

Cette accélération de la maturation ne se limite pas à l'épithélium respiratoire et concerne aussi d'autres organes notamment le pancréas et l'intestin grêle [16].

3.2.2 Efficacité de la corticothérapie anténatale

L'efficacité de la corticothérapie anténatale (CAN) sur la réduction de la morbi-mortalité néonatale a été montrée pour la première fois par Liggins en 1972 dans un essai clinique randomisé contre placebo [17].

Par la suite, de nombreux autres essais cliniques randomisés en double aveugle ont fourni des résultats convergents dans le sens d'une réduction de la morbidité néonatale lors de la réalisation d'une corticothérapie anténatale [18] [19] [20]. Malgré cela, les obstétriciens furent longs à intégrer la corticothérapie anténatale dans leur pratique clinique, du fait de la persistance d'opinions divergentes. Ainsi, jusqu'au début des années 1990 l'utilisation de la CAN dans le cadre des grossesses à risque d'accouchement prématuré est restée peu fréquente des deux côtés de l'Atlantique et très variable selon les hôpitaux [21]. En 1995, une méta-analyse a permis de réaffirmer avec un très haut niveau de preuve scientifique l'efficacité de la CAN sur plusieurs complications de la prématurité que sont la mortalité néonatale précoce, l'incidence de la MMH (réduction de 50%), les hémorragies intra-

ventriculaire et les entérocolites nécrosantes, sans effets secondaires retrouvés à long-terme [21].

Depuis cette méta-analyse, un consensus sur l'utilisation des corticoïdes en anténatal a été élaboré [22] afin d'harmoniser les pratiques. Ce consensus a réaffirmé l'efficacité de la CAN, à la fois sur la réduction de l'incidence de la MMH mais aussi des hémorragies intra-ventriculaire et de la mortalité néonatale. Il conclut que tous les fœtus avec un âge gestationnel compris entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée et à risque d'accouchement prématuré doivent être candidats pour la CAN.

Les recommandations actuelles ont été publiées en 1990 par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et complétées en 2002 dans le cadre de recommandations sur la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes. Les 2 corticoïdes utilisables sont la bétaméthasone et la dexaméthasone avec une préférence pour la bétaméthasone au vu de son effet bénéfique sur la mortalité néonatale et les leucomalacies périventriculaires, effets non démontrés avec la dexaméthasone. Le schéma thérapeutique consiste en 2 injections intra-musculaire (IM) de 12 mg à 24h d'intervalle pour la bétaméthasone et en 4 injections IM de 6 mg à 12h d'intervalle pour la dexaméthasone. Cette corticothérapie anténatale doit être réalisée, comme le conseillait la recommandation américaine, pour tout fœtus avec un risque d'accouchement prématuré et un âge gestationnel compris entre le seuil de viabilité fœtale (variable selon les protocoles de service) et 34 SA. Pour l'instant, en absence de données plus spécifiques, les mêmes recommandations sont appliquées pour les grossesses multiples [22].

3.2.3 Répétition des cures

Selon la méta-analyse de la Cochrane de 2012 sur les doses répétées de corticoïdes [23] la répétition des cures chez les femmes qui sont toujours à risque d'accouchement prématuré 7 jours ou plus après la première cure est significativement associée à une réduction de l'incidence de la maladie des membranes hyalines (RR=0.83, IC 95% [0.75-0.91]) et des complications néonatales sévères (RR=0.84, IC 95% [0.75-0.94]). Cependant, cette répétition des cures est aussi associée à une réduction du poids de naissance et de nouvelles recherches sont nécessaires sur les effets à long terme avant de recommander la répétition des cures après 7 jours. Une réduction de la croissance du fœtus intéressant principalement

la taille de naissance [24, 25] mais aussi le poids et le périmètre crânien [26] a aussi été retrouvée associée à la répétition des cures.

3.2.4 Cures incomplètes

Malgré des recommandations bien établies sur la corticothérapie anténatale dans le cadre de l'accouchement prématuré, la réalisation d'une cure incomplète (une seule dose de betaméthasone ou moins de 4 doses de dexaméthasone) peut survenir, notamment dans le cadre d'un contexte d'accouchement en urgence. Dans ce cadre, l'efficacité de la réalisation d'une seule dose par rapport à aucune corticothérapie anténatale n'est pas réellement démontrée. Une étude réalisée sur les 23-24 SA [27] a montré une réduction des HIV et des décès dans le groupe ayant reçu une dose, alors qu'une autre étude ayant considéré les 25-34 SA [28] ne retrouvait aucune réduction significative du risque dans cette catégorie d'âge gestationnel.

3.2.5 Corticothérapie anténatale et grossesses multiples

Même si aujourd'hui l'intérêt de la corticothérapie anténatale sur la réduction de la morbi-mortalité néonatale dans le cadre des accouchements prématurés est clairement démontré dans le cadre des grossesses simples, il demeure quelques doutes sur une efficacité identique dans des situations particulières telles que les grossesses multiples.

Au cours des dernières années, plusieurs études observationnelles se sont intéressées à ce sujet mais un consensus ne parvient pas à émerger du fait de résultats divergents et d'études souffrant d'effectifs souvent faibles (tableau 1). Ainsi deux études [29, 30], réalisées respectivement sur 163 et 424 jumeaux aux Etats-Unis et au Royaume Uni, n'ont montré aucune réduction significative de l'incidence de la MMH dans le groupe ayant reçu une cure de CAN aux doses recommandées avec un intervalle d'au moins 24 heures entre l'administration de la première dose et l'accouchement par rapport à celui n'ayant reçu aucune corticothérapie. Cette absence de différence significative pourrait être liée à un défaut de puissance. De plus, l'étude réalisée au Royaume-Uni a inclus des grossesses de plus de 34 SA, en dehors donc des recommandations actuelles. D'un autre côté, d'autres études ont retrouvé une efficacité significative de la CAN dans les grossesses multiples. Cette efficacité était tout de même souvent plus limitée par rapport à celle connue dans les

grossesses simples (tableau 1 et 2). Ainsi, une étude observationnelle réalisée au Canada sur 261 enfants nés de grossesses gémellaires a montré une réduction de l'incidence de la MMH en cas de corticothérapie anténatale uniquement dans le groupe des 28-32 SA ou dans les formes modérées/sévères de MMH [31]. De même, une étude réalisée au Koweït sur 256 enfants nés de grossesses multiples n'a retrouvé une réduction significative de l'incidence de la MMH uniquement en cas de cures prophylactiques répétées et non pas en cas de cure unique [8]. Il y a tout de même une étude réalisée sur plus de 4000 singletons et 2000 jumeaux qui a montré une réduction de l'incidence de la MMH lors de l'administration d'une cure complète de corticothérapie par rapport à l'administration de moins d'une cure, y compris chez les gémellaires [32]. Mais cette étude, qui était réalisée uniquement chez des moins de 32 SA et moins de 1500g, montrait également une décroissance de l'efficacité des corticoïdes parallèlement à l'augmentation du nombre de fœtus. La méta-analyse de la Cochrane publiée en 2006 [33] a conclu que d'autres études étaient nécessaires pour soutenir l'utilisation de la corticothérapie anténatale dans les grossesses multiples.

Une des causes avancées pour expliquer cette efficacité plus faible, voire non retrouvée, dans les grossesses multiples est une différence dans la pharmacocinétique de la bétaméthasone. Ainsi, une étude menée par Ballabh et al. a montré que la demi-vie de la bétaméthasone était réduite de 20% chez les grossesses gémellaires et que sa clairance était 32% plus rapide (effet non significatif, $p=0.06$) [34], ce qui pourrait expliquer sa moindre efficacité. D'après les auteurs, ce résultat inciterait à augmenter la dose de corticothérapie dans les grossesses multiples avec potentiellement 3 doses à 18 heures d'intervalle au lieu des 2 doses à 24h d'intervalle réalisées actuellement. Pourtant, quand Mulder et al. ont cherché à analyser la réponse fœtale à l'administration de la CAN [35], ils ont montré que cette réponse était similaire chez les jumeaux et les singletons. En effet, il avait été montré dans les grossesses simples que, dans les 1 à 3 jours après la première administration de bétaméthasone, on pouvait observer une réponse fœtale à type de réduction de la fréquence cardiaque ainsi que de sa variabilité et une réduction des mouvements fœtaux [36]. Ce résultat retrouvé identique dans les deux types de grossesse signifierait que les taux de bétaméthasone actuellement utilisés dans les grossesses multiples seraient suffisants pour atteindre chaque jumeau et exercer leurs effets sur le fonctionnement du fœtus. De même, l'analyse des concentrations de bétaméthasone dans le sérum maternel ou le sang

de cordon par Gyamfi et al. n'a montré aucune différence significative entre jumeaux et singletons [37].

3.2.6 Délai injection/accouchement

De nombreuses études abordant le thème de l'efficacité de la corticothérapie anténatale définissent une cure « optimale » comme une cure complète, le plus souvent de bétaméthasone (2 doses de 12 mg), avec un accouchement survenant dans les 24h à 7 jours suivant la première dose de corticoïdes [29, 32, 38, 39].

Dans ce cadre, plusieurs études ont cherché à étudier l'influence du délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement sur son efficacité, principalement si ce délai dépassait 7 jours. Plusieurs études ne retrouvent pas d'augmentation de l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH)[40-44], des hémorragies intra-ventriculaires (HIV)[41-43], de l'entérocolite ulcéro-nécrosante [42, 43] et de la mortalité [42, 43] entre les enfants nés dans les 7 jours suivant la première dose et les enfants nés plus de 7 jours après la première dose.

Pourtant la question n'est pas résolue car une étude retrouve une augmentation significative du risque de complications néonatales avec un critère de morbidité combiné pour les enfants nés 15 à 21 jours après l'administration de CAN comparé à ceux nés dans un délai de moins de 7 jours [40] et une méta-analyse réalisée en 2006 [33] ne retrouve pas de réduction significative de l'incidence de la maladie des membranes hyalines ou des hémorragies intra-ventriculaires liée à la corticothérapie anténatale chez les enfants nés plus de 7 jours après la première dose.

Peu d'études ont évalué l'efficacité de la CAN après un délai de 7 jours dans le cadre des grossesses gémellaires. Une étude, réalisé sur 468 jumeaux, a montré une absence de réduction significative de l'incidence de MMH lors de l'administration d'une cure complète de CAN avec un délai de plus de 7 jours entre l'administration et l'accouchement comparé à l'absence de CAN [45] mais seule la MMH avait été étudiée.

Tableau 1 - Etudes observationnelles évaluant l'efficacité de la corticothérapie anténatale (CAN) chez les jumeaux.

Article	Période d'inclusion	AG/Poids	Sujets	Protocole comparé	Efficacité CAN	Conclusion
Quist-Therson[38]	1990-1995	501-1500 g	263 jumeaux	Cure « optimale » vs absence de CAN	Pas de réduction significative de la MMH	Absence d'efficacité.
Ardila [31]	1985-1991	24-34 SA	261 jumeaux	Cure complète vs absence de CAN	Réduction MMH dans le groupe des 28-32 SA et pour les formes modérées et sévères	Efficacité partielle.
Murphy [30]	1990-1997	24-36 SA	424 jumeaux	Cure « optimale » vs absence de CAN	Pas de réduction significative de la MMH	Absence d'efficacité.
Turrentine [29]	1990-1994	24-34 SA	163 jumeaux	Cure « optimale » vs absence de CAN	Pas de réduction significative de la MMH	Absence d'efficacité
Al-Yatama [8]	10/97-03/99	24-34 SA	80 et 88 jumeaux	1 cure complète vs absence de CAN Cures répétées vs absence de CAN	Réduction MMH dans le groupe ayant reçu des doses répétées de dexaméthasone	Efficacité partielle.

Cure « optimale » : cure complète avec un accouchement survenant plus de 24h après la première dose de corticoïde et moins de 7 jours après.

Tableau 2 - Articles comparant l'efficacité de la CAN chez les gémellaires versus singletons.

Article	Période d'inclusion	AG/Poids	Nombre sujets	Comparaison singletons/jumeaux	Efficacité CAN chez les jumeaux	Conclusion
CHOI [46]	1996-2005	24-34 SA	450 singletons 234 jumeaux	Incidence MMH plus élevée chez les jumeaux en univarié	Aucune efficacité significative sur MMH après ajustement.	Efficacité moindre ou absente chez les jumeaux
Battista [47]	1995-2005	24-34 SA	60 singletons 60 jumeaux	Pas de différence d'incidence de la MMH à CAN identique		Pas de différence d'efficacité entre jumeaux et singletons.
Blickstein [32]	1995-2001	24-32 SA < 1500g	4754 singletons 2460 jumeaux	Risque de MMH plus élevé chez les jumeaux ayant reçu une cure complète versus singletons (OR = 1,4 [1,2-1,7])	Réduction du risque de MMH si cure complète vs absence de CAN ou cure incomplète	Efficacité moindre chez les jumeaux
Blickstein [48]	1995-2002	24-32 SA < 1500g	5022 singletons 2032 jumeaux	Risque de HIV plus élevé chez les jumeaux ayant reçu une cure complète versus singletons (OR = 1,3 [1,0-1,7])	Réduction du risque de HIV si cure complète vs absence de CAN ou cure incomplète	Efficacité moindre chez les jumeaux

Au total, même si les bénéfices de la corticothérapie anténatale sont très clairement établis depuis plusieurs années et font l'objet d'un consensus international dans le cadre des grossesses simples, il n'en est pas de même pour les grossesses gémellaires. Les divergences de résultats rapportées dans la littérature pourraient être en partie liées au fait que ces études souffrent souvent d'effectifs faibles et que la seule étude présentant des gros effectifs [32] a réduit les critères d'inclusion aux poids inférieurs à 1500g. Ainsi, il paraît nécessaire de réaliser une étude sur une large population représentative afin de contribuer à répondre à cette question primordiale de l'efficacité de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires [33]. De plus, il est important de mieux connaître l'influence du délai entre l'administration et l'accouchement sur l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans un contexte où les recommandations actuelles limitent la répétition des cures. Enfin, les pratiques actuelles en matière de prise en charge par CAN des grossesses gémellaires ne sont pas bien connues car moins standardisées pour l'instant que celles des grossesses uniques. L'étude EPIPAGE 2, étude nationale multicentrique sur les grands prématurés débutée en 2011, nous donne l'occasion de documenter ces questions en France en raison de sa grande ampleur et de la précision du recueil effectué en période périnatale sur la prise en charge en cours de grossesse et l'évolution des nouveau-nés en néonatalogie.

4 Objectifs

L'objectif général de cette étude est d'évaluer l'impact de la corticothérapie anténatale sur les complications à court terme de la prématurité (maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie sévère, entérocolite nécrosante, hémorragie intra-ventriculaire grade III-IV ou leucomalacie et mortalité hospitalière) chez les jumeaux âgés de 24 à 34 semaines d'aménorrhée.

- Décrire les pratiques de prise en charge par corticothérapie anténatale (molécule, dose, nombre de cures) dans le cadre de l'accouchement prématuré en France.
- Evaluer l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans les grossesses gémellaires :
 - Explorer l'influence du délai entre l'administration et l'accouchement (≤ 7 jours ou > 7 jours) dans le cadre d'une cure complète versus aucune corticothérapie anténatale.
 - Evaluer l'effet des doses répétées (une injection supplémentaire ou une seconde cure) par rapport à une seule cure.
- Comparer l'incidence des complications néonatales entre jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours afin d'explorer l'hypothèse de la nécessité de doses de CAN plus élevées chez les jumeaux.
- Comparer l'efficacité d'une cure incomplète de corticothérapie anténatale chez les gémellaires et singletons par rapport à l'absence totale de corticothérapie anténatale.

5 Matériel et méthodes

5.1 EPIPAGE 2

L'étude EPIPAGE2 (étude EPIdémiologique sur les Petits AGes gestationnels) est une étude épidémiologique nationale, observationnelle, prospective, multicentrique sur les petits âges gestationnels.

Les objectifs de cette étude sont multiples. Il s'agit avant tout de mieux connaître le devenir des enfants grands prématurés, de déterminer des marqueurs précoces d'un développement anormal ou retardé et d'évaluer les besoins de prise en charge médicale et éducative. Cette étude va aussi permettre d'améliorer nos connaissances sur les causes de la prématurité et d'évaluer les effets des pratiques médicales sur le développement de ces enfants. Enfin, cette étude cherche à mieux connaître le parcours des familles et les processus de décision de la naissance à la période néonatale.

Cette étude s'intéresse aux enfants nés prématurément entre 22⁺⁰ et 34⁺⁶ SA sur tout le territoire français, quelle que soit l'issue de la grossesse (naissances vivantes, interruptions médicales de grossesse ou mort-nés). Elle a ainsi permis d'inclure 7809 enfants nés dans 21 régions de France métropolitaine et 4 DOM (Guadeloupe, Guyane, Martinique, La Réunion) entre le 28 mars (début au 2 mai 2011 pour certaines régions) et le 31 décembre 2011, dont les parents ont donné leur accord pour l'inclusion dans l'étude. Selon la région de naissance, les périodes d'inclusion ont varié mais la durée d'inclusion pour une tranche d'âge gestationnel donnée était identique sur l'ensemble du territoire. Ainsi, les prématurés extrêmes nés entre 22⁺⁰ à 26⁺⁶ SA ont été recrutés sur une période de 35 semaines, les grands prématurés nés entre 27⁺⁰ à 31⁺⁶ SA sur 26 semaines et les prématurés modérés nés de 32⁺⁰ à 34⁺⁶ SA l'étaient sur 5 semaines. Cette méthodologie avait pour objectif de surreprésenter les enfants les plus fragiles (22-26 SA) qui sont les moins nombreux. En effet, ce groupe d'enfants présente des enjeux spécifiques en termes de devenir, de décisions et de prises en charge.

A la naissance et durant la période néonatale, de nombreuses données ont été collectées sur le déroulement de la grossesse mais aussi l'environnement social et la prise en charge à la maternité

puis en néonatalogie ainsi que les politiques de prises en charge déclarées par les établissements. Pour cela, plusieurs questionnaires ont été remplis. Le questionnaire maternité comprend des données sociales sur les parents, le déroulement de la grossesse avec ses éventuelles pathologies, le contexte de naissance et la prise en charge néonatale en salle de naissance. Le questionnaire néonatalogie permet de retracer le parcours de l'enfant en néonatalogie avant sa sortie à domicile, il détaille les pathologies présentées ainsi que la prise en charge réalisée. Le remplissage de ces questionnaires a été effectué en ligne sur un site spécifique par les référents maternité/néonatalogie de chaque établissement. Ces données ont été complétées en période néonatale par un auto-questionnaire et un entretien avec la mère explorant la santé de la maman avant le retour au domicile, l'environnement familial et le ressenti de la maman sur cette naissance. L'inclusion des familles dans l'étude se situant au moment de la naissance, le recueil de données est rétrospectif, à partir du dossier médical, pour le questionnaire maternité et prospectif pour les autres questionnaires et entretiens réalisés.

Le suivi des enfants se poursuit actuellement ; l'évaluation de leur développement est prévue à 1 an (questionnaire parents), 2 ans (questionnaires médecins et parents), 5 ans, 8 ans et 11-12 ans (examen médical et questionnaire parents).

5.2 Population d'étude

Pour le travail qui fait l'objet de cette thèse, nous avons défini la population d'étude de la manière suivante :

Critères d'inclusion :

- Enfant inclus dans EPIPAGE 2
- Issu d'une grossesse simple ou gémellaire
- Né vivant et transféré vivant en néonatalogie
- Age gestationnel compris entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée

Critère de non-inclusion :

- Malformation ou anomalie congénitale grave
- Syndrome transfuseur-transfusé au cours de la grossesse

- Co-jumeau décédé pendant la grossesse (mort fœtale in-utéro)

Nous avons choisi de ne pas conserver les grossesses triples ou d'ordre supérieur : en effet, d'une part elles représentaient un effectif très faible (118 enfants issus d'une grossesse triple et 8 enfants issus d'une grossesse quadruple) et d'autre part elles font l'objet d'une prise en charge très spécifique avec une hospitalisation précoce et une prématurité induite quasi systématiques.

Les malformations ou anomalies congénitales graves ont été exclues de l'analyse car leur détection modifie l'indication de corticothérapie anténatale. De plus, certaines malformations peuvent influencer sur le développement respiratoire ou neurologique. La distinction des malformations graves pour l'exclusion a reposé essentiellement sur le fait qu'une malformation puisse mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant et/ou influencer la prise en charge pendant la grossesse.

Les syndromes transfuseur-transfusé ont été exclus en raison d'une morbi-mortalité augmentée indépendamment de la prématurité.

Enfin, nous avons exclu toutes les grossesses ayant fait l'objet d'une mort fœtale in-utéro même si le second fœtus est né vivant car dans ce contexte très spécifique, le décès de l'un des fœtus est le signal pour débuter une corticothérapie anténatale du fait du risque d'accouchement prématuré. Ainsi, lors de l'administration de la corticothérapie anténatale il y a 2 fœtus présents dont un seul est vivant ce qui pose des problèmes pour classer la grossesse entre grossesse simple et grossesse gémellaire du point de vue de la pharmacocinétique des corticoïdes.

5.3 Variables utilisées

5.3.1 Critères de jugement : complications néonatales

5.3.1.1 Respiratoire

Le principal critère de jugement respiratoire est la maladie des membranes hyalines (MMH). Il s'agit de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire représentant l'une des complications respiratoires précoces survenant après la naissance et fortement favorisée par la prématurité.

Sa définition est à la fois clinique et radiographique. Au point de vue clinique on retrouve une détresse respiratoire de début précoce (dès la naissance ou la première heure de vie) avec une intensité variable et des signes de lutte respiratoire tels que le tirage intercostal, l'entonnoir xyphoïdien, le balancement thoraco-abdominal, le battement des ailes du nez et le geignement. Autant de signes retrouvés dans le score de Silverman qui permet d'évaluer l'intensité de la détresse respiratoire. Cette détresse respiratoire avec lutte est associée à une cyanose et à des troubles du rythme respiratoire de type variable (tachypnée, bradypnée, apnée ...). Au diagnostic clinique s'ajoute une confirmation radiologique par le biais d'une radiographie pulmonaire réalisée dans les 24 premières heures de vie, qui retrouve un syndrome alvéolaire typique avec microgranité réticulonodulaire et bronchogramme aérien.

Cette variable a été recueillie sous la forme d'une variable binaire oui/non.

Le second critère de jugement respiratoire est la bronchodysplasie pulmonaire sévère, définie comme une ventilation mécanique, une CPAP (Continuous Positive Airway Pressure ou Ventilation en pression positive continue) ou une supplémentation en oxygène $\geq 30\%$ à 36 semaines d'aménorrhée corrigée associée à un besoin d'oxygénothérapie pendant au moins 28 jours.

Cette variable a été construite à partir d'autres variables de la base de données.

5.3.1.2 Neurologique

Les critères de jugement étudiés d'un point de vue neurologique sont les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) de grade III ou IV et la leucomalacie périventriculaire cavitaire. Ces complications sont diagnostiquées par le biais d'une échographie trans-fontanelle (ETF). Les hémorragies intra-ventriculaires de grade III ou IV sont définies par la survenue d'une hémorragie intra-ventriculaire avec dilatation des ventricules (grade III) ou extension extra-parenchymateuse (grade IV). La leucomalacie péri-ventriculaire est définie comme la présence de cavitations péri-ventriculaires à l'ETF.

La présence d'une HIV grade III-IV ou d'une leucomalacie périventriculaire cavitaire à au moins une ETF a été considérée comme la présence d'une lésion neurologique sévère. Par contre, l'absence de réalisation d'ETF chez des enfants sortis vivants de néonatalogie a été considérée comme une absence de lésion neurologique sévère (236 enfants dont 85% > 32 SA).

5.3.1.3 Entérocolite ulcéro-nécrosante

Nous avons considéré les entérocolites ulcéro-nécrosantes de stade ≥ 2 .

5.3.1.4 Mortalité hospitalière

La mortalité hospitalière a été définie comme le décès avant la sortie à domicile d'un enfant transféré vivant en néonatalogie après l'accouchement.

5.3.1.5 Critère combiné

Un critère combiné a été construit rassemblant des complications néonatales sévères à risque compétitif. Ce critère comprend les hémorragies intra-ventriculaires de grade III/IV, les leucomalacies péri-ventriculaires cavitaires bilatérales et la mortalité hospitalière.

5.3.2 Facteur d'exposition : corticothérapie anténatale

Concernant la corticothérapie anténatale (CAN), nous disposons de plusieurs données dans la base EPIPAGE2 : le fait qu'une corticothérapie anténatale ait été administrée, les dates de la 1^{ère} et de la dernière injection (avec l'heure pour la dernière injection), le corticoïde utilisé, le nombre d'injections et le nombre de cures complètes réalisées.

Au vu des recommandations actuelles, une cure complète de corticothérapie anténatale sera définie comme 2 doses de 12 mg de betaméthasone intra-musculaire ou 4 doses de 6 mg de dexaméthasone intra-musculaire. Les grossesses sont alors catégorisées en 4 groupes en fonction de la CAN administrée : aucune corticothérapie anténatale, 1 cure complète avec un délai ≤ 7 jours entre l'administration et l'accouchement, 1 cure complète avec un délai > 7 jours entre l'administration et l'accouchement, et des cures répétées (dose supplémentaire ou rescue course). Une dose supplémentaire est définie par une injection de CAN plus de 7 jours après la première cure complète sans terminer la seconde cure. Une rescue course est définie comme une seconde cure complète de CAN.

Nous excluons de notre analyse principale sur l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans les grossesses gémellaires, les cures incomplètes (184 jumeaux) et les grossesses avec donnée manquante sur le nombre de cures de CAN administrées (129 jumeaux).

Pour la description de la prise en charge par corticothérapie anténatale nous utiliserons d'autres catégories : absence totale de corticothérapie anténatale, une cure incomplète, 1 cure complète, dose supplémentaire et 2 cures complètes ou plus. Ainsi, pour cette analyse descriptive des pratiques nous excluons uniquement les grossesses avec donnée manquante sur le nombre de cures de CAN administrées.

5.3.3 Gémellité

Nous définissons la gémellité comme le statut de la grossesse à l'accouchement. Ainsi, un enfant sera dit jumeau si la mère a accouché de 2 enfants quel que soit le statut des enfants (décédé à la naissance ou vivant). Comme nous excluons les grossesses faisant l'objet d'une mort fœtale in-utero, nous ne rencontrerons pas le cas où un enfant est inclus comme jumeau alors que son co-jumeau est mort-né.

Un enfant dont le « co-jumeau » a fait l'objet d'une fausse couche spontanée ou d'une réduction embryonnaire au tout début de la grossesse, sera considéré comme un singleton à la naissance. Au contraire, un enfant vivant dont le co-jumeau est décédé en maternité sera considéré comme jumeau à la naissance même si son co-jumeau n'est pas inclus dans l'étude du fait des critères d'inclusion (transféré vivant en néonatalogie). Ainsi, le nombre d'enfant jumeaux inclus n'est pas tout à fait égal à deux fois le nombre de mères.

5.3.4 Variables explicatives analysées

Nous avons considéré les variables qui nous paraissaient pertinentes pour la description du contexte de la grossesse et de l'accouchement, et les variables potentiellement liées à la gémellité, l'administration d'une corticothérapie anténatale et la survenue d'une complication néonatale. Nous avons veillé à prendre en compte le maximum des variables utilisées comme ajustement dans les études similaires. Les variables suivantes ont donc été extraites de la base de données.

Conditions socio-économiques de la famille :

- Pays de naissance de la mère qui marque l'origine ethnique,
- Mère sans profession (oui/non),
- Age maternel à la naissance en 3 classes : moins de 25 ans, 25-35 ans, plus de 35 ans.

Antécédents médicaux, psychiatriques et obstétricaux de la mère :

- Parité : nullipare, 1 enfant et 2 enfants et plus (nombre de naissances vivantes),
- BMI maternel en 3 classes : poids insuffisant, poids idéal et surpoids ou obésité,
- Obésité maternelle : surpoids ou obésité,
- Antécédent d'accouchement prématuré lors d'une grossesse antérieure (oui/non).

Déroulement de la grossesse :

- Réalisation d'un traitement de l'infertilité (oui/non),
- Suivi régulier de la grossesse (1^{ère} consultation avant 15 SA et consultations régulières) (oui/non),
- Tabagisme pendant la grossesse (oui/non).

Pathologies survenues pendant la grossesse :

- Anomalies échographiques : oligoamnios et RCIU (oui/non),
- Diabète gestationnel (oui/non),
- Pathologies hypertensives (oui/non),
- Rupture prématurée des membranes au moins 12 heures avant le début du travail (oui/non),
- Menace d'accouchement prématuré à membranes intactes (oui/non),
- Traitement tocolytique (oui/non),
- Chorioamniotite (oui/non).

Enfin les conditions de l'accouchement et de la naissance :

- Sexe de l'enfant (masculin ou féminin),
- Mode de travail (spontané ou déclenché),
- Mode d'accouchement (voie basse ou césarienne),
- Age gestationnel à la naissance en jours ramené en SA,
- Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (oui/non),
- Score d'Apgar à 5 minutes en classes : ≤ 7 et > 7 ,

- Intubation oro-trachéale (oui/non),
- Massage cardiaque (oui/non).

L'âge gestationnel à la naissance fut défini par le biais de la date des dernières règles ou par une échographie réalisée pendant le premier trimestre de grossesse donnant une date de début de grossesse corrigée.

Les enfants présentant un poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour chaque semaine d'âge gestationnel calculé à l'aide de la base AUDIPOG furent considérés comme « petit poids pour l'âge gestationnel » [49, 50].

5.4 Analyse statistique

5.4.1 Particularités de l'analyse statistique

5.4.1.1 *Corrélation au sein des paires de jumeaux*

Les événements mesurés sur des jumeaux sont corrélés pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils partagent les mêmes expositions au cours de la grossesse [51] et le même contexte social. Ensuite, ils présentent une ressemblance génétique forte allant jusqu'à l'identité pour les monozygotes.

Plusieurs méthodes sont décrites pour analyser des données [51] incluant des grossesses gémellaires. Tout d'abord, on peut choisir de revenir à des données indépendantes soit en analysant les outcomes au niveau de la mère soit en sélectionnant aléatoirement un des jumeaux. On peut même effectuer une « multiple outputation » qui consiste à reproduire un grand nombre de fois cette sélection aléatoire d'un des jumeaux. D'autres méthodes permettent de tenir compte de cette corrélation. Il s'agit des types d'analyse adaptés aux clusters (les clusters sont alors les mères), comme la régression avec un estimateur robuste de la variance en utilisant les clusters de mère, les modèles mixtes ou les modèles GEE (Generalized estimating equation).

Cette prise en compte de la corrélation entre les jumeaux est d'autant plus importante que la proportion de gémellaires dans l'échantillon augmente, le risque étant de surestimer la taille de l'échantillon et d'obtenir des intervalles de confiance plus étroits si on fait à tort l'hypothèse d'indépendance des données. Ainsi, dans notre étude qui présente près d'un tiers des enfants issus

d'une grossesse gémellaire, il nous semble important de prendre en compte cette corrélation par l'intermédiaire d'une régression logistique avec déclaration d'un cluster au niveau de la mère. Cette corrélation sera prise en compte pour toutes les analyses réalisées avec l'enfant comme unité statistique.

5.4.1.2 Durées d'inclusion différentes selon l'âge gestationnel

Dans l'étude EPIPAGE2 les enfants ont été inclus sur des périodes différentes selon la catégorie d'âge gestationnel. Ainsi, les plus petits âges gestationnels (22-26 SA) ont été inclus sur une période de 35 semaines afin de les surreprésenter, contre 26 semaines pour les 27-31 SA et 5 semaines pour les 32-34 SA. A l'inverse, les 32-34 SA ont été inclus pendant une période beaucoup plus courte car leurs naissances sont beaucoup plus fréquentes et ils ne correspondent pas à l'objectif premier d'EPIPAGE qui est d'étudier la grande prématurité.

Pour toute estimation pour laquelle la représentativité de l'échantillon sur la population des enfants prématurés de 22 à 34 SA est pertinente, la prise en compte de ces durées d'inclusion différentes est obligatoire. Ainsi, nous avons affecté à chaque enfant inclus un poids d'échantillonnage (variable weight) correspondant à l'inverse de la durée d'inclusion de la catégorie d'âge gestationnel dont il fait partie. L'analyse descriptive sera présentée par catégorie d'âge gestationnel et en pourcentage pondéré.

Les poids d'échantillonnage ainsi que les clusters seront pris en compte par l'intermédiaire de la déclaration du design de l'étude par la commande « svyset code_mere [pweight=weight], strata(agncl) » et par l'utilisation de « svy : » pour les commandes ultérieures.

5.4.2 Description des pratiques de corticothérapie

Les pratiques de corticothérapie anténatale chez les gémellaires de 24 à 34 semaines d'aménorrhée (SA) seront décrites par l'intermédiaire de plusieurs marqueurs :

- La proportion de mères n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale.
- La proportion de mères ayant reçu une cure incomplète.
- La proportion de mères ayant reçu une cure complète (avec distinction selon le délai entre l'administration et l'accouchement).

- La proportion de mères ayant reçu une « dose supplémentaire ».
- La proportion de mères ayant reçu 2 cures complètes ou plus de corticothérapie.
- La molécule utilisée pour la corticothérapie anténatale.
- Pour résumer : la proportion de mères ayant reçu moins d'une cure complète et la proportion de mères ayant reçu au moins une cure complète.

Nous comparerons cette prise en charge à la prise en charge réalisée en cas de grossesse simple.

5.4.3 Efficacité de la corticothérapie anténatale dans les grossesses gémellaires

5.4.3.1 Description des caractéristiques maternelles et néonatales de la population incluse

La description de la population gémellaire incluse s'appuiera sur quelques caractéristiques essentielles résumant le contexte socio-économique, les antécédents médicaux et obstétricaux maternels, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, la prise en charge de l'enfant à la naissance puis les complications néonatales survenues. L'unité statistique choisie sera la mère pour les caractéristiques maternelles et la grossesse, et l'enfant pour les données recueillies à la naissance. Des pourcentages pondérés prenant en compte les poids d'échantillonnage seront utilisés.

Pour les caractéristiques maternelles, la description sera réalisée en fonction du statut de corticothérapie anténatale (absence de CAN, une cure et une dose supplémentaire ou une rescue course) et en fonction de l'âge gestationnel à la naissance (24-27, 28-31, 32-34 SA). Lors de la description par statut de CAN chacune des catégories « une cure » et « une dose supplémentaire ou une rescue course » seront comparées à la catégorie « absence de CAN ».

La description des pathologies fœtales, des conditions à la naissance et des complications néonatales sera réalisée en fonction de l'âge gestationnel (24-27, 28-31, 32-34 SA).

Pour les complications néonatales, cette description permettra de comparer les 4 groupes d'exposition à la corticothérapie anténatale préalablement définis (aucune corticothérapie

anténatale, une cure complète avec un délai ≤ 7 jours, une cure complète avec un délai > 7 jours et multiple cures).

Les tests utilisés pour réaliser les comparaisons seront le test de Chi2 ou test Exact de Fisher (si effectifs théoriques inférieurs à 5) car nous n'avons que des variables qualitatives. Le test de Fisher ne pourra être réalisé que par catégorie d'âge gestationnel car la commande « svy » qui prend en compte les poids d'échantillonnage ne permet pas ce test.

5.4.3.2 Comparaison des caractéristiques de la population exclue

La population exclue pour cause de donnée manquante sur le nombre de cures de corticothérapie anténatale administrées ou pour cause d'administration d'une cure incomplète sera décrite à l'aide des mêmes caractéristiques que celles utilisées pour la description de la population d'étude et comparée à notre population d'étude.

5.4.3.3 Evaluation de l'efficacité d'une cure de CAN chez les jumeaux avec étude de l'influence du délai entre l'administration et l'accouchement

Notre population d'étude pour cette question sera restreinte aux enfants issus d'une grossesse jumeau, nés entre 24 et 34 SA, vivants et ayant reçu soit une cure complète soit aucune corticothérapie anténatale. Cette tranche d'âge gestationnel a été choisie car elle correspond aux recommandations actuelles pour l'administration de la corticothérapie anténatale.

L'objectif sera d'évaluer, chez les enfants issus d'une grossesse jumeau, l'efficacité de la corticothérapie anténatale (CAN), sous la forme d'une cure complète avec un délai ≤ 7 jours ou > 7 jours entre l'administration et l'accouchement par rapport à l'absence totale de CAN sur la survenue des principales complications néonatales de la prématurité. Les principales complications de la prématurité étudiées seront la maladie des membranes hyalines (MMH), la bronchodysplasie sévère, l'entérocolite ulcéro-nécrosante stade ≥ 2 , l'hémorragie intra-ventriculaire grade III-IV ou leucomalacie périventriculaire cavitaire, la mortalité hospitalière et le critère combine.

Pour cela, il sera recherché dans un premier temps en univarié tous les facteurs associés avec la survenue d'une complication néonatale ou avec le statut d'exposition à la corticothérapie anténatale. Pour les variables qualitatives, les tests utilisés en univarié seront le test du Chi2 de

Pearson corrigé par la correction de Rao et Scott (1984) et converti en F statistique (svy : tab var1 var2, pearson) ou le test exact de Fisher par catégorie d'âge gestationnel si les effectifs théoriques sont < 5 . En effet, le test exact de Fisher ne peut pas être réalisé en tenant compte des poids d'échantillonnage (commande « svy »).

Les facteurs liés en bivariés au seuil de 20% à la fois au critère de jugement et au facteur d'exposition (CAN) dans au moins l'une des 3 classes d'âge gestationnel étudiées (24-27, 28-31 et 32-34 SA) ont été intégrés dans le modèle multivarié initial.

Les analyses multivariées seront conduites de manière séparée pour chaque catégorie d'âge gestationnel (24-27, 28-31 et 32-34 SA) mais aussi de manière groupée par 24-31 et 28-34 SA quand aucune interaction entre l'âge gestationnel et la complication néonatale étudiée ne sera retrouvée. Une catégorie 28-31 SA sera utilisée au lieu de la catégorie 27-31 SA, qui correspond à la catégorie utilisée pour l'inclusion des enfants, car une interaction entre l'âge gestationnel et le statut de corticothérapie a été retrouvée pour la maladie des membranes hyalines. Si une catégorie d'âge gestationnel présente trop peu d'évènements pour une complication néonatale, le modèle multivarié ne sera pas réalisé dans cette catégorie.

Une démarche pas à pas descendante sera ensuite réalisée à partir du modèle initial en prenant soin de vérifier à chaque étape que le retrait de la variable ne modifie pas trop (environ 20%) les estimations des odds ratios initiaux des autres variables du modèle. Si le retrait d'une variable modifie trop les estimations des odds ratios, elle sera maintenue dans le modèle et l'absence d'interaction significative entre la variable retirée et la variable dont elle a modifié les odds ratios sera vérifiée. Dans un dernier temps, les termes d'interaction interprétables cliniquement seront étudiés 2 à 2 sur les variables demeurant dans le modèle final. Ensuite, les termes d'interaction significatifs en univarié seront intégrés dans le modèle final pour réaliser une démarche pas à pas descendante et ne conserver que les termes qui restent significatifs.

Nous présenterons les Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% estimés à partir du modèle multivarié initial plus ou moins complété des termes d'interactions retrouvés. Nous présenterons aussi les Odds Ratios issus des modèles ajustés uniquement sur l'âge gestationnel.

5.4.3.4 Effet de l'administration de plus d'une cure de CAN par rapport à une seule cure complète

Notre population d'étude pour cette question sera restreinte aux enfants issus d'une grossesse gémellaire, nés entre 24 et 34 SA, vivants et ayant reçu une cure complète ou plus. Cette tranche d'âge gestationnel a été choisie car elle correspond aux recommandations actuelles pour l'administration de la corticothérapie anténatale.

L'objectif sera d'évaluer, chez les enfants issus d'une grossesse gémellaire, l'influence de l'administration d'une dose ou d'une cure supplémentaire par rapport à une seule cure complète sur la survenue des principales complications néonatales de la prématurité. Les principales complications de la prématurité étudiées seront la maladie des membranes hyalines (MMH), la bronchodysplasie sévère, l'entérocolite ulcéro-nécrosante stade ≥ 2 , l'hémorragie intra-ventriculaire grade III-IV ou leucomalacie périventriculaire cavitaire, la mortalité néonatale et le critère combine.

La même démarche que pour l'évaluation de l'efficacité d'une cure complète de CAN en fonction du délai sera utilisée.

5.4.4 Comparaison de l'efficacité de la CAN entre gémellaires et singletons

5.4.4.1 Description des caractéristiques maternelles et néonatales de la population incluse

La description de la population incluse s'appuiera sur quelques caractéristiques essentielles résumant le contexte socio-économique, les antécédents médicaux et obstétricaux maternels, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, la prise en charge de l'enfant à la naissance puis les complications néonatales survenues. L'unité statistique choisie sera la mère pour les caractéristiques maternelles et la grossesse, et l'enfant pour les données recueillies à la naissance. Des pourcentages pondérés prenant en compte les poids d'échantillonnage seront utilisés.

Cette description de la population se fera en fonction du statut de la grossesse (gémellaire ou unique) avec un test statistique de comparaison.

Les tests utilisés pour réaliser les comparaisons seront le test de Chi2 ou test Exact de Fisher (si effectifs théoriques inférieurs à 5) car nous n'avons que des variables qualitatives. Le test de Fisher ne pourra être réalisé que par catégorie d'âge gestationnel car la commande « svy » qui prend en compte les poids d'échantillonnage ne permet pas ce test.

5.4.4.2 Comparaison de l'efficacité d'une cure complète avec un délai ≤ 7 jours entre jumeaux et singletons

Notre population d'étude pour cette question sera restreinte aux enfants, jumeaux ou singletons, nés entre 24 et 34 SA, vivants et ayant reçu une cure complète de corticothérapie anténatale avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours.

L'objectif sera d'évaluer l'influence de la gémellité sur la survenue des principales complications néonatales (mêmes complications analysées que pour l'étude de l'efficacité à l'exception de l'entérocolite ulcéro-nécrosante dont l'incidence de survenue est très faible) dans le cadre de l'administration d'une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours entre l'administration et l'accouchement.

Pour cela, il sera recherché dans un premier temps en univarié tous les facteurs associés avec la survenue d'une complication néonatale ou avec le type de grossesse. Pour les variables qualitatives, les tests utilisés en univarié seront le test du Chi2 de Pearson corrigé par la correction de Rao et Scott (1984) et converti en F statistique (svy : tab var1 var2, pearson) ou le test exact de Fisher par catégorie d'âge gestationnel si les effectifs théoriques sont < 5 . En effet, le test exact de Fisher ne peut pas être réalisé en tenant compte des poids d'échantillonnage (commande « svy »).

Les facteurs liés en bivarié au seuil de 20% à la fois au critère de jugement et au type de grossesse dans au moins l'une des classes d'âge gestationnel étudiées (24-27, 28-31 et 32-34 SA) ont été intégrés dans le modèle multivarié initial.

Les catégories d'âge gestationnel utilisées pour les analyses multivariées dépendront des interactions retrouvées entre l'âge gestationnel et la complication néonatale. Si une catégorie d'âge gestationnel présente trop peu d'évènements pour une complication néonatale, le modèle multivarié ne sera pas réalisé dans cette catégorie.

Une démarche pas à pas descendante sera réalisée à partir du modèle initial en prenant soin de vérifier à chaque étape que le retrait de la variable ne modifie pas trop (environ 20%) les estimations des odds ratios initiaux des autres variables du modèle. Si le retrait d'une variable modifie trop les estimations des odds ratios, elle sera maintenue dans le modèle et l'absence d'interaction significative entre la variable retirée et la variable dont elle a modifié les odds ratio sera vérifiée. Dans un dernier temps les termes d'interaction seront étudiés 2 à 2 sur les variables demeurant dans le modèle final. Ensuite, les termes d'interaction significatifs en univarié et interprétables cliniquement seront intégrés dans le modèle final pour réaliser une démarche pas à pas descendante et ne conserver que les termes qui restent significatifs.

Nous présenterons les Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% estimés à partir du modèle multivarié initial plus ou moins complété des termes d'interaction retrouvés. Nous présenterons aussi les Odds Ratios issus des modèles ajustés uniquement sur l'âge gestationnel.

5.4.5 Efficacité des cures incomplètes de CAN chez jumeaux et singletons

5.4.5.1 Description des caractéristiques maternelles et néonatales de la population incluse

La description de la population gémellaire incluse s'appuiera sur quelques caractéristiques essentielles résumant le contexte socio-économique, les antécédents médicaux et obstétricaux maternels, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, la prise en charge de l'enfant à la naissance et les complications néonatales. L'unité statistique choisie sera la mère pour les caractéristiques maternelles et la grossesse, et l'enfant pour les données recueillies à la naissance. Des pourcentages pondérés prenant en compte les poids d'échantillonnage seront utilisés.

La description sera réalisée en fonction du statut de corticothérapie anténatale (absence de CAN et cure incomplète) avec une comparaison statistique des 2 statuts par un test du Chi2 si les effectifs sont suffisants (effectifs théoriques ≥ 5).

5.4.5.2 Efficacité de la cure incomplète comparée à l'absence de corticothérapie anténatale

Notre population d'étude pour cette question sera restreinte aux enfants âgés de 24-34 SA, jumeaux ou singletons, n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale ou une cure incomplète.

L'objectif sera d'évaluer l'efficacité d'une cure incomplète de CAN par rapport à l'absence totale de corticothérapie sur la survenue des principales complications néonatales de la prématurité : la maladie des membranes hyalines (MMH), la bronchodysplasie sévère, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, l'hémorragie intra-ventriculaire grade III-IV (HIV III-IV) ou leucomalacie périventriculaire cavitaires (LPV), la mortalité hospitalière et le critère combiné.

Pour cela, on recherchera en univarié tous les facteurs associés avec la survenue d'une complication néonatale ou avec le statut d'exposition à la corticothérapie anténatale. Pour les variables qualitatives, les tests utilisés en univarié seront le test du Chi² de Pearson corrigé par la correction de Rao et Scott (1984) et converti en F statistique (svy : tab var1 var2, pearson) ou le test exact de Fisher par catégorie d'âge gestationnel si les effectifs théoriques sont < 5. En effet, le test exact de Fisher ne peut pas être réalisé en tenant compte des poids d'échantillonnage (commande « svy »).

Les facteurs liés en analyse bivariée au seuil de 20% au critère de jugement et au facteur d'exposition (CAN) sont intégrés dans le modèle initial. Les variables petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel en jour ont été forcées dans les modèles. Une démarche pas à pas descendante sera ensuite réalisée à partir du modèle initial en prenant soin de vérifier à chaque étape que le retrait de la variable ne modifie pas trop (environ 20%) les estimations des odds ratios initiaux des autres variables du modèle. Si le retrait d'une variable modifie trop les estimations des odds ratios, elle sera maintenue dans le modèle et l'absence d'interaction significative entre la variable retirée et la variable dont elle a modifié les odds ratios sera vérifiée. Dans un dernier temps les termes d'interaction seront étudiés 2 à 2 sur les variables demeurant dans le modèle final. Ensuite, les termes d'interaction significatifs en univarié et interprétables cliniquement seront intégrés dans le modèle final pour réaliser une démarche pas à pas descendante et ne conserver que les termes qui restent significatifs.

Pour cause d'effectifs faibles, en l'absence d'interaction avec l'âge gestationnel, on réalisera les modèles sur les catégories d'âge gestationnel les plus larges possibles : 24-34 SA pour la MMH et 24-31 SA pour les autres complications qui ne surviennent que très rarement chez les 32-34 SA.

Nous présenterons les Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% estimés à partir du modèle multivarié initial plus ou moins complété des termes d'interactions retrouvés. Nous présenterons aussi les Odds Ratios issus des modèles ajustés uniquement sur l'âge gestationnel.

5.4.6 Récapitulatif des populations et catégories analysées

Certains critères d'inclusion et d'exclusion sont communs à toutes les analyses réalisées dans cette thèse :

- Critères d'inclusion communs :
 - Enfants inclus dans EPIPAGE 2,
 - Enfants vivants à l'admission en néonatalogie.
- Critères d'exclusion communs :
 - Triplets et quadruplets,
 - Syndrome transfuseur-transfusé,
 - Mort fœtale du co-jumeau,
 - Anomalie congénitale majeure.

Tableau 3 - Récapitulatif des populations analysées et des comparaisons effectuées

<u>Analyse</u>	<u>Population analysée</u>	<u>CAN considérée</u>	<u>Comparaisons</u>
6.1 Description des pratiques	Jumeaux et singletons	Tout sauf données manquantes	
6.2.5 Efficacité d'une cure CAN en fonction du délai	Jumeaux	Ø CAN et 1 cure complète	1 cure avec délai ≤ 7 jours vs Ø CAN 1 cure avec délai > 7 jours vs Ø CAN
6.2.6 Effet de plus d'une cure de CAN	Jumeaux	1 cure et plus d'une cure (1 dose suppl. ou une 2 ^{de} cure)	Plus d'une cure vs 1 cure
6.3 Comparaison gémeillaires vs singletons	Jumeaux et singletons	1 cure avec délai ≤ 7 jours	Jumeaux vs singletons
6.4 Efficacité d'une cure incomplète	Jumeaux et singletons	Ø CAN et 1 cure incomplète	1 cure incomplète vs Ø CAN

6 Résultats

6.1 Description des pratiques de corticothérapie anténatale en France

Pour la description des pratiques de corticothérapie nous prendrons comme unité statistique la mère, nous parlerons donc en effectifs et pourcentages de grossesses. Dans cette partie, nous incluons toutes les grossesses répondant aux critères d'inclusion et dont le statut de corticothérapie anténatale était connu, quel que soit le statut de corticothérapie anténatale (cures incomplètes comprises). Le tableau 4 rapporte les pratiques de corticothérapie selon le type de grossesse (gémellaire ou singleton) et la catégorie d'âge gestationnel.

Tableau 4-Prise en charge par corticothérapie anténatale des grossesses gémellaires et des grossesses uniques.

	Grossesses uniques				Grossesses gémellaires			
	24-34 SA % pond. IC 95%	24-26 SA N (%)	27-31 SA N (%)	32-34 SA N (%)	24-34 SA % pond. IC 95%	24-26 SA N (%)	27-31 SA N (%)	32-34 SA N (%)
<u>Détail</u>								
Absence corticothérapie	27,9 [25,7-30,2]	112 (23,3)	325 (18,1)	230 (33,2)	17,6 [13,9-22,0]	17 (17,4)	43 (12,0)	37 (19,7)
Cure incomplète	17,1 [15,3-19,0]	104 (21,6)	318 (17,7)	113 (16,3)	12,8 [9,8-16,6]	19 (19,4)	52 (14,5)	22 (11,7)
1 Cure complète								
avec délai ≤ 7 jours	28,8 [26,7-31,0]	187 (38,9)	624 (34,8)	172 (24,8)	21,6 [17,9-26,0]	42 (42,9)	97 (27,0)	34 (18,1)
avec délai > 7 jours	18,5 [16,7-20,4]	66 (13,7)	369 (20,6)	124 (17,9)	32,1 [27,4-37,2]	17 (17,4)	102 (28,4)	65 (34,6)
Rescue course	1,7 (1,2-2,5)	6 (1,3)	30 (1,7)	12 (1,7)	4,8 [3,1-7,4]	1 (1,0)	25 (7,0)	8 (4,3)
2 cures ou plus								
avec délai ≤ 7 jours	3,4 (2,7-4,3)	6 (1,3)	93 (5,2)	19 (2,7)	6,1 [4,0-9,3]	2 (2,0)	17 (4,7)	13 (6,9)
avec délai > 7 jours	2,7 [2,0-3,7]	0 (-)	36 (2,0)	23 (3,3)	5,0 [3,1-7,7]	0 (-)	23 (6,4)	9 (4,8)
<u>Récapitulatif</u>								
< 1 cure complète	45,0 (42,5-47,4)	216 (44,9)	643 (35,8)	343 (49,5)	30,4 [25,9-35,4]	36 (36,7)	95 (26,5)	59 (31,4)
≥ 1 cure complète	55,1 [52,6-57,5]	265 (55,1)	1152 (64,2)	350 (50,5)	69,6 [64,6-74,2]	62 (63,3)	264 (73,5)	129 (68,6)
<u>Type corticoïde utilisé</u>								
Bétaméthasone	71,2 [68,9-73,4]	363 (75,5)	1449 (80,7)	457 (66,0)	81,1 [76,5-84,9]	79 (80,6)	314 (87,5)	148 (78,7)
Dexaméthasone	0,5 [0,3-1,0]	3 (0,6)	13 (0,7)	3 (0,4)	1,1 [0,4-3,4]	0 (-)		3 (1,6)
Autre	0,0 (0,0-0,1)	0 (-)	1 (0,1)	0 (-)	0,1 [0,0-0,5]	1 (1,0)	1 (0,3)	0 (-)
Corticoïde inconnu	28,3 (26,1-30,6)	115 (23,9)	332 (18,5)	233 (33,6)	17,7 [14,0-22,2]	18 (18,4)	44 (12,3)	37 (19,7)

Quand on considère les 24-34 SA, la proportion de mères n'ayant reçu aucune dose de corticothérapie anténatale est de 17,6% parmi les grossesses gémellaires et de 27,9% parmi les grossesses singletons. Ce taux est le plus faible pour chaque type de grossesse dans la catégorie des 27-31 SA, pour lesquels les recommandations d'administration de la corticothérapie sont les plus claires (pas de soucis de terme de viabilité ...).

La fréquence des cures incomplètes est maximale chez les 24-26 SA avec un taux de 21,6% dans les grossesses uniques et un taux de 19,4% dans les grossesses gémellaires. Si on additionne les absences de corticothérapie anténatale avec les cures incomplètes on atteint 45% de grossesses uniques et 30,4% de grossesses gémellaires qui n'ont pas reçu au moins une cure complète de corticothérapie anténatale comme le prévoit les recommandations.

La proportion de grossesses gémellaires recevant au moins une cure complète est de 69,6% contre seulement 55,1% pour les grossesses uniques, ce qui est significativement supérieur ($p < 0,001$). Ainsi, les recommandations d'administration de la CAN semblent plus fréquemment appliquées dans le cadre des grossesses gémellaires.

Le corticoïde utilisé est, de manière nettement prédominante, la bétaméthasone, en accord avec les recommandations du Collège national français des gynécologues et obstétriciens (CNGOF). Il y a tout de même une proportion non négligeable de grossesses où le corticoïde utilisé n'est pas connu.

La figure 1 représente l'évolution de la proportion de cures complètes selon le délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement en fonction de l'âge gestationnel, chez les grossesses gémellaires et chez les grossesses uniques.

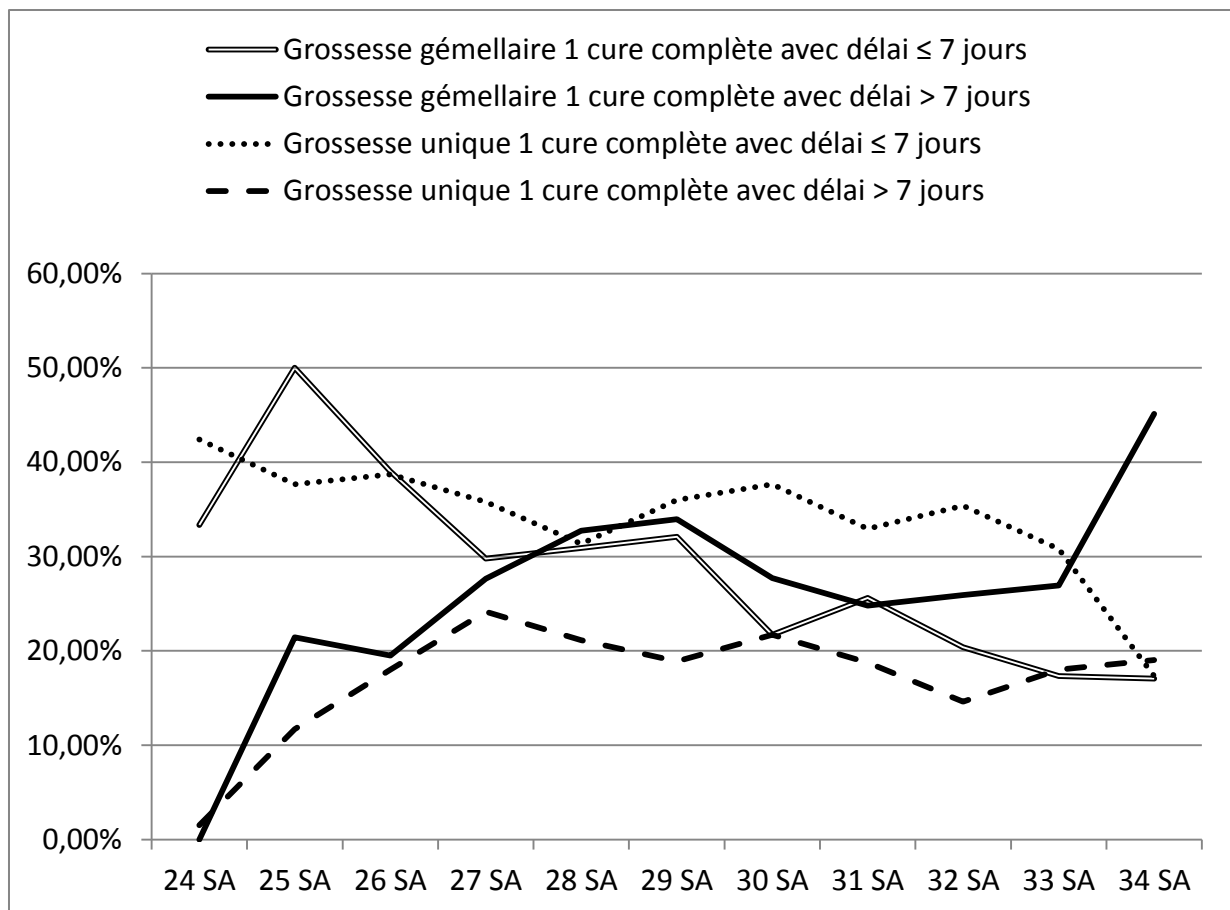


Figure 1 : Taux de cure complète de corticothérapie anténatale selon le délai entre l'administration et l'accouchement en fonction de l'âge gestationnel et du type de grossesses (gémellaire ou unique).

On remarque que, hormis chez les 24 SA, la proportion de « 1 cure complète avec un délai > 7 jours » est toujours plus importante dans les grossesses gémellaires alors que les grossesses uniques présentent une plus grande proportion de « 1 cure complète avec un délai ≤ 7 jours » dès 26 SA. Ainsi, il semblerait que les cures avec un délai de plus de 7 jours soient plus fréquentes dans les grossesses gémellaires par rapport aux grossesses uniques, cette différence est statistiquement significative ($p < 0.001$).

6.2 Efficacité de la CAN dans les grossesses gémellaires

Pour les analyses qui vont suivre, seules les grossesses gémellaires ont été conservées, les grossesses avec une donnée manquante sur le statut de corticothérapie anténatale ou ayant reçu une cure incomplète ont été exclues.

6.2.1 Population d'étude

Nous nous intéressons ici à la population incluse pour l'analyse de l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans les grossesses gémellaires et pour la comparaison de l'efficacité d'une cure de CAN avec un délai < 7 jours entre l'administration et l'accouchement entre gémellaires et singletons. Pour la description des pratiques et pour l'évaluation de l'efficacité des cures incomplètes les exclusions concernant le statut vis-à-vis de la corticothérapie anténatale diffèrent, les autres critères d'inclusion et d'exclusion ayant été respectés.

Parmi les 7809 enfants inclus dans la cohorte EPIPAGE2, le nombre d'enfants vivants à l'entrée en néonatalogie et âgés de 24 à 34 semaines d'aménorrhée (SA) est de 4869 enfants (figure 2). A partir de là, notre population cible, après exclusion des grossesses triples ou quadruples et des grossesses compliquées d'une mort-fœtale, d'un syndrome transfuseur-transfusé ou d'une anomalie congénitale majeure, est représentée par 1331 jumeaux et 3099 singletons soit 4430 enfants. Nous avons ensuite exclu 197 enfants pour cause de donnée manquante sur le facteur d'exposition et 719 enfants pour cause de cure incomplète aboutissant à un échantillon analysé qui comprend 3514 enfants.

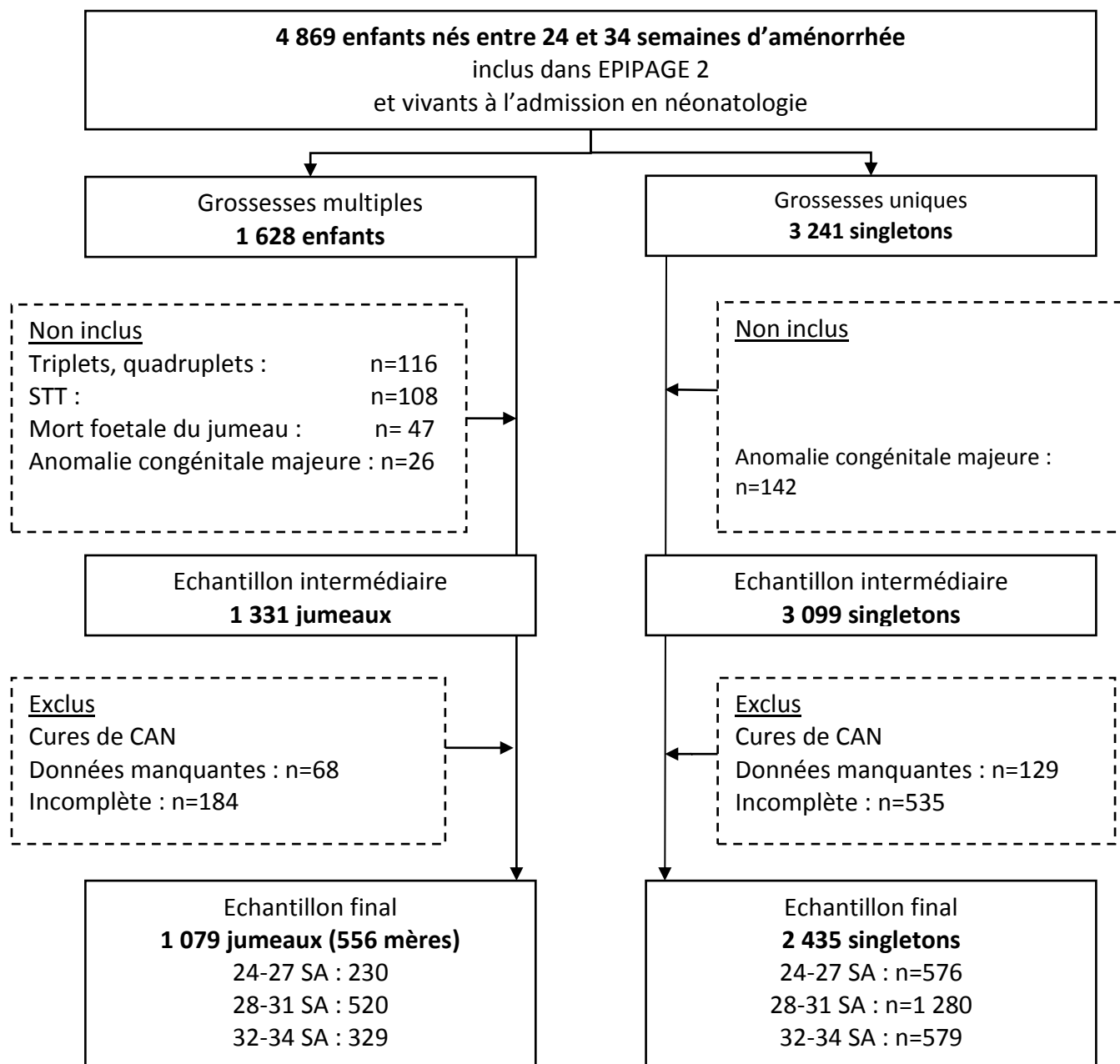


Figure 2 : Diagramme de flux présentant les exclusions permettant d'aboutir à la population d'étude

6.2.2 Description des mères et des grossesses gémellaires incluses

Le tableau 5 présente la description des mères présentant une grossesse gémellaire dont les enfants sont inclus dans notre étude sur l'efficacité de la CAN par l'intermédiaire de quelques variables résumant le contexte social, les antécédents maternels et le déroulement de la grossesse, en fonction du statut de corticothérapie anténatale.

Tableau 5 - Caractéristiques sociodémographiques, antécédents maternels et déroulement de la grossesse actuelle en fonction du statut de corticothérapie anténatale, n=556 grossesses gémellaires (cures incomplètes et données manquantes exclues).

Variables	Aucune CAN	Une cure de CAN		Dose supplémentaire ou rescue course	
	%* [IC 95%]	%* [IC 95%]	P **	%* [IC 95%]	P ***
Nombre mères	99	360		97	
Pays de naissance de la mère					
France ou Europe	86,2 [74,9-92,8]	89,1 [84,4-92,5]	0,625	89,7 [80,2-94,9]	0,459
Afrique du Nord	7,4 [3,0-17,0]	3,6 [1,9-6,7]		6,5 [2,8-14,4]	
Autres pays d'Afrique	2,7 [0,5-13,2]	3,9 [2,2-7,0]		1,4 [0,4-4,3]	
Autres pays	3,8 [1,1-12,3]	3,4 [1,6-7,2]		2,4 [0,3-15,2]	
Mère sans profession	12,5 [5,9-24,5]	13,3 [9,3-18,6]	0,878	10,6 [5,6-19,4]	0,545
Age maternel					
< 25 ans	10,0 [4,8-19,7]	10,3 [6,9-15,2]	0,897	10,9 [5,6-20,1]	0,734
25-35 ans	71,9 [59,3-81,8]	69,0 [62,3-75,1]		73,0 [60,4-82,7]	
> 35 ans	18,1 [10,1-30,2]	20,6 [15,5-26,9]		16,2 [8,6-28,4]	
Tabagisme pendant la grossesse	11,7 [5,4-23,4]	18,4 [13,6-24,5]	0,248	16,2 [8,6-28,4]	0,704
BMI maternel					
Pois insuffisant	13,6 [6,5-26,2]	7,6 [4,6-12,3]	0,043	9,6 [4,5-19,5]	0,325
Poids idéal	39,9 [27,6-53,6]	59,1 [52,0-65,9]		67,3 [54,2-78,3]	
Surpoids ou obésité	46,5 [33,5-60,0]	33,2 [26,9-40,3]		23,1 [13,8-35,8]	
Parité					
Nullipare	59,3 [46,3-71,1]	64,8 [58,0-71,1]	0,746	76,1 [63,9-85,1]	0,250
1 enfant	22,0 [13,0-34,8]	19,0 [14,3-24,9]		13,8 [7,4-24,2]	
≥ 2 enfants	18,7 [10,6-30,8]	16,2 [11,7-22,0]		10,2 [4,5-21,1]	
Antécédent d'accouchement prématuré §	5,5 [1,4-19,7]	10,7 [6,3-17,6]	0,357	14,7 [6,6-29,6]	0,501
Suivi régulier de la grossesse	88,3 [76,7-94,5]	96,4 [92,8-98,2]	0,018	95,4 [86,9-98,4]	0,703
Traitement pour l'infertilité	22,9 [13,9-35,3]	37,9 [31,3-45,0]	0,034	46,7 [34,1-59,8]	0,239
Diabète gestationnel	17,1 [8,8-30,8]	10,9 [7,1-16,3]	0,246	13,5 [6,3-26,7]	0,615
Pathologies hypertensives	5,3 [1,7-15,0]	17,7 [12,8-24,1]	0,021	14,4 [7,2-27,0]	0,585
Traitement tocolytique	38,7 [27,2-51,6]	64,5 [57,4-71,0]	0,001	69,9 [56,4-80,6]	0,464

Variables	Aucune CAN	Une cure de CAN		Dose supplémentaire ou rescue course	
	%* [IC 95%]	%*[IC 95%]	P **	%* [IC 95%]	P ***
Rupture prématurée des membranes	37,7 (26,3-50,7]	35,1 [28,9-41,8]	0,709	21,1 [12,4-33,5]	0,045
MAP à membranes intactes	42,8 [30,9-55,6]	48,5 [41,6-55,5]	0,439	46,4 [33,9-59,3]	0,773
Chorioamnionite	4,5 (2,5-8,1]	12,0 [9,1-15,8]	0,003	11,4 (5,4-22,4]	0,887
Travail spontané	68,3 [55,0-79,1]	61,0 [53,9-67,7]	0,323	50,9 (37,9-63,8]	0,182

* pourcentage pondéré

** p-value une cure CAN vs pas de CAN

***p-value dose supplémentaire ou rescue course vs pas de CAN

Résultats significatifs en gras

§ parmi les multipares

Certaines complications de la grossesse (pathologies hypertensives, le recours à un traitement tocolytique et la chorioamniotite) sont statistiquement plus fréquentes chez les mères ayant reçues une cure complète unique de CAN par rapport aux mères n'ayant reçues aucune CAN. De manière concordante, les mères avec une cure de CAN présentent un meilleur suivi de la grossesse que celles sans aucune CAN.

Les mères ayant reçu plus d'une cure de CAN ne diffèrent du groupe contrôle (absence de CAN) que par une fréquence significativement plus élevée de rupture prématurée des membranes.

Le tableau 6 présente ces mêmes caractéristiques maternelles en fonction de l'âge gestationnel à la naissance.

Tableau 6- Caractéristiques sociodémographiques, antécédents maternels et déroulement de la grossesse actuelle en fonction de l'âge gestationnel, n=556 (cures incomplètes et données manquantes exclues).

Variables	24-27 SA	28-31 SA	32-34 SA
	%* [IC 95%]	%* [IC 95%]	% [IC 95%]
Nombre mères	122	268	166
Pays de naissance de la mère			
France ou Europe	74,8 [65,9-82,1]	83,9 [78,8-88,0]	91,7 [86,1-95,1]
Afrique du Nord	9,9 [5,5-17,1]	8,4 [5,6-12,6]	3,2 [1,3-7,5]
Autres pays d'Afrique	8,8 [4,8-15,8]	5,2 [3,0-8,8]	1,9 [0,6-5,8]
Autres pays	6,5 [3,1-13,1]	2,4 [1,1-5,3]	3,2 [1,3-7,5]
Mère sans profession	28,7 [20,3-38,8]	19,6 [14,9-25,4]	8,9 [5,2-14,8]
Age maternel			
< 25 ans	16,7 [11,0-24,6]	14,2 [10,5-18,9]	8,4 [5,0-13,8]
25-35 ans	66,1 [57,1-74,1]	67,5 [61,7-72,9]	71,7 [64,3-78,0]
> 35 ans	17,2 [11,4-25,1]	18,3 [14,1-23,4]	19,9 [14,5-26,7]
Tabagisme pendant la grossesse	21,6 [14,9-30,1]	16,0 [12,0-20,9]	16,4 [11,4-23,0]
BMI maternel			
Pois insuffisant	6,4 [3,0-12,9]	11,0 [7,7-15,5]	8,9 [5,3-14,4]
Poids idéal	63,4 [53,8-72,1]	54,5 [48,3-60,5]	57,0 [49,1-64,5]
Surpoids ou obésité	30,2 [22,2-39,7]	34,5 [28,9-40,6]	34,2 [27,2-41,9]
Parité			
Nullipare	64,1 [55,1-72,3]	62,7 [56,7-68,3]	66,9 [59,3-73,6]
1 enfant	17,2 [11,4-25,3]	23,1 [18,5-28,6]	17,5 [12,4-24,0]
≥ 2 enfants	18,7 [12,6-26,7]	14,2 [10,5-18,9]	15,7 [10,9-22,0]
Antécédent d'accouchement prématuré §	13,7 [7,4-23,9]	14,8 [10,1-21,2]	8,3 [4,0-16,6]
Suivi régulier de la grossesse	88,5 [81,1-93,3]	95,8 [92,5-97,6]	94,9 [90,2-97,5]
Traitement pour l'infertilité	41,7 [33,0-50,9]	33,5 [28,0-39,4]	37,0 [29,9-44,8]
Diabète gestationnel	4,3 [1,8-10,1]	9,2 [6,2-13,5]	14,6 [9,8-21,0]
Pathologies hypertensives	6,2 [3,0-12,6]	10,4 [7,3-14,7]	16,9 [11,9-23,4]
Traitement tocolytique	79,1 [70,8-85,5]	67,4 [61,5-72,8]	55,8 [48,1-63,2]
Rupture prématurée des membranes	50,3 [41,3-59,2]	41,4 [35,6-47,4]	33,1 [26,4-40,7]
Contexte de MAP à membranes intactes	51,3 [42,4-60,1]	57,8 [51,8-63,6]	57,8 [50,2-65,1]
Chorioamnionite	42,0 [33,3-51,2]	18,0 [13,7-23,2]	4,3 [2,1-8,9]
Travail spontané	77,0 [68,3-83,8]	58,0 [51,9-63,9]	59,5 [51,6-66,9]

* pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

§ parmi les multipares

Comme attendu, les facteurs de risque habituels de grande prématurité sont présents dans la population d'étude.

Ces mères sont souvent fragiles avec notamment des marqueurs de précarité importants et d'autant plus présents que l'âge gestationnel est bas. En effet, les taux de mères sans profession ou originaires d'un pays d'Afrique augmentent graduellement entre les 32-34 SA et les 24-27 SA, pour atteindre respectivement 21,6% et 18,7% chez les 24-27 SA. De plus, la proportion de mères présentant un surpoids et/ou fumant pendant la grossesse est élevée avec plus de 30% de surpoids ou obésité et un taux de tabagisme maternel compris entre 16 et 22% selon l'âge gestationnel.

Concernant les antécédents obstétricaux, la fréquence des antécédents d'accouchement prématuré est plus importante chez les 24-31 SA avec un taux aux alentours de 14% contre 8,3% chez les 32-34 SA. Par contre, le taux de nulliparité varie peu selon la catégorie d'âge gestationnel considéré (entre 62,7 et 66,9%).

Les pathologies survenant en cours de grossesse sont fréquentes et varient en fonction de l'âge gestationnel. La chorioamniotite et la rupture prématurée des membranes concernent davantage les petits âges gestationnels avec des fréquences respectives de 42,0% et 50,3% chez les 24-27 SA qui diminuent à 4,3% et 33,1% chez les 32-34 SA. Au contraire, la fréquence du diabète gestationnel et des pathologies hypertensives est maximale chez les 32-34 SA avec respectivement 14,6% et 16,9%.

6.2.3 Description des enfants inclus issus de grossesse gémellaires

Le tableau 7 présente, pour les enfants inclus, les pathologies présentées au cours de la grossesse, leurs conditions et leur prise en charge à la naissance.

Tableau 7 - Pathologies fœtales, conditions et prise en charge à la naissance des jumeaux inclus, n=1079

Variables	Total %* [IC95%]	24-27 SA %* [IC95%]	28-31 SA % [IC95%]	32-34 SA % [IC95%]
Nombre jumeaux	1079	230	520	329
RCIU	12,5 [9,7-15,9]	11,8 [7,3-18,6]	14,6 [11,5-18,4]	12,0 [8,4-16,8]
Oligoamnios	9,1 [6,8-12,0]	18,9 [13,8-25,2]	11,5 [8,8-14,9]	7,2 [4,4-11,5]
Accouchement voie basse	42,6 [37,1-48,2]	38,4 [30,6-46,9]	33,1 [27,7-38,9]	45,9 [38,4-53,5]
Petit poids pour l'âge gestationnel	9,2 [7,0-12,0]	11,2 [7,3-16,8]	7,7 [5,6-10,4]	9,4 [6,5-13,5]
Score d'Apgar > 7 at 5 minutes	88,1 [85,5-90,3]	62,1 [54,4-69,1]	80,4 [76,2-83,9]	93,0 [89,3-95,5]
Intubation trachéale	17,4 [15,7-19,3]	92,1 [85,9-95,7]	38,8 [33,6-44,2]	2,5 [1,3-4,9]
Massage cardiaque	1,5 [0,9-2,4]	6,8 [4,1-11,1]	2,4 [1,3-4,4]	0,6 [0,2-2,5]
Corticothérapie anténatale				
Absence de CAN	20,2 [16,0-25,2]	24,2 [17,2-32,9]	12,3 [8,8-16,9]	22,2 [16,5-29,2]
1 cure avec délai ≤ 7 jours	24,8 [20,5-29,6]	46,3 [37,4-55,3]	31,3 [26,0-37,2]	20,4 [14,9-27,2]
1 cure avec délai > 7 jours	37,1 [31,8-42,7]	25,9 [18,6-34,8]	33,1 [27,6-39,0]	39,5 [32,3-47,2]
Cures répétées	18,0 [14,0-22,7]	3,6 [1,4-9,4]	23,3 [18,6-28,8]	17,9 [12,8-24,6]

* pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

Comme le reflet de ces grossesses pathologiques, les pathologies in utero ne sont pas rares (12,5% de retard de croissance intra-utérin) et les naissances sont souvent compliquées avec moins de la moitié des accouchements par voie basse, un taux d'intubation trachéale de 17,4%, et 11,9% des enfants présentant un score d'Apgar à 5 minutes < 7 (la fréquence de ces 2 dernières complications est fortement liée à l'âge gestationnel).

La proportion d'enfants ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours entre la corticothérapie et l'accouchement décroît progressivement lorsque l'âge gestationnel à la naissance augmente pour atteindre 20,4% chez les 32-34 SA alors que ce taux est de 46,3% soit près de la moitié des 24-27 SA. A l'inverse, c'est la fréquence des cures avec un délai > 7 jours qui augmentent avec l'âge gestationnel indiquant que chez les 32-34 SA la corticothérapie anténatale a

plus souvent été faite longtemps avant l'accouchement. La proportion d'enfants n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale est proche de 20%, elle est réduite à 12,3% chez les 28-31 SA.

Le tableau 8 présente, pour les enfants inclus, les complications néonatales en fonction de l'âge gestationnel et du statut de corticothérapie anténatale.

Tableau 8 - Complications néonatales survenues chez les jumeaux inclus, n=1079

Variables	24-27 SA %* [IC95%]	P	28-31 SA % [IC95%]	P	32-34 SA % [IC95%]	P
Nombre jumeaux	230		520		329	
<u>Maladie des membranes hyalines</u>	<i>n=187 cas</i>		<i>n=264 cas</i>		<i>n=31 cas</i>	
Total	82,5 [75,8-87,6]		51,9 [46,5-57,2]		10,0 [6,7-14,6]	
Absence de CAN	78,3 [63,3-88,3]		56,3 [40,7-70,7]		14,1 [6,2-28,9]	
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	84,6 [74,2-91,2]	0,404 ^a	54,0 [44,4-63,4]	0,812 ^a	1,7 [0,2-11,3]	0,019^a
1 cure de CAN - délai > 7 jours	88,3 [77,3-94,3]	0,149 ^b	51,5 [42,2-60,7]	0,609 ^b	12,4 [7,2-20,5]	0,794 ^b
Cures répétées	42,6 [9,5-84,1]		47,1 [36,0-58,4]		8,5 [3,6-18,5]	
<u>Entérocolite nécrisante stade ≥ 2</u>	<i>n=8 cas</i>		<i>n=13 cas</i>		<i>n=2 cas</i>	
Total	3,5 [1,7-6,8]		2,5 [1,4-4,5]		0,6 [0,2-2,5]	
Absence de CAN	1,7 [0,2-11,2]		3,1 [0,8-11,5]		0 [NA]	
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	4,5 [1,9-10,4]	0,348 ^a	1,9 [0,4-7,7]	0,606 ^a	1,6 [0,2-10,6]	NA
1 cure de CAN - délai > 7 jours	1,6 [0,2-10,3]	0,951 ^b	3,0 [1,2-6,9]	0,946 ^b	0,8 [0,1-5,4]	NA
Cures répétées	16,7 [2,0-66,9]		2,5 [0,8-7,5]		0 [NA]	
<u>Bronchodysplasie pulmonaire sévère</u>	<i>n=47 cas</i>		<i>n=14 cas</i>		<i>n=0 cas</i>	
Total	23,3 [17,4-30,5]		2,8 [1,5-5,1]		0 [NA]	
Absence de CAN	24,2 [12,6-41,2]		0 [NA]		0 [NA]	
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	21,4 [14,1-31,1]	0,130 ^a	3,2 [1,0-9,8]	NA	0 [NA]	NA
1 cure de CAN - délai > 7 jours	28,4 [16,3-44,6]	0,226 ^b	2,4 [0,9-6,3]	NA	0 [NA]	NA
Cures répétées	0 [NA]		4,2 [1,5-11,2]		0 [NA]	
<u>Grade 3 or 4 HIV ou LPV</u>	<i>n=45 cas</i>		<i>n=14 cas</i>		<i>n=4 cas</i>	
Total	19,7 [14,5-26,2]		2,7 [1,6-4,5]		1,2 [0,5-3,2]	
Absence de CAN	35,1 [21,8-51,1]		4,7 [1,6-13,3]		0 [NA]	
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	16,4 [10,2-25,3]	0,021^a	1,3 [0,3-4,8]	0,109 ^a	0 [NA]	NA
1 cure de CAN - délai > 7 jours	14,8 [7,0-28,8]	0,037^b	2,9 [1,2-6,8]	0,501 ^b	3,1 [1,2-7,9]	NA
Cures répétées	0 [NA]		3,3 [1,3-8,5]		0 [NA]	
<u>Mortalité hospitalière</u>	<i>n=54 cas</i>		<i>n=6 cas</i>		<i>n=2 cas</i>	
Total	22,1 [16,7-28,5]		1,2 [0,5-2,5]		0,6 [0,2-2,4]	
Absence de CAN	34,8 [22,4-49,7]		1,6 [0,2-10,3]		1,4 [0,2-9,2]	
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	18,8 [11,8-28,5]	0,052 ^a	0,0 [NA]	NA	1,5 [0,2-9,9]	NA
1 cure de CAN - délai > 7 jours	19,1 [11,0-31,1]	0,067 ^b	2,3 [0,9-6,0]	0,717 ^b	0 [NA]	NA
Cures répétées	0 [NA]		0,8 [0,1-5,7]		0 [NA]	
<u>HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou</u>	<i>n=73 cas</i>		<i>n=17 cas</i>		<i>n=5 cas</i>	

Variables	24-27 SA		P	28-31 SA		P	32-34 SA		P
	%* [IC95%]			% [IC95%]			% [IC95%]		
mortalité hospitalière									
Total	30,4 [23,9-37,7]			3,3 [2,1-5,2]			1,5 [0,6-3,7]		
Absence de CAN	53,7 [37,8-68,9]			6,3 [2,4-15,1]			1,4 [0,2-9,3]		
1 cure de CAN - délai ≤ 7 jours	23,8 [15,9-34,0]	0,002^a		0,6 [0,1-4,3]	0,010^a		1,6 [0,2-10,4]	0,933 ^a	
1 cure de CAN - délai > 7 jours	24,6 [14,8-38,0]	0,006^b		4,1 [2,0-8,2]	0,471 ^b		2,3 [0,8-7,0]	0,648 ^b	
Cures répétées	0 [NA]			4,1 [1,8-9,4]			0 [NA]		

^a Comparaison d'une cure de CAN avec délai ≤ 7 jours par rapport à l'absence de CAN

^b Comparaison d'une cure de CAN avec délai > 7 jours par rapport à l'absence de CAN

* pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

Comme on s'y attendait, les complications néonatales surviennent beaucoup moins souvent après 28 SA sauf pour la maladie des membranes hyalines qui survient tout de même chez plus de la moitié des 28-31 SA.

Chez les 24 et 27 SA, les jumeaux ayant reçu une cure complète de CAN, quel que soit le délai entre l'administration et l'accouchement, ont un taux de leucomalacie périventriculaire ou HIV grade 3-4 et du critère composite significativement plus faible que les jumeaux n'ayant reçu aucune CAN. La fréquence des autres pathologies étudiées (MMH, Bronchodysplasie, entérocolite et mortalité hospitalière) ne diffère pas significativement entre les 3 groupes de CAN (aucune CAN, une cure avec un délai ≤ 7 jours et une cure avec un délai > 7 jours).

En ce qui concerne les autres catégories d'âge gestationnel, on observe une réduction significative du risque uniquement pour une cure complète de CAN avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours dans le cadre du critère composite pour les jumeaux âgés de 28-31 SA (0,6% [0,1-4,3] vs 6,3% [2,4-15,1] dans le groupe avec absence de CAN, p=0,01) et de la maladie des membranes hyalines pour les jumeaux âgés de 32-34 SA (1,7% [0,2-11,3] vs 14,1% [6,2-28,9] dans le groupe avec absence de CAN, p=0,019).

6.2.4 Caractérisation population gémellaire exclue pour cause de données manquantes ou de cures incomplètes

La population exclue de notre analyse pour cause de donnée manquante sur le facteur d'exposition (corticothérapie anténatale) (n=68 jumeaux) ou de cure incomplète de CAN (n=184 jumeaux) a été comparé à la population utilisée pour l'étude de l'efficacité de la CAN dans les grossesses gémellaires (n=1079 jumeaux) (tableaux 9 et 10).

Tableau 9 - Comparaison des caractéristiques maternelles entre la population gémellaire exclue et la population utilisée pour l'analyse de l'efficacité chez les gémellaires, n=685 mères

Variables	Pop° d'analyse %* [IC 95%]	Pop° exclue %* [IC 95%]	P-value P
Nombre mères	556	129	
Pays de naissance de la mère			
France ou Europe	88,6 [84,9-91,5]	80,0 [67,8-88,3]	0,219
Afrique du Nord	4,9 [3,1-7,5]	6,1 [2,2-15,7]	
Autres pays d'Afrique	3,2 [1,9-5,4]	5,8 [2,0-15,6]	
Autres pays	3,3 [1,8-6,1]	8,2 [3,3-18,9]	
Mère sans profession	12,7 [9,5-16,7]	19,7 [11,0-32,8]	0,170
Age maternel			
< 25 ans	10,4 [7,6-14,0]	6,5 [2,8-14,7]	0,518
25-35 ans	70,3 [65,1-75,1]	76,3 [64,8-85,0]	
> 35 ans	19,3 [15,3-24,1]	17,1 [9,7-28,4]	
Tabagisme pendant la grossesse	16,7 [12,9-21,3]	11,2 [5,4-22,0]	0,289
BMI maternel			
Pois insuffisant	9,1 [6,3-13,0]	2,0 [0,8-4,8]	0,065
Poids idéal	56,9 [51,2-62,5]	63,9 [51,7-74,5]	
Surpoids ou obésité	33,9 [28,7-39,6]	34,1 [23,6-46,4]	
Parité			
Nullipare	65,7 [60,3-70,8]	63,0 [51,1-73,4]	0,330
1 enfant	18,7 [14,8-23,3]	25,6 [16,5-37,4]	
≥ 2 enfants	15,6 [12,0-20,1]	11,4 [6,2-20,2]	
Antécédent d'accouchement prématuré §	10,4 [6,9-15,5]	8,4 [3,6-18,7]	0,655
Suivi régulier de la grossesse	94,6 [91,5-96,6]	88,9 [77,8-94,8]	0,103
Traitement pour l'infertilité	36,6 [31,4-42,2]	47,5 [35,7-59,6]	0,102
Diabète gestationnel	12,6 [9,1-17,1]	13,3 [6,6-24,7]	0,885
Pathologies hypertensives	14,6 [11,0-19,2]	6,0 [2,8-12,4]	0,020
Traitement tocolytique	60,2 [54,6-65,6]	70,3 [58,1-80,2]	0,131
Rupture prématurée des membranes	36,3 [31,2-41,7]	51,9 [40,3-63,3]	0,016
Contexte de MAP à membranes intactes	57,3 [51,7-62,7]	39,3 [28,8-50,9]	0,005
Chorioamnionite	10,4 [8,1-13,3]	9,1 [5,2-15,5]	0,677

Variables	Pop° d'analyse %* [IC 95%]	Pop° exclue %*[IC 95%]	P-value P
Travail spontané	60,6 [55,0-66,0]	72,3 [60,5-81,6]	0,073

* pourcentage pondéré

§ parmi les multipares

Résultats significatifs en gras

La population gémellaire exclue de l'analyse ne diffère pas significativement de notre population d'analyse sur les conditions sociodémographiques des mères. Par contre, les pathologies hypertensives et la menace d'accouchement prématuré sont significativement plus fréquentes dans notre population analysée comparée à la population exclue, alors que la rupture prématurée des membranes survient significativement plus souvent dans la population exclue.

Ainsi, il semble que les femmes présentant une MAP ou une pathologie hypertensive durant leur grossesse ont moins souvent une cure de corticothérapie anténatale incomplète ou mal tracée sur le dossier médical. Au contraire, les cures incomplètes et les défauts de traçage de la CAN administrée sont plus fréquents en cas de rupture prématurée des membranes (RPM) ce qui semblerait indiquer que les RPM sont souvent synonymes d'urgences gênant la réalisation correcte de la CAN.

Tableau 10 - Comparaison des caractéristiques néonatales entre la population gémellaire exclue et la population utilisée pour l'analyse de l'efficacité chez les jumeaux, n=1331 jumeaux

Variables	Pop° d'analyse %* [IC 95%]	Pop° exclue %*[IC 95%]	P-value P
Nombre jumeaux	1079	252	
RCIU	12,5 [9,7-15,9]	8,1 [3,7-16,6]	0,267
Oligoamnios	9,1 [6,8-12,0]	5,0 [2,4-10,1]	0,121
Accouchement voie basse	42,6 [37,1-48,2]	44,2 [33,2-55,9]	0,800
Petit poids pour l'âge gestationnel	9,2 [7,0-12,0]	3,9 [1,7-8,9]	0,047
Score d'Apgar > 7 at 5 minutes	88,1 [85,5-90,4]	85,0 [79,2-89,4]	0,250
Intubation trachéale	17,4 [15,6-19,5]	27,1 [19,9-35,7]	0,014
Massage cardiaque	1,5 [0,9-2,4]	0,8 [0,3-1,9]	0,224
Maladie des membranes hyalines	25,1 [22,1-28,4]	22,7 [16,9-29,7]	0,536
Entérocolite nécrosante stade ≥ 2	1,3 [0,7-2,2]	2,0 [0,7-5,6]	0,432
Bronchodysplasie pulmonaire sévère	2,2 [1,7-3,0]	1,4 [0,6-3,3]	0,313
Grade 3 or 4 HIV ou LPV	3,0 [2,1-4,2]	5,7 [3,7-8,5]	0,023
Mortalité hospitalière	2,4 [1,7-3,4]	4,4 [2,9-6,6]	0,039
HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité	4,2 [3,2-5,6]	7,4 [5,1-10,5]	0,022

Variables	Pop° d'analyse %* [IC 95%]	Pop° exclue %*[IC 95%]	P-value <i>P</i>
hospitalière			

* pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

Les enfants exclus pour cause de données manquantes sur la CAN ou de cure incomplète présentent un état significativement plus précaire à la naissance (27,1% d'intubation trachéale contre 17,4% pour les enfants de notre population d'étude, $p=0,014$) et des complications néonatales (neurologiques ou décès) significativement plus fréquentes (5,7% d'HIV grade 3-4 ou LPV contre 3,0% pour les enfants de la population d'étude, $p=0,023$ et 4,4% de décès contre 2,4% pour les enfants de la population d'étude, $p=0,039$).

Par contre, la proportion d'enfants présentant un faible poids pour l'âge gestationnel est significativement plus faible dans la population exclue (3,9% contre 9,1%, $p=0,047$).

6.2.5 Evaluation de l'efficacité d'une cure de CAN en fonction du délai entre l'administration et l'accouchement

Nous évaluons l'efficacité de la corticothérapie anténatale chez les grossesses gémellaires sur plusieurs critères de morbidité néonatale : maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie sévère, entérocolite nécrosante stade ≥ 2 , hémorragie intra-ventriculaire grade 3-4 ou leucomalacie périventriculaire, mortalité hospitalière et critère combiné. L'effet d'une cure complète sera évalué par rapport à l'absence totale de CAN, en fonction du délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement (≤ 7 jours ou > 7 jours).

Notre effectif pour cette analyse sera de 891 jumeaux vivant lors du transfert en service de néonatalogie et âgés de 24 à 34 SA.

6.2.5.1 Modèles de régression logistique ajustés sur l'âge gestationnel

L'ajustement sur l'âge gestationnel utilise un âge gestationnel en jours pour être le plus précis possible.

Tableau 11 – Complications néonatales chez les jumeaux ayant reçu une cure ou aucune CAN en fonction de l'âge gestationnel - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de modèles de régression logistiques ajustés sur l'âge gestationnel

	24-27 weeks	28-31 weeks	28-34 weeks
Maladie des membranes hyalines	<i>n</i> =183/217	<i>n</i> =208/390	<i>n</i> =234/641
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	1,46 [0,54-3,91]	0,66 [0,29-1,48]	0,39 [0,18-0,84]
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	2,28 [0,76-6,87]	0,60 [0,27-1,33]	0,77 [0,33-1,80]

	24-27 weeks	28-31 weeks	24-31 weeks
Bronchodysplasie pulmonaire sévère	<i>n</i> =47/186	<i>n</i> =9/383	<i>n</i> =56/569
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,80 [0,29-2,18]	(omitted)	1,02 [0,35-2,93]
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	1,39 [0,45-4,31]	(omitted)	1,52 [0,51-4,49]
Entérocolite nécrosante stade ≥ 2	<i>n</i> =7/217	<i>n</i> =10/394	<i>n</i> =17/611
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	2,66 [0,30-23,43]	0,47 [0,06-3,90]	1,08 [0,26-4,46]
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	1,03 [0,07-16,30]	0,76 [0,15-3,77]	1,13 [0,26-4,87]
HIV grade III-IV or LPV	<i>n</i> =45/213	<i>n</i> =10/398	<i>n</i> =55/606
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,31 [0,13-0,72]	0,19 [0,03-1,38]	0,27 [0,13-0,60]
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,36 [0,11-1,13]	0,47 [0,12-1,92]	0,39 [0,16-0,94]
Mortalité hospitalière	<i>n</i> =54/222	<i>n</i> =5/399	<i>n</i> =59/621
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,35 [0,15-0,82]	(omitted)	0,31 [0,14-0,70]

	24-27 weeks	28-31 weeks	24-31 weeks
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,58 [0,22-1,51]	0,77 [0,08-7,11]	0,69 [0,28-1,69]
HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière	<i>n=73/222</i>	<i>n=12/399</i>	<i>n=85/621</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,20 [0,09-0,46]	0,06 [0,01-0,58]	0,17 [0,08-0,36]
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,31 [0,11-0,86]	0,41 [0,12-1,33]	0,35 [0,15-0,78]

Du point de vue respiratoire, aucune réduction significative n'est retrouvée. Nous pouvons toutefois remarquer que le nombre de cas de bronchodysplasie pulmonaire sévère devient très faible à partir de 28 SA (9 cas chez les 28-31 SA), ce qui nous limitera pour étudier l'efficacité de la CAN sur cette complication de la prématurité chez les 28-34 SA.

Pour l'entérococolite ulcéro-nécrosante stade ≥ 2, le peu de cas retrouvés (17 cas pour les 24-31 SA) nous empêche de réaliser par la suite un modèle multivarié. On se contentera donc de l'absence de réduction significative du risque d'entérococolite lors de l'administration d'une cure complète de CAN, quel que soit le délai d'administration, par rapport au groupe n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale, dans les modèles ajustés sur l'âge gestationnel.

En ce qui concerne le critère composite associant les complications neurologiques sévères et le décès hospitalier, une cure complète de corticothérapie anténatale est associée à une réduction significative de la fréquence de survenue par rapport à une absence de CAN, avec toutefois une réduction plus importante quand le délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement est ≤ 7 jours (OR=0,17 ; IC95% [0,08-0,36] pour le délai ≤ 7 jours et OR=0,35 ; IC95% [0,15-0,78] pour le délai > 7 jours).

6.2.5.2 Modèles multivariés de régression logistique

Ces modèles explorent le lien entre l'administration d'une cure complète de CAN et les complications néonatales liées à la prématurité. Ils permettent d'évaluer l'effet d'une cure complète avec un délai ≤ 7 jours et l'effet d'une cure avec un délai > 7 jours par rapport à l'absence totale de corticothérapie anténatale.

Pour la maladie des membranes hyalines, aucun modèle n'a pu être réalisé sur la catégorie des 32-34 SA pour cause d'un effectif nul de MMH dans le cas d'une cure avec un délai ≤ 7 jours (le seul enfant âgé de 32-34 SA et atteint d'une MMH alors qu'il avait reçu une cure complète de CAN avec

un délai ≤ 7 jours présentait une donnée manquante pour l'une des variables du modèle multivarié).

On n'a pas pu réaliser un modèle global 24-34 SA car on a retrouvé une interaction significative entre le statut de CAN (absence de CAN, une cure avec un délai ≤ 7 jours et une cure avec un délai > 7 jours) et l'âge gestationnel sur l'intervalle 24-34 SA. Cette interaction n'est plus significative si on considère les tranches d'âge gestationnel 24-31 ou 28-34 SA.

Tableau 12 – Complications néonatales chez les jumeaux ayant reçu 1 cure de CAN ou aucune CAN, en fonction de l'âge gestationnel - Odds Ratios et leur intervalles de confiance à 95% issus de modèles de régression logistiques multivariés

	24-27 SA	28-31 SA	28-34 SA
<u>Maladie des membranes hyalines</u>	<i>n=168/199</i>	<i>n=177/339</i>	<i>n=197/563</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	1,47 [0,38-5,65] ^a	0,58 [0,24-1,39] ^a	0,38 [0,16-0,92]^a
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	2,05 [0,56-7,60] ^a	0,60 [0,25-1,42] ^a	1,11 [0,43-2,90] ^a
	24-27 SA	28-31 SA	24-31 SA
<u>Bronchodysplasie pulmonaire sévère</u>	<i>n=40/151</i>	<i>n=7/302</i>	<i>n=47/457</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,24 [0,06-0,89]^b		0,27 [0,08-0,89]^b
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,39 [0,10-1,44] ^b		0,56 [0,18-1,73] ^b
<u>HIV grade 3-4 ou LPV</u>	<i>n=33/167</i>	<i>n=8/298</i>	<i>n=41/465</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,24 [0,07-0,89]^c		0,25 [0,08-0,76]^c
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,37 [0,10-1,36] ^c		0,42 [0,14-1,20] ^c
<u>Mortalité hospitalière</u>	<i>n=52/218</i>		<i>n=55/590</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,33 [0,13-0,85]^d		0,30 [0,12-0,73]^d
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,81 [0,28-2,36] ^d		0,87 [0,32-2,36] ^d
<u>HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière</u>	<i>n=65/192</i>	<i>n=10/355</i>	<i>n=75/547</i>
Une cure avec délai ≤ 7 jours vs absence CAN	0,09 [0,03-0,30]^e	0,04 [0,00-1,53] ^e	0,09 [0,03-0,26]^e
Une cure avec délai >7 jours vs absence CAN	0,19 [0,05-0,69]^e	0,43 [0,10-1,86] ^e	0,26 [0,10-0,68]^e

^a ajusté sur le pays de naissance de la mère, l'âge maternel, les pathologies hypertensives, le traitement tocolytique, la chorioamniotite, la voie basse, le petit poids pour l'âge gestationnel et l'âge gestationnel

^b ajusté sur l'oligoamnios, l'obésité maternelle, le tabagisme pendant la grossesse, le diabète gestationnel, les pathologies hypertensives, le petit poids pour l'âge gestationnel et l'âge gestationnel

^c ajusté sur le pays de naissance de la mère, l'obésité maternelle, le tabagisme pendant le grossesse, l'oligoamnios, le petit poids pour l'âge gestationnel et l'âge gestationnel

^d ajusté sur l'âge maternel, le diabète gestationnel, les pathologies hypertensives, le petit poids pour l'âge gestationnel et l'âge gestationnel

^e ajusté sur l'âge maternel, l'obésité maternelle, le tabagisme pendant le grossesse, le diabète gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel et l'âge gestationnel

Après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents, nous observons qu'une cure complète de CAN avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours est associée à une réduction significative de la fréquence de toutes les complications néonatales analysées par rapport à l'absence de corticothérapie anténatale : MMH chez les jumeaux âgés de 28-34 SA (OR ajusté =0,38; IC à 95% [0,16-0,92]), bronchodysplasie pulmonaire sévère chez les jumeaux âgés de 24-31 SA (OR ajusté=0,31; IC à 95% [0,10-0,98]), hémorragie intra-ventriculaire grade 3-4 ou leucomalacie périventriculaire chez les jumeaux âgés de 24-31 SA (OR ajusté=0,25; IC à 95% [0,08-0,76]), mortalité hospitalière chez les jumeaux âgés de 24-31 SA (OR ajusté=0,30; IC à 95% [0,12-0,73]) et critère composite chez les jumeaux âgés de 24-31 SA (OR ajusté=0,09; IC à 95% [0,03-0,26]). Par contre, une cure complète avec un délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement > 7 jours est uniquement associée à une réduction significative de l'incidence du critère composite associant les complications neurologiques sévères et la mortalité hospitalière chez les jumeaux âgés de 24-31 SA (OR ajusté=0,26; IC à 95% [0,10-0,68]).

6.2.6 Effet de l'administration de plus d'une cure de CAN par rapport à une seule cure complète

Nous réalisons une analyse supplémentaire sur les administrations d'une dose ou d'une cure supplémentaire afin d'explorer le potentiel sur-risque neurologique par rapport à une seule cure complète. Notre effectif pour cette analyse sera de 887 jumeaux vivant lors du transfert en service de néonatalogie et âgés de 24 à 34 SA (699 jumeaux avec 1 cure et 188 jumeaux avec plus d'une cure).

6.2.6.1 Modèles de régression logistique ajustés sur l'âge gestationnel

L'ajustement sur l'âge gestationnel utilise un âge gestationnel en jours pour être le plus précis possible.

Tableau 13 – Complications néonatales chez les jumeaux ayant reçu une cure de CAN ou plus d'une cure en fonction de l'âge gestationnel - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de modèles de régression logistiques ajustés sur l'âge gestationnel

	24-27 weeks	28-31 weeks	28-34 weeks
Maladie des membranes hyalines	<i>n</i> =145/172	<i>n</i> =228/445	<i>n</i> =250/691
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	0,14 [0,02-0,87]	0,95 [0,54-1,68]	0,86 [0,48-1,52]

	24-27 weeks	28-31 weeks	24-31 weeks
Bronchodysplasie pulmonaire sévère	<i>n</i> =36/149	<i>n</i> =14/441	<i>n</i> =50/590
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	(omitted)	2,65 [0,67-10,5]	1,38 [0,37-5,18]
Entérocolite ulcéro-nécrosante stade ≥ 2	<i>n</i> =7/172	<i>n</i> =11/449	<i>n</i> =18/621
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	5,85 [0,54-63,6]	1,17 [0,30-4,62]	1,57 [0,44-5,62]
HIV grade III-IV or LPV	<i>n</i> =27/171	<i>n</i> =11/454	<i>n</i> =38/625
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	(omitted)	1,73 [0,52-5,71]	1,25 [0,41-3,78]
Mortalité hospitalière	<i>n</i> =33/175	<i>n</i> =5/456	<i>n</i> =38/631
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	(omitted)	2,08 [0,19-22,37]	0,51 [0,06-4,68]
HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière	<i>n</i> =42/175	<i>n</i> =13/456	<i>n</i> =55/631
Injection suppl. ou 2nde cure vs une cure	(omitted)	2,23 [0,76-6,55]	1,38 [0,48-4,03]

Du point de vue respiratoire, on retrouve seulement une réduction significative du risque de MMH chez les jumeaux âgés de 24-27 SA lors de l'administration d'une injection supplémentaire ou d'une seconde cure de CAN par rapport à une cure complète unique (OR=0,14 ; IC95% [0,02-0,87]).

On ne retrouve pas d'augmentation significative des complications neurologiques dans le cas de l'administration de plus d'une cure de CAN par rapport à une cure complète unique.

6.2.6.2 Modèles multivariés de régression logistique

Pour des problèmes d'effectifs dans le groupe « dose supplémentaire ou 2^{nde} cure » (surtout chez les 24-27 SA), les modèles ci-dessous ne seront faits que par regroupement des catégories d'âge gestationnel : 24-31 SA ou 28-34 SA.

Tableau 14 – Complications néonatales chez les jumeaux ayant reçu 1 cure de CAN ou plus d'une cure de CAN, en fonction de l'âge gestationnel - Odds Ratios et leur intervalles de confiance à 95% issus de modèles de régression logistiques multivariés

28-34 SA	
<u>Maladie des membranes hyalines</u>	<i>n</i> =243/667
Dose suppl. ou rescue course vs 1 cure	0,92 [0,50-1,67] ^a
24-31 SA	
<u>Bronchodysplasie pulmonaire sévère</u>	<i>n</i> =46/539
Dose suppl. ou rescue course vs 1 cure	1,63 [0,34-7,82] ^b
<u>HIV grade 3-4 ou LPV</u>	<i>n</i> =36/567
Dose suppl. ou rescue course vs 1 cure	1,64 [0,53-5,08] ^c
<u>Mortalité hospitalière</u>	<i>n</i> =36/603
Dose suppl. ou rescue course vs 1 cure	0,62 [0,07-5,52] ^d
<u>HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière</u>	<i>n</i> =53/573
Dose suppl. ou rescue course vs 1 cure	1,86 [0,63-5,46] ^c

^a BMI maternel, rupture prématurée des membranes, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^b diabète gestationnel, menace d'accouchement prématuré, chorioamniotite, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^c diabète gestationnel, chorioamniotite, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^d chorioamniotite, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Aucune différence significative n'est retrouvée entre la cure unique de corticothérapie anténatale, quel que soit le délai entre l'administration et l'accouchement, et l'administration d'une dose ou d'une cure supplémentaire sur la survenue des principales complications néonatales notamment neurologiques.

6.3 Comparaison de l'efficacité de la CAN entre gémellaires et singletons

Pour cette partie on considère les enfants issus de grossesses gémellaires et de grossesse uniques dont l'âge gestationnel est compris entre 24+0 et 34+6 SA et qui ont reçu une cure complète de corticothérapie avec un délai entre l'administration de la corticothérapie anténatale et l'accouchement ≤ 7 jours. Notre effectif est donc de 1322 enfants, 983 enfants singletons et 339 enfants issus d'une grossesse gémellaire.

6.3.1 Description des grossesses incluses

Le tableau 15 présente la description des mères présentant une grossesse gémellaire ou unique et ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours entre l'administration de la CAN et l'accouchement, par l'intermédiaire de quelques variables résumant le contexte social, les antécédents maternels et le déroulement de la grossesse, en fonction du type de grossesse.

Tableau 15 - Caractéristiques sociodémographiques, antécédents maternels et déroulement de la grossesse actuelle en fonction du statut de la grossesse (unique ou gémellaire), n=983 grossesses uniques et n=176 grossesses gémellaires

Variables	Grossesses uniques %* [IC 95%]	Grossesses gémellaires %*[IC 95%]	p-value
Nombre mères	983	176	
Pays de naissance de la mère			
France ou Europe	77,4 [73,3-81,0]	92,6 [87,0-95,9]	0,001
Afrique du Nord	7,9 [5,8-10,7]	2,1 [1,0-4,5]	
Autres pays d'Afrique	8,3 [6,1-11,1]	2,1 [1,0-4,5]	
Autres pays	6,5 [4,5-9,3]	3,1 [1,0-9,8]	
Mère sans profession	20,4 [16,9-24,4]	10,2 [5,7-17,4]	0,014
Age maternel			
< 25 ans	18,9 [15,8-22,4]	7,3 [3,6-14,1]	0,015
25-35 ans	66,4 [62,3-70,3]	72,7 [62,7-80,8]	
> 35 ans	14,7 [12,0-17,9]	20,0 [13,0-29,6]	
Tabagisme pendant la grossesse	22,7 [19,2-26,5]	20,9 [13,8-30,4]	0,715
BMI maternel			
Pois insuffisant	8,9 [6,5-12,1]	3,5 [1,9-6,3]	0,061
Poids idéal	57,8 [53,3-62,2]	55,3 [44,7-65,4]	
Surpoids ou obésité	33,3 [29,3-37,5]	41,2 [31,2-52,0]	
Parité			
Nullipare	58,2 [53,9-62,4]	59,8 [49,5-69,4]	0,368
1 enfant	20,0 [16,8-23,7]	24,3 [16,6-34,1]	

Variables	Grossesses uniques %* [IC 95%]	Grossesses gémellaires %* [IC 95%]	p-value
≥ 2 enfants	21,8 [18,3-25,7]	15,9 [9,8-24,7]	
Antécédent d'accouchement prématuré §	23,1 [18,7-28,2]	9,2 [4,2-19,0]	0,012
Suivi régulier de la grossesse	89,4 [86,3-91,9]	98,5 [96,5-99,4]	<0,001
Traitement pour l'infertilité	5,8 [4,1-8,0]	37,9 [28,3-48,5]	<0,001
Diabète gestationnel	9,5 [7,1-12,7]	6,7 [3,0-14,3]	0,404
Pathologies hypertensives	35,2 [31,2-39,4]	28,0 [19,2-38,9]	0,211
Traitement tocolytique	45,9 [41,6-50,2]	69,7 [59,1-78,5]	<0,001
Rupture prématurée des membranes	37,8 [33,6-42,2]	38,9 [29,6-49,0]	0,843
Contexte de MAP à membranes intactes	22,9 [19,6-26,5]	41,5 [32,0-51,7]	<0,001
Chorioamnionite	14,2 [11,9-16,8]	16,1 [10,9-23,1]	0,555
Travail spontané	33,2 [29,2-37,4]	54,0 [43,3-64,3]	<0,001

* Pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

Le contexte des grossesses gémellaires apparaît très différent de celui des grossesses uniques avec des mères ayant significativement plus souvent une profession (10,2% sans profession contre 20,4% chez les mères avec une grossesse unique, $p=0.014$) et plus souvent nées en France ou en Europe (92,6% née en France ou en Europe contre 77,4% chez les mères avec une grossesse unique, $p=0,001$) comparé aux mères ayant une grossesse unique ce qui pourrait traduire une meilleure catégorie socioprofessionnelle des mères ayant une grossesse gémellaire. D'autre part, le suivi de la grossesse est significativement meilleur dans les grossesses gémellaires (98,5% de suivi régulier contre 89,4%, $p<0.001$) ce qui s'explique par le caractère « à risque » de ces grossesses qui nécessitent un suivi plus rapproché et qui, de plus, sont significativement plus souvent le résultat d'un traitement pour l'infertilité (37,9% de traitement pour l'infertilité dans les grossesses gémellaires contre seulement 5,8% pour les grossesses uniques, $p<0,001$).

Concernant les pathologies de la grossesse, la seule différence significative concerne la menace d'accouchement prématuré et par conséquent, les traitements tocolytiques et le travail spontané qui sont tous les trois significativement plus fréquents en cas de grossesse gémellaire que de grossesse unique (41,5% de MAP pour les grossesses gémellaires contre 22,9% pour les grossesses uniques, $p<0,001$). Ainsi, la prématurité de ces grossesses gémellaires semble plus souvent liée à une prématurité dite « mécanique » conséquence du caractère gémellaire de la grossesse.

6.3.2 Description des enfants inclus

Le tableau 16 présente les pathologies fœtales, les conditions à la naissance et les pathologies néonatales des enfants ayant reçu une cure complète unique de corticothérapie anténatale avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours, en fonction du fait qu'ils soient jumeaux ou pas.

Tableau 16 - Caractéristiques néonatales des enfants inclus en fonction du statut de la grossesse (unique ou gémellaire), n=983 singletons et n=339 jumeaux

Variables	Grossesses uniques	Grossesses gémellaires	p-value
	%* [IC 95%]	%* [IC 95%]	P
Nombre enfants	983	339	
Age gestationnel			
24-27 SA	13,4 [12,2-14,6]	14,7 [11,0-19,4]	0,357
28-31 SA	32,6 [31,1-34,3]	27,2 [21,2-34,1]	
32-34 SA	54,0 [52,3-55,6]	58,1 [49,5-66,2]	
RCIU	27,7 [24,0-31,7]	12,0 [8,1-17,4]	<0,001
Oligoamnios	23,1 [19,6-27,0]	13,4 [8,4-20,8]	0,021
Accouchement voie basse	35,2 [31,0-39,5]	30,4 [21,9-40,4]	0,373
Petit poids pour l'âge gestationnel	16,9 [13,9-20,4]	9,5 [6,1-14,5]	0,014
Score d'Apgar > 7 at 5 minutes	83,2 [80,4-85,8]	85,2 [80,0-89,2]	0,489
Intubation trachéale	27,7 [25,0-30,4]	26,4 [20,7-32,9]	0,727
Massage cardiaque	2,3 [1,6-3,5]	2,9 [1,4-5,8]	0,636
Maladie des membranes hyalines	30,3 [27,4-33,4]	30,2 [23,9-37,3]	0,969
Entérocolite nécrosante stade ≥ 2	2,1 [1,3-3,5]	[1,3-3,5] 2,1	0,973
Bronchodysplasie pulmonaire sévère	3,6 [2,7-4,8]	[2,7-4,8] 3,6	0,978
Grade 3 or 4 HIV ou LPV	4,4 [3,3-5,8]	[3,3-5,8] 2,8	0,121
Mortalité hospitalière	4,1 [3,2-5,3]	[3,2-5,3] 3,6	0,721
HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière	6,7 [5,4-8,2]	[5,4-8,2] 4,7	0,207

* Pourcentage pondéré

Résultats significatifs en gras

On retrouve des enfants présentant de manière statistiquement significative davantage de pathologies fœtales à type de retard de croissance ou d'oligoamnios parmi les singletons comparé aux jumeaux (27,7% versus 12,0%, $p < 0,001$ pour le RCIU et 23,1% versus 13,4%, $p = 0,021$ pour l'oligoamnios). Il n'y a par contre aucune différence significative concernant les conditions à la naissance ou les pathologies néonatales entre les singletons et les jumeaux ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours.

6.3.3 Modèles multivariés chez ceux ayant reçu une cure complète de CAN avec délai ≤ 7 jours

Nous avons réalisé des modèles stratifiés par classe d'âge gestationnel car des interactions significatives ont été retrouvées entre la variable gémellité et l'âge gestationnel pour certaines pathologies. Les catégories d'âge gestationnel construites pour éviter des interactions significatives diffèrent selon la complication néonatale étudiée.

Ainsi, pour la MMH, être jumeau serait plutôt un facteur protecteur chez les 32-34 SA alors qu'être jumeau serait un facteur de risque chez les 24-31 SA. Si l'on considère les 24-34 SA nous retrouvons une interaction significative entre la variable gémellité et l'âge gestationnel, interaction qui devient non significative si on crée 2 catégories : 24-31 SA et 32-34 SA (on pourrait aussi séparer les 24-30 SA et les 31-34 SA mais cela correspond moins aux catégories de prématurité).

Tableau 17 - Association entre la MMH et la gémellité en fonction de l'âge gestationnel pour les enfants dont les mères ont reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours (n=1268).

Age gestationnel	OR	IC 95%	p value
24-31 SA	1,56	[1,10-2,22]	0,012
32-34 SA	0,17	[0,22-1,31]	0,089

Pour les complications neurologiques sévères (HIV grade 3-4 ou LPV), on retrouve une interaction significative entre la variable gémellité et l'âge gestationnel au sein de la catégorie 24-27 SA nous amenant à séparer les 24-25 SA et les 26-31 SA. En effet, être jumeau serait plutôt un facteur de risque de complications neurologiques chez les 24-25 SA alors que ce serait un facteur protecteur chez les 26-31 SA.

Tableau 18 - Association entre HIV grade 3-4 ou LPV et la gémellité en fonction de l'âge gestationnel pour les enfants dont les mères ont reçu une cure complète de Can avec un délai ≤ 7 jours (n=1300).

Age gestationnel	OR	IC 95%	p value
24-25 SA	1,86	[0,84-4,13]	0,127
26-31 SA	0,20	[0,06-0,64]	0,007

Pour le décès, nous retrouvons aussi une interaction significative entre la variable gémellité et l'âge gestationnel au sein des 24-31 SA, nous amenant à séparer les 24-26 SA et les 27-31 SA. Nous rajoutons les 28-31 SA malgré le peu d'évènements dans cette catégorie d'âge gestationnel pour ne

pas étudier les 27 SA tout seuls. Ainsi, être jumeau représenterait un facteur protecteur vis-à-vis du risque de décès uniquement chez les 27-31 SA. Toutefois nous n'avons que 31 décès pour 816 enfants sur la catégorie des 27-31 SA ce qui nous limite pour l'analyse multivariée, nous ne ferons donc qu'un modèle ajusté sur l'âge gestationnel dans cette catégorie.

Tableau 19-Association entre le décès et la gémellité en fonction de l'âge gestationnel pour les enfants dont les mères ont reçu une cure complète de Can avec un délai ≤ 7 jours (n=1322).

Age gestationnel	OR	IC 95%	p value
24-26 SA	1,16	[0,58-2,29]	0,675
27-31 SA	0,10	[0,01-0,76]	0,026

Pour le critère composite qui rassemble les complications neurologiques sévères et le décès on est obligé de considérer les catégories 24-25 SA et 26-31 SA car si on choisit les catégories 24-27 SA ou 24-31 SA on retrouve une interaction significative entre la gémellité et l'âge gestationnel. Le fait d'être jumeau serait un facteur protecteur chez les 26-31 SA.

Tableau 20 - Association entre le critère composite et la gémellité en fonction de l'âge gestationnel pour les enfants dont les mères ont reçu une cure complète de Can avec un délai ≤ 7 jours (n=1310).

Age gestationnel	OR	IC 95%	p value
24-25 SA	1,83	[0,85-3,94]	0,123
26-31 SA	0,11	[0,03-0,35]	<0.001

Les tableaux 21 à 26 présentent les Odds Ratios d'être jumeau versus singleton lorsque l'on a reçu une cure complète de CAN avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours pour chaque complication néonatale étudiée. Ces Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% sont présentés pour le modèle ajusté sur l'âge gestationnel et pour le modèle multivarié. Les modèles multivariés intègrent les variables liées au seuil de 20% à la fois au fait d'être jumeau et à la complication néonatale étudiée dans l'une au moins des catégories d'âge gestationnel. La variable « petit poids pour l'âge gestationnel » a été forcée dans les modèles multivariés.

6.3.3.1 Maladie des membranes hyalines

Tableau 21 – MMH chez les jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de régressions logistiques

	24-31 SA		32-34 SA	
	<i>Ajusté sur l'AG</i>	<i>Ajust. multivarié</i>	<i>Ajusté sur l'AG</i>	<i>Ajust. multivarié</i>
Maladie des membranes hyalines	<i>N=613/1050</i>	<i>N=481/826</i>	<i>N=16/218</i>	<i>N=14/173</i>
Jumeau vs singleton	1,51 [1,04-2,20]	0,85 [0,49-1,47] ^a	0,17 [0,02-1,31]	0,24 [0,02-2,47] ^a

^a pays de naissance de la mère, suivi régulier de la grossesse, oligoamnios, rupture prématurée des membranes, tocolyse, accouchement par voie basse, travail spontané, pathologies hypertensives, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Quelle que soit la catégorie d'âge gestationnel considérée, le fait d'être jumeau n'influe pas de manière significative sur la survenue de la MMH dans les modèles multivariés si une cure complète avec un délai ≤ 7 jours a été reçue pendant la grossesse. Ainsi, après l'administration d'une cure complète de CAN il ne persiste pas un sur-risque de MMH chez les jumeaux. On retrouve un sur-risque de MMH chez les 24-31 SA dans le modèle ajusté uniquement sur l'âge gestationnel, sur-risque qui disparaît dans le modèle multivarié où l'on prend en compte une interaction détaillée ci-dessous.

Dans le modèle multivarié des 24-31 SA on retrouve une interaction significative entre la gémellité et l'accouchement par voie basse, interaction que nous avons donc intégrée au modèle. Ainsi, le fait d'être jumeau représenterait un facteur de risque de MMH chez les 24-31 SA seulement si l'accouchement avait eu lieu par voie basse.

Tableau 22 - Association entre la MMH et la gémellité en fonction du type d'accouchement pour les enfants dont les mères ont reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours (n=1259).

Voie basse	OR	IC 95%	p value
Oui	2,92	[1,53-5,60]	0,001
Non	1,19	[0,79-1,79]	0,412

6.3.3.2 Bronchodysplasie pulmonaire sévère

Tableau 23 – Bronchodysplasie sévère chez les jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de régressions logistiques

	24-27 SA	
	Ajusté sur l'AG N=70/310	Ajust. multivarié N=62/279
<u>Bronchodysplasie pulmonaire sévère</u>		
Jumeau vs singleton	0,94 [0,52-1,70] ^b	0,58 [0,15-2,17] ^b

^b BMI maternel, pathologies hypertensives, menace d'accouchement prématuré, tocolyse, rupture prématurée des membranes, chorioamniotite, travail spontané, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Pour les enfants ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours, le risque de survenue de la bronchodysplasie pulmonaire sévère ne diffère pas significativement entre les jumeaux et les singletons chez les 24-27 SA.

Dans le modèle multivarié ci-dessus, nous avons retrouvé une interaction significative entre la gémellité et le travail spontané, interaction que nous avons donc intégrée au modèle. En effet, comme pour la maladie des membranes hyalines avec la variable « accouchement par voie basse », être jumeau aurait tendance à être un facteur de risque de bronchodysplasie pulmonaire quand le travail a été spontané.

Travail spontané	OR	IC 95%	p value
Oui	2,21	[0,97-5,04]	0,058
Non	0,44	[0,14-1,40]	0,163

6.3.3.3 Décès intra-hospitalier après admission en néonatalogie

Tableau 24 – Mortalité hospitalière chez les jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours - Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% issus de régressions logistiques

	24-26 SA	
	Ajusté sur l'AG N=65/267	Ajust. multivarié N=56/239
<u>Mortalité hospitalière</u>		
Jumeau vs singleton	1,04 [0,53-2,06] ^c	1,44 [0,63-3,28] ^c

^c tabagisme pendant la grossesse, oligoamnios, menace d'accouchement prématuré, tocolyse, travail spontané, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Comme pour les complications respiratoires, on ne retrouve pas de sur-risque significatif de décès chez les 24-27 SA ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours quand on est jumeau par rapport aux singletons.

6.3.3.4 Hémorragie intra-ventriculaire grade 3-4 ou leucomalacie périventriculaire

Tableau 25 – Complications neurologiques sévères chez les jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours - Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% issus de régressions logistiques

	24-25 SA		26-31 SA	
	Ajusté sur l'AG	Ajust. multivarié	Ajusté sur l'AG	Ajust. multivarié
HIV grade III-IV or LPV	N=38/133	N=34/118	N=52/938	N=46/847
Jumeau vs singleton	1,96 [0,87-4,41]	1,99 [0,79-4,98] ^d	0,19 [0,06-0,63]	0,22 [0,06-0,72]^d

^d âge maternel, traitement pour l'infertilité, tocolyse, chorioamniotite, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Chez les 26-31 SA ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours, on retrouve un risque de complications neurologiques sévères significativement plus faible chez les jumeaux par rapport aux singletons (OR=0,22 ; IC 95% [0,06-0,72] ; p=0,013).

6.3.3.5 Critère composite de sévérité

Tableau 26 – Critère composite chez les jumeaux et singletons ayant reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours - Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% issus de régressions logistiques

	24-25 SA		26-31 SA	
	Ajusté sur l'AG	Ajust. multivarié	Ajusté sur l'AG	Ajust. multivarié
HIV grade III-IV or LPV bilatérale ou décès	N=58/136	N=52/123	N=83/945	N=68/756
Jumeau vs singleton	1,95 [0,90-4,22] ^e	2,48 [0,99-6,20] ^e	0,10 [0,03-0,32]^e	0,11 [0,03-0,49]^e

^e âge maternel, obésité ou surpoids maternel, tabagisme pendant la grossesse, oligoamnios, menace d'accouchement prématuré, travail spontané, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel 26-31 SA

Comme pour les complications neurologiques sévères, on retrouve un risque significativement plus faible chez les jumeaux par rapport aux singletons (OR=0,11 ; IC 95% [0,03-0,49] ; p=0,004) dans le groupe des 26-31 SA ayant reçu une cure complète de CAN avec un délai ≤ 7 jours.

6.4 Efficacité des cures incomplètes de corticothérapie anténatale chez les jumeaux et singletons

Pour cette analyse nous ne conserverons que les enfants n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale ou une cure incomplète (au moins une injection de bétaméthasone ou de dexaméthasone sans que la première cure ne soit terminée) qu'ils soient issus d'une grossesse jumeau ou d'une grossesse unique. Pour un souci d'effectif minimum (seulement 184 jumeaux avec une cure incomplète), il ne nous a pas été possible d'étudier l'efficacité des cures incomplètes uniquement dans les grossesses jumeau. Nous évaluerons l'efficacité des cures incomplètes par rapport à l'absence totale de corticothérapie anténatale.

6.4.1 Description des mères incluses

Le tableau 27 présente les caractéristiques des grossesses pour lesquelles les mères n'ont reçu aucune corticothérapie anténatale ou une cure incomplète, que la grossesse soit jumeau ou unique. Ces caractéristiques seront comparées entre les 2 statuts de CAN par le test statistique approprié.

Tableau 27 - Caractéristiques sociodémographiques, antécédents maternels et déroulement de la grossesse actuelle en fonction du statut de corticothérapie anténatale (aucune CAN ou une cure incomplète)

Variables	Absence CAN %* [IC 95%]	Cure incomplète %*[IC 95%]	p-value
Nombre mères	767	630	
Pays de naissance de la mère			
France ou Europe	85,8 [82,2-88,8]	84,4 [80,2-87,8]	0,795
Afrique du Nord	5,5 [3,8-8,1]	5,5 [3,6-8,3]	
Autres pays d'Afrique	4,2 [2,6-6,7]	5,8 [3,9-8,6]	
Autres pays	4,4 [2,9-6,7]	4,4 [2,6-7,2]	
Mère sans profession	21,1 [17,1-25,6]	17,9 [14,0-22,7]	0,316
Age maternel			
< 25 ans	17,7 [14,6-21,3]	16,4 [13,0-20,5]	0,879
25-35 ans	65,7 [61,2-69,9]	66,6 [61,5-71,4]	
> 35 ans	16,6 [13,4-20,4]	17,0 [13,3-21,4]	
Tabagisme pendant la grossesse	23,7 [19,9-27,9]	21,5 [17,4-26,2]	0,466
BMI maternel			
Pois insuffisant	11,9 [9,0-15,5]	5,7 [3,7-8,7]	0,003
Poids idéal	58,8 [53,9-63,5]	56,4 [50,7-61,9]	

Variables	Absence CAN %* [IC 95%]	Cure incomplète %*[IC 95%]	p-value
Surpoids ou obésité	29,4 [25,1-34,0]	37,9 [32,6-43,6]	
Parité			
Nullipare	51,0 [46,4-55,7]	58,2 [52,8-63,4]	0,134
1 enfant	24,4 [20,7-28,6]	21,3 [17,2-26,1]	
≥ 2 enfants	24,5 [20,7-28,8]	20,4 [16,5-25,0]	
Antécédent d'accouchement prématuré §	25,2 [20,6-30,5]	23,1 [17,7-29,6]	0,593
Suivi régulier de la grossesse	86,4 [83,0-89,2]	86,8 [82,6-90,1]	0,874
Traitement pour l'infertilité	7,8 [5,6-10,8]	11,1 [8,0-15,1]	0,124
Diabète gestationnel	6,7 [4,6-9,7]	8,6 [5,9-12,4]	0,345
Pathologies hypertensives	17,0 [13,8-20,7]	24,7 [20,4-29,6]	0,007
Traitement tocolytique	27,5 [23,6-31,8]	55,1 [49,7-60,4]	<0,001
Rupture prématurée des membranes	37,2 [32,7-41,9]	37,4 [32,2-42,8]	0,955
Contexte de MAP à membranes intactes	34,0 [29,9-38,4]	36,3 [31,4-41,5]	0,504
Chorioamnionite	7,8 [5,9-10,3]	10,2 [7,9-13,1]	0,168
Travail spontané	56,8 [52,1-61,4]	56,2 [50,7-61,5]	0,862
Jumeau	13,5 [10,6-17,0]	15,6 [12,1-20,0]	0,397

*pourcentages pondérés

§ parmi les multipares

Résultats significatifs en gras

Il y a très peu de différences significatives entre les grossesses ayant reçu une cure incomplète et celles n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale. On retrouve seulement une fréquence significativement supérieure des pathologies hypertensives et du surpoids/obésité chez les mères ayant reçu une cure incomplète par rapport à celles n'en ayant reçu aucune CAN (24,7% versus 17,0%, p=0,007 pour les pathologies hypertensives).

6.4.2 Description des enfants inclus

Le tableau 28 présente les pathologies fœtales, les conditions à la naissance et les pathologies néonatales des jumeaux et singletons n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale ou une cure incomplète.

Tableau 28 - Pathologies fœtales, conditions à la naissance et complications néonatales des enfants jumeaux ou singletons ayant reçu une cure incomplète de CAN ou aucune CAN, n=1579

Variables	Absence CAN %* [IC 95%]	Cure incomplète %*[IC 95%]	p-value P
Nombre enfants	860	719	
Age gestationnel			
24-27 SA	8,4 [7,4-9,6]	11,6 [9,9-13,5]	<0,001
28-31 SA	16,4 [14,8-18,0]	27,6 [24,6-30,8]	
32-34 SA	75,2 [73,2-77,1]	60,8 [56,9-64,6]	
RCIU	12,7 [9,9-16,2]	16,8 [13,3-21,1]	0,105
Oligoamnios	9,9 [7,3-13,2]	13,4 [10,2-17,5]	0,13
Accouchement voie basse	49,8 [44,9-54,7]	45,4 [39,8-51,1]	0,248
Petit poids pour l'âge gestationnel	9,1 [6,8-12,1]	7,3 [5,3-10,1]	0,31
Score d'Apgar > 7 at 5 minutes	84,1 [80,8-86,9]	79,4 [75,6-82,8]	0,056
Intubation trachéale	22,1 [19,4-25,0]	36,0 [31,5-40,7]	<0,001
Massage cardiaque	4,1 [2,8-6,0]	3,4 [2,3-5,2]	0,55
Maladie des membranes hyalines	28,3 [24,7-32,1]	34,4 [30,1-39,0]	0,047
Entérocolite nécrosante stade ≥ 2	1,7 [1,0-3,0]	2,0 [1,2-3,4]	0,657
Bronchodysplasie pulmonaire sévère	1,6 [1,2-2,3]	1,7 [1,1-2,6]	0,929
Grade 3 or 4 HIV ou LPV	4,6 [3,6-5,8]	6,8 [5,4-8,5]	0,024
Mortalité hospitalière	4,2 [3,3-5,3]	5,2 [4,0-6,8]	0,224
HIV grade 3-4, LPV bilatérale ou mortalité hospitalière	4,6 [3,6-5,8]	6,8 [5,4-8,5]	0,055

*pourcentages pondérés

Résultats significatifs en gras

On retrouve une fréquence significativement supérieure d'intubation oro-trachéale et de maladie des membranes hyalines dans le groupe ayant reçu une cure incomplète de CAN par rapport au groupe n'ayant reçu aucune CAN. Toutefois, cette différence est certainement liée à l'âge gestationnel significativement plus faible dans le groupe avec une cure incomplète.

6.4.3 Modèles multivariés

Au vu des effectifs faibles et de l'absence d'interaction significative avec l'âge gestationnel, nous réaliserons un modèle global 24-34 SA pour la MMH et des modèles 24-31 SA pour les autres pathologies (fréquence de survenue trop faible chez les 32-34 SA).

Les tableaux 29 et 30 présentent l'effet d'une cure incomplète de CAN par rapport à l'absence totale de CAN sur les principales complications de la prématurité.

Tableau 29 - MMH chez les enfants âgés de 24-34 SA ayant reçu une cure incomplète ou aucune CAN (n=1579) - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de modèles de régression logistique ajustés sur l'âge gestationnel et de modèles multivariés

	24-34 SA	
	Ajusté sur AG	Modèle multivarié
<u>Maladie des membranes hyalines</u>	n=765/1500	n=712/1421
Cure incomplète versus absence CAN	0,87 [0,61-1,22]	0,86 [0,60-1,22] ^a

^a ajusté sur chorioamniotite, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

Tableau 30 – Autres complications néonatales chez les enfants âgés de 24-31 SA ayant reçu une cure incomplète ou aucune CAN (n=1579) - Odds Ratios et leur intervalle de confiance à 95% issus de modèles de régression logistique ajustés sur l'âge gestationnel et de modèles multivariés

	24-31 SA	
	Ajusté sur AG	Modèle multivarié
<u>Bronchodysplasie pulmonaire sévère</u>	n=63/991	n=54/777
Cure incomplète versus absence CAN	0,65 [0,36-1,16]	0,51 [0,27-0,97]^b
<u>HIV grade III-IV or LPV</u>	n=193/1099	n=165/943
Cure incomplète versus absence CAN	1,06 [0,75-1,49]	1,01 [0,69-1,48] ^c
<u>Mortalité hospitalière</u>	n=172/1119	n=155/1007
Cure incomplète versus absence CAN	0,84 [0,58-1,21]	0,75 [0,50-1,13] ^d
<u>HIV grade III-IV or LPV bilatéral ou mortalité hospitalière</u>	n=265/1117	n=233/979
Cure incomplète versus absence CAN	0,90 [0,65-1,23]	0,92 [0,65-1,30] ^e

^b ajusté sur BMI maternel en 3 catégories, suivi régulier de la grossesse, RCIU, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^c ajusté sur âge maternel, traitement de l'infertilité, RCIU, diabète gestationnel, pathologies hypertensives, voie basse, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^d ajusté sur âge maternel, suivi régulier de la grossesse, traitement de l'infertilité, pathologies hypertensives, voie basse, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

^e ajusté sur âge maternel, traitement de l'infertilité, diabète gestationnel, pathologies hypertensives, voie basse, petit poids pour l'âge gestationnel et âge gestationnel

La seule réduction significative du risque de complication néonatale lors de l'administration d'une cure incomplète de CAN comparée à l'absence totale d'administration de CAN concerne la bronchodysplasie pulmonaire sévère chez les 24-31 SA, jumeaux et singletons confondus, (OR=0,51 dans le modèle multivarié, $p=0,039$). Pour toutes les autres complications néonatales étudiées (MMH, HIV grade 3-4 ou LPV, décès et critère composite) la cure incomplète de CAN ne réduit pas significativement les risques de survenue par rapport à l'absence totale de CAN.

7 Discussion

7.1 Rappel des principaux résultats

Que ce soit dans le cadre des grossesses gémellaires ou uniques, l'administration anténatale de corticoïdes varie en fonction de l'âge gestationnel. Pour toutes les catégories d'âge, elle était plus souvent réalisée chez les grossesses gémellaires comparativement aux singletons avec 69,6% de cures complètes (correspondant aux recommandations actuelles) contre 55,1%. Par contre, la proportion de mères ayant reçu au moins une cure complète avec un délai ≤ 7 jours entre la dernière injection et l'accouchement était beaucoup plus proche entre les 2 groupes, suggérant que la prévention par CAN est réalisée de manière plus précoce dans les grossesses gémellaires comparativement aux grossesses uniques.

Concernant l'évaluation de l'efficacité d'une cure complète de CAN chez les jumeaux, notre étude a permis de retrouver dans les modèles multivariés une efficacité plus large d'une cure avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours versus absence de CAN, par rapport à une cure avec un délai > 7 jours toujours versus absence de CAN. Ainsi, nous avons observé qu'une cure avec un délai ≤ 7 jours était associée avec une réduction significative de l'incidence de toutes les complications néonatales étudiées comparée à l'absence de CAN : MMH chez les 28-34 SA (OR ajusté=0,38; IC95% [0,16-0,92]), bronchodysplasie pulmonaire sévère chez les 24-31 SA (OR ajusté=0,24; IC95% [0,07-0,89]), HIV grade 3-4 ou LPV chez les 24-31 SA (OR ajusté =0,25; IC95% [0,08-0,76]), mortalité hospitalière chez les 24-31 SA (OR ajusté =0,30; IC95% [0,12-0,73]) et critère combiné chez les 24-31 SA (OR ajusté = 0,09; IC95% [0,03-0,26]). Alors qu'une cure complète unique avec un délai > 7 jours était associée uniquement avec une réduction significative de l'incidence du critère combiné (OR ajusté =0,26; IC95% [0,10-0,68]). En parallèle, aucun sur risque significatif n'a été retrouvé, notamment neurologique, lors de l'administration d'une dose de CAN supplémentaire ou d'une seconde cure par rapport à une unique cure.

A cure de corticothérapie identique (une cure complète unique avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours), nous avons montré que la gémellité n'influe pas de manière significative sur le risque de survenue d'une complication respiratoire (MMH ou bronchodysplasie

pulmonaire sévère) ou du décès ; alors que le risque de complications neurologiques sévères est significativement réduit chez les jumeaux par rapport aux singletons dans la catégorie des 26-31 SA (OR ajusté=0,22 ; IC95% [0,06-0,72]).

Notre étude a montré une efficacité significative des cures incomplètes de CAN versus aucune corticothérapie uniquement pour la bronchodysplasie sévère chez les jumeaux et singletons âgés de 24 à 31 SA. Pour la MMH, les complications neurologiques sévères et la mortalité hospitalière, aucune réduction significative de l'incidence n'a été retrouvée lors de l'administration d'une cure incomplète de CAN comparativement à l'absence totale de CAN, malgré des effectifs plutôt conséquents (860 enfants avec absence totale de CAN et 719 enfants ayant reçu une cure incomplète).

7.2 Discussion méthodologique

La principale force de cette analyse est l'ampleur du projet EPIPAGE2 dont elle est issue. En effet, l'étude EPIPAGE2 est une étude nationale, multicentrique, réalisée en 2011 dans toutes les maternités de France sauf une région (Poitou-Charentes) ayant permis d'inclure 7809 enfants.

Cette étude a comme avantages indéniables de bien représenter le territoire français (ce qui était particulièrement important pour répondre à la question de la description des pratiques) et d'avoir un taux de refus acceptable de 7% (ce qui assure une bonne représentativité). Ainsi, le fait de s'appuyer sur cette enquête nous a permis d'inclure pour notre analyse de l'efficacité chez les gémellaires 1079 jumeaux, ce qui correspond à un effectif plus élevé que la plupart des études publiées jusqu'alors.

Cependant, notre étude souffre des difficultés habituelles rencontrées dans une étude observationnelle d'une telle ampleur. En effet, le recueil des données pose plusieurs difficultés. Les questionnaires ont été remplis à partir du dossier médical des patientes après l'inclusion qui se déroulait dans les suites de la naissance. Or, ces patientes pouvaient avoir été hospitalisées et suivies dans un autre établissement que l'établissement d'accouchement sans que le dossier médical complet n'ait été transmis, ce qui a pu entraîner une méconnaissance du déroulement de la grossesse pour le service qui avait la responsabilité du remplissage du questionnaire. De plus, les intervenants pour le remplissage de ces questionnaires, aussi bien en maternité qu'en

néonatalogie, étaient nombreux et de compétences diverses selon l'établissement allant du médecin responsable à un administratif connaissant moins la terminologie médicale et l'organisation des dossiers.

Les données manquantes représentent donc une des limites de notre étude, avec des proportions pouvant atteindre 7% de données manquantes pour certaines variables de nos modèles. Même si le fait de retrouver des données manquantes est habituel pour une étude observationnelle avec un recueil aussi détaillé, la question de la gestion de ces données manquantes se pose. En effet, les données manquantes réduisent l'effectif et donc la puissance de l'étude mais peuvent également biaiser les résultats en rendant la population analysée moins représentative de la population cible. Plusieurs méthodes de gestion des données manquantes existent ; elles répondent à des objectifs différents. Dans cette thèse, nous avons choisi de travailler uniquement sur les effectifs disponibles. Il aurait été possible de créer une catégorie « donnée manquante » : cette méthode aurait beaucoup compliqué l'interprétation des modèles et son utilisation est actuellement peu recommandée dans la littérature internationale. Dans notre étude, l'hypothèse de données manquantes au hasard ne peut être réaliste ce qui limite les possibilités d'imputation. A ce titre, l'imputation simple est exclue. En effet, nos données manquantes sont certainement liées à des dossiers médicaux incomplets, à l'absence de connaissance du suivi antérieur des patientes (ex : accouchement en urgence dans une autre maternité), à une situation trop urgente pour réaliser tous les examens.... Ainsi, la seule méthode envisageable, mais pour autant limitée, serait l'imputation multiple en prenant soin de repérer pour chaque variable à imputer les variables de la base de données qui y seraient liées et sur lesquelles on pourrait s'appuyer pour imputer la donnée manquante. De plus, l'existence de données manquantes non imputables sur le critère de jugement et le facteur d'exposition ont entraîné l'exclusion d'une population qui différait légèrement de notre population d'étude.

Une autre limite de notre étude est l'absence de prise en compte d'un effet centre dans nos analyses, par l'intermédiaire d'un modèle multiniveaux par exemple. En effet, la corticothérapie anténatale, qui représente notre facteur d'exposition, est le reflet direct des pratiques médicales, qui peuvent différer selon l'établissement où la grossesse est prise en charge, mais aussi selon l'équipe médicale. La difficulté est de définir à quel niveau on place l'effet centre : type des soins de

la maternité (1, 2 ou 3), région, établissement, service, médecin responsable ... Le niveau le plus précis pour décrire les variations de prise en charge en matière de corticothérapie anténatale est théoriquement l'établissement de santé voire le médecin responsable. Nous ne disposons pas des données sur les médecins responsables dans notre base. Le seul niveau qui puisse être considéré est donc l'établissement. Cependant, la corticothérapie anténatale n'est pas forcément réalisée dans la maternité d'accouchement, elle peut aussi être réalisée en amont lors d'une hospitalisation précédente ou dans l'établissement qui va transférer. Ainsi, il est très difficile de prendre en compte correctement cet effet centre qui joue sur l'administration de la corticothérapie anténatale malgré l'existence de recommandations nationales et internationales.

La construction de notre facteur d'exposition pour l'évaluation de l'efficacité de la CAN chez les jumeaux peut représenter une limite à notre étude. Nous avons construit la variable corticothérapie anténatale dans l'objectif d'évaluer l'influence du délai entre l'administration de la corticothérapie anténatale et l'accouchement sur l'efficacité de cette dernière chez les grossesses jumeaux. Pour cela nous avons choisi de considérer une unique cure de corticothérapie anténatale au vu des recommandations actuelles ne conseillant pas la répétition des cures avec un délai de 7 jours comme retrouvé dans de nombreuses études [40-45]. Cette construction de variable entraîne cependant l'exclusion des mères ayant reçu une cure incomplète (860 jumeaux) mais aussi des mères ayant reçu plus d'une cure (194 jumeaux). Nous avons toutefois analysé en parallèle l'effet des cures répétées chez les jumeaux et l'efficacité des cures incomplètes chez tous les enfants. Ce choix de construction de variable implique une scission de l'effectif et ainsi une réduction de la puissance et possiblement une surestimation de l'efficacité de la corticothérapie anténatale par rapport à une utilisation réelle. Enfin, quand ils parlent de « cure optimale », certains auteurs intègrent aussi un délai minimum de 24 heures entre la première injection de corticothérapie et l'accouchement. La prise en compte de ce paramètre n'était pas possible dans notre base, l'heure de la première injection n'étant pas enregistrée ce qui rendait impossible un calcul précis pour un délai de 24h.

Notre troisième objectif consistait à évaluer l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans le cadre de la jumeauté. La formulation de cet objectif est davantage adaptée à un design d'essai clinique randomisé : c'est d'ailleurs par des essais cliniques randomisés et des méta-analyses

d'essais cliniques que l'efficacité de la CAN chez les singletons a été prouvée avant de devenir une recommandation internationale. Cependant, la réalisation d'un essai clinique une cure avec un délai ≤ 7 jours ou une cure avec un délai > 7 jours versus absence totale de corticothérapie anténatale chez les gémellaires n'est plus possible et éthique compte tenu des recommandations actuelles en matière de corticothérapie anténatale. En l'absence de connaissance sur l'application actuelle des recommandations de CAN chez les gémellaires en France, nous avons pensé pouvoir contribuer à répondre à cette question par l'intermédiaire d'une étude épidémiologique observationnelle comparant le devenir des enfants dont les mères ont reçu une cure complète avec un délai ≤ 7 jours ou > 7 jours au devenir des enfants dont les mères n'ont reçu aucune corticothérapie anténatale. La description des pratiques de corticothérapie chez les gémellaires en France a montré une forte application des recommandations dans cette population, avec moins de 20% des grossesses gémellaires n'ayant reçu aucune corticothérapie anténatale. Ainsi, il semble probable que la faible proportion de grossesses gémellaires n'ayant reçu aucune corticothérapie diffère fortement de celle ayant reçu une cure complète quel que soit le délai, et que l'ajustement que nous avons effectué dans les modèles multivariés ne suffise pas à prendre en compte toutes les différences.

Dans l'étude EPIPAGE2, les durées d'inclusion étaient différentes selon la catégorie d'âge gestationnel considérée. Ainsi, la durée d'inclusion était de 35 semaines pour les 22^{+0} à 26^{+6} SA, de 26 semaines pour les 27^{+0} à 31^{+6} SA et de 5 semaines uniquement pour les 32^{+0} à 34^{+6} SA. Ces durées d'inclusion différentes étaient nécessaires pour surreprésenter les petits âges gestationnels. Cette surreprésentation pose cependant des problèmes pour l'analyse des données. Nous avons choisi de corriger ces durées d'inclusions différentes en attribuant à chaque enfant un poids d'échantillonnage correspondant à l'inverse de la durée d'inclusion de la catégorie d'âge gestationnel dont il faisait partie. Cette prise en compte des durées d'inclusion différentes est primordiale pour la description des prises en charge, elle l'est moins dans les modèles multivariés même si on l'a aussi prise en compte. En effet, comme l'âge gestationnel est une variable très fortement liée aux complications de la prématurité, tous nos modèles ont été ajustés sur l'âge gestationnel, ce qui rend la prise en compte des durées d'inclusion moins nécessaire.

Notre étude a également la particularité statistique de contenir des données issues de populations de jumeaux et de singletons. Or il existe une corrélation au sein de chaque paire de jumeaux qui rend l'hypothèse d'indépendance des données fausse dès lors que la proportion de jumeaux est importante. Ainsi, nous avons pris en compte cette corrélation par la déclaration d'un cluster au niveau de la mère, ce qui constitue un point important par rapport à d'autres études qui ne prennent pas en compte cette corrélation des données.

7.3 Discussion des résultats

Pour la prise en charge en matière de corticothérapie anténatale des grossesses gémellaires en France, le taux de 69,6% de cures complètes effectuées est assez proche de la couverture retrouvée dans d'autres études. Ainsi, l'étude de Suri et al. réalisée en 2001 retrouvait 65% de cures complètes chez les enfants issus de grossesses gémellaires [52] sur 318 enfants. Par contre, certaines études réalisées dans les années 1990 trouvaient des taux de cures complètes beaucoup plus faibles avec seulement 21.4% de cures optimales et 14.3% de cures suboptimales dans l'étude de Turrentine et al. réalisée en 1996 sur des inclusion de 1990 à 1994 aux Etats-Unis [29]. Ce taux de 69,6% de cures complètes chez les gémellaires, supérieur à celui retrouvé chez les singletons, diminue à 33-34 SA faisant discuter la raison d'une moins bonne application des recommandations à cet âge. Il est difficile de savoir quel est le chiffre « optimal » de corticothérapie anténatale. La couverture a cependant augmenté depuis les années 90, notamment depuis 1997 quand on compare les données d'EIPAGE 1 et 2 dans les mêmes régions. Une proportion des grossesses n'ayant pas accès à cette CAN doit pouvoir en bénéficier mais il persistera toujours un pourcentage incompressible de grossesses pour lesquelles un accouchement inopiné ou en urgence ne permet pas son application.

Concernant l'évaluation de l'efficacité de la corticothérapie dans les grossesses gémellaires, à raison d'une cure complète versus aucune corticothérapie anténatale, on retrouve une réduction significative de l'incidence des complications respiratoires (MMH et bronchodysplasie pulmonaire), neurologiques (HIV grade 3-4 ou LPV) et des décès lors de l'administration d'une cure complète avec un délai entre l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours ; alors que seule l'incidence du critère combiné (complications neurologiques sévères ou décès) est significativement réduite par l'administration d'une cure complète avec un délai > 7 jours. L'efficacité significative d'une cure

complète avec un délai ≤ 7 jours comparée à l'absence totale de CAN sur la MMH est toutefois limitée aux 28-34 SA, aucune influence significative sur la MMH n'étant retrouvée pour les 24-27 SA. Ceci peut s'expliquer par un développement plus tardif des alvéoles pulmonaires et donc par une MMH quasi systématique chez les 24-27 SA. Cette réduction de l'efficacité de la corticothérapie anténatale après 7 jours d'administration a été mise en évidence dans plusieurs études [40, 42, 45] bien que l'étude de Sehdev et al. [43] réalisée sur 325 singletons pesant entre 500 et 1500 g à la naissance n'ait retrouvé aucune influence du délai entre l'administration et l'accouchement sur l'effet de la corticothérapie anténatale. Cette étude avait inclus les cures incomplètes et séparé les enfants inclus en 4 groupes en fonction du délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement (moins de 24 heures, entre 24 et 48h, entre 48h et 7 jours, plus de 7 jours) ce qui réduit les effectifs au sein de chaque groupe. Les études ayant montré une réduction de l'efficacité de la CAN après 7 jours n'ont souvent étudié que les complications respiratoires [40, 42, 45] et seule l'étude de Kuk et al. [45] s'est intéressée aux jumeaux en étudiant la survenue de la MMH en fonction du délai de la CAN chez 468 jumeaux, retrouvant une réduction de son incidence uniquement si le délai entre l'administration et l'accouchement était compris entre 2 et 7 jours. Les autres études étudiant l'efficacité de la CAN chez les jumeaux [8, 29-32, 48] sont plus anciennes et n'intègrent pas la prise en compte du délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement.

Cette étude fournissait également l'opportunité d'évaluer l'impact des cures répétées (dose supplémentaire ou seconde cure) sur les critères néonataux chez les jumeaux. Aucun sur risque neurologique n'est retrouvé dans notre étude lors de l'administration de plus d'une cure de CAN comparé à une seule cure mais aucune réduction significative des risques néonataux associés à l'administration de plus d'une cure n'est montrée contrairement à ce que retrouvait la Cochrane Database [53] ou l'étude de Garite et al. qui a retrouvé une réduction de l'incidence du critère combiné de morbidité lors de la réalisation d'une seconde cure par rapport à une cure unique [54]. Nous n'avons réalisé par contre aucune étude sur la croissance fœtale alors que la taille de naissance était retrouvée réduite par certaines études lors de l'administration de cures répétées de CAN [24-26].

Nous avons également comparé le risque de MMH entre les grossesses gémellaires et les grossesses uniques, à dose de corticothérapie identique (une cure complète avec un délai entre

l'administration et l'accouchement ≤ 7 jours). Cette comparaison s'est faite par catégorie d'âge gestationnel au vu de l'existence d'une interaction entre l'âge gestationnel et le type de grossesse qui variait en fonction du critère néonatal considéré. L'objectif de cette comparaison était d'évaluer si la dose de CAN administrée était suffisante dans le cadre d'une grossesse gémellaire. Cette question pourrait faire l'objet d'un essai clinique sous la forme d'une cure complète versus 3 doses ou plus mais les connaissances actuelles sur l'impact des cures répétées et l'insuffisance de la dose sont insuffisantes, nécessitant la réalisation au préalable de plusieurs études observationnelles. Sur le plan respiratoire, on ne retrouve aucune influence significative de la gémellité sur le risque de MMH ou de bronchodysplasie pulmonaire sévère malgré le fait que les OR soit inférieurs à 1 dans les modèles multivariés. Il est important de noter l'interaction retrouvée avec la voie basse ou le travail spontané pour ces 2 critères néonataux qui indiquent que le fait d'être jumeau serait un facteur de risque pour les complications respiratoires si l'accouchement a lieu par voie basse (MMH) ou si le travail est spontané (Bronchodysplasie). Quelques études comparant les grossesses gémellaires et les grossesses uniques sur la survenue de la MMH ont été réalisées retrouvant des résultats un peu différents de nous. L'étude de Blickstein et al. [32] avait retrouvé un risque de MMH significativement augmenté quand on était issu d'une grossesse gémellaire par rapport à une grossesse unique, mais cette étude s'était limitée aux enfants nés avant 32 SA et pesant moins de 1500g. Une autre étude a montré au contraire une réduction du risque de MMH supérieure dans le groupe des gémellaires par rapport aux singletons chez les 24-34 SA [39] mais ce résultat était ajusté seulement sur l'âge gestationnel et le poids de naissance. Ces études avaient inclus les grossesses avec une cure complète de Can sans regarder le délai entre l'administration et l'accouchement.

Concernant les complications neurologiques sévères ou le critère composite (complication neurologique sévère ou décès), on retrouve une réduction significative du risque de survenue lorsque l'enfant est jumeau pour les 26-31 SA. Ainsi, le fait d'être jumeau semble être un facteur protecteur vis-à-vis des complications neurologiques chez les 26-31 SA. Aucune influence significative de la gémellité n'est retrouvée si on considère uniquement la mortalité hospitalière. Cette réduction du risque neurologique chez les jumeaux n'a pas été retrouvée dans toutes les études, l'étude de Blickstein et al. [48] ne retrouvait ainsi pas de différence significative du risque de HIV en fonction de la pluralité à corticothérapie anténatale identique.

Pour la comparaison des cures incomplètes de corticothérapie anténatale à l'absence totale de corticothérapie chez les jumeaux et singletons, notre étude met en évidence une réduction des complications néonatales lors de l'administration d'une cure incomplète uniquement pour la bronchodysplasie pulmonaire sévère chez les 24-31 SA (modèle multivarié) et aucune influence significative sur la MMH, la HIV grade 3-4 ou LPV, ou encore la mortalité hospitalière. Pourtant, une étude américaine [27] réalisée sur 229 nouveau-nés nés à 23-24 SA entre 1998 et 2002 a montré une réduction du besoin de vasopresseurs, du taux d'HIV et de décès lors de l'administration d'une dose de bétaméthasone comparée à l'absence totale de CAN. Une autre étude incluant 411 enfants de 25-34 SA nés entre 1998 et 2003 [28] a retrouvé un résultat plus concordant avec le nôtre avec aucune efficacité d'une dose unique de bétaméthasone comparée à une absence de CAN dans le groupe des 25-34 SA. D'autres études ont des résultats plus divergents avec notamment une réduction du risque d'HIV lors de l'administration d'une cure partielle par rapport à l'absence de CAN [48] alors que le risque de MMH est similaire entre les 2 groupes de CAN [32].

8 Perspectives

Tout d'abord, les analyses réalisées dans le cadre de cette thèse pourraient être perfectionnées afin d'améliorer encore le poids de nos résultats. Ainsi, il serait intéressant, d'un point de vue statistique, de comparer les résultats trouvés avec la régression logistique ajustée sur les clusters au niveau de la mère avec une analyse en GEE (Generalized Estimating Equations). Ceci permettrait de vérifier que la corrélation au sein de chaque paire de jumeaux a bien été prise en compte correctement et que l'on n'a pas trouvé des intervalles de confiance plus étroits qu'ils ne devraient l'être, ce qui pourrait entraîner une significativité à tort. De plus, la question de la gestion des données manquantes doit être réfléchie de manière plus approfondie. En effet, l'imputation des données manquantes permettrait d'augmenter l'effectif et donc la puissance mais elle risque d'entraîner un biais dans l'analyse. La première étape sera de définir le seuil de données manquantes à partir duquel on souhaite imputer une variable. Ensuite, pour réaliser une imputation multiple qui semble la méthode la plus appropriée à notre étude, il faudra pour chaque variable à imputer rechercher dans la base toutes les variables qui y sont liées et sur lesquelles on peut s'appuyer pour l'imputation. Si les variables à imputer sont trop différentes des variables présentes dans la base, l'imputation ne sera pas possible. De toutes les manières l'imputation sur le critère de jugement ou le facteur d'exposition n'est pas envisageable.

Ensuite, il est important de noter que les recommandations sur l'administration de la corticothérapie anténatale dans le cadre des grossesses gémellaires ont été établies par transfert de connaissances issues d'essais randomisés et de méta-analyses réalisés sur les grossesses uniques sans réelle analyse de l'efficacité chez les gémellaires. Pour autant, nos résultats confirment clairement une efficacité de la corticothérapie anténatale aux doses actuellement recommandées sur les complications néonatales dans les grossesses gémellaires, ce qui rend obsolète et non éthique la réalisation d'un essai randomisé pour affirmer l'efficacité de la CAN dans ce type de grossesses. Par contre, nos résultats montrent une réduction nette de l'efficacité de la CAN après un délai de 7 jours entre l'administration et l'accouchement, ce qui arrive plutôt fréquemment dans les grossesses gémellaires et pose donc la question de l'administration d'une dose ou cure supplémentaire après 7 jours si la patiente à risque d'accouchement prématuré n'a pas encore

accouché. Malheureusement, les doses supplémentaires représentent dans la littérature un potentiel sur-risque neurologique ce qui freine à juste titre les pédiatres dans l'attente d'analyses qui permettraient d'affirmer l'efficacité et l'innocuité de ce renouvellement des doses ou cures. Notre analyse ne retrouve ni augmentation, ni réduction significative du risque de complications néonatales lors de l'administration d'une dose supplémentaire ou d'une seconde cure comparée à une unique cure dans le cadre des grossesses gémellaires, malgré des OR supérieurs à 1 sauf pour la MMH et la mortalité hospitalière. Mais notre étude souffre d'un défaut de puissance sur cette question complémentaire qu'est l'analyse de la répétition des cures chez les grossesses gémellaires, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration d'une dose ou cure supplémentaire. Ainsi, notre puissance est à peine supérieure à 50% pour l'analyse de l'impact des cures répétées par rapport à une seule cure sur l'incidence du critère combiné, sans même tenir compte de la corrélation entre jumeaux [55]. La réponse à cette question nécessiterait donc la réalisation d'analyses de plus grande ampleur ayant une puissance suffisante, l'idéal étant de monter un essai clinique randomisé en intention de traiter. Mais il paraît difficile d'affecter les patientes à un bras dès leur admission sans savoir si on aura le temps de leur administrer la dose supplémentaire prévue, le tirage au sort (dose supplémentaire ou pas) serait alors plus réalisable parmi les patientes n'ayant toujours pas accouché au bout de 7 jours après la première cure. Dans tous les cas, la mise en place d'une étude d'une telle ampleur représente d'importantes difficultés de mise en œuvre. De plus, nous ne nous intéressons ici qu'aux grossesses gémellaires mais la question de l'administration d'une dose ou cure supplémentaire se pose aussi pour les grossesses uniques.

Enfin, nous avons retrouvé lors de notre description des pratiques, quel que soit le type de grossesse, une augmentation de l'absence de CAN parmi les 32-34 SA. Pourtant, les recommandations sur l'administration de la CAN en cas de risque d'accouchement prématuré s'appliquent clairement jusqu'à 34+6 SA et la prématurité modérée représente pour les pédiatres, même si la mortalité y est peu fréquente, une population à risque de complications notamment à long terme. Toutefois, avant d'affirmer qu'il existe un défaut de couverture parmi les 32-34 SA, il faudrait analyser plus en profondeur les caractéristiques des patientes n'ayant reçu aucune CAN alors qu'elles ont accouché entre 32 et 34+6 SA pour savoir si les accouchements sont plus fréquemment inopinés, dans quel niveau de maternité ils ont eu lieu... Si ces analyses nous

confirment un défaut corrigeable d'administration de la CAN entre 32 et 34 SA, il sera important de diffuser largement nos résultats et d'insister sur l'importance du respect des recommandations jusqu'à 34+6 SA. Les réseaux ont ici toute leur place pour participer à la formation et à la sensibilisation des différents acteurs dans tous les niveaux de maternité.

9 Bibliographie

1. Larroque, B., et al., *Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(2): p. F139-44.
2. Beaino, G., et al., *Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(6): p. e119-25.
3. Larroque, B., et al., *Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e21361.
4. Larroque, B., et al., *[Outcome at 5 and 8 years of children born very preterm]*. Arch Pediatr, 2008. **15**(5): p. 589-91.
5. Ananth, C.V. and S.P. Chauhan, *Epidemiology of twinning in developed countries*. Semin Perinatol, 2012. **36**(3): p. 156-61.
6. Joseph, K.S., et al., *Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(1): p. 57-64.
7. Vayssiere, C., et al., *Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **156**(1): p. 12-7.
8. Al-Yatama, M.K., et al., *Effect of repeated doses of dexamethasone on the incidence and severity of respiratory distress syndrome in multifetal gestation between 24 and 34 weeks*. Gynecol Obstet Invest, 2001. **52**(1): p. 26-33.
9. Marttila, R., J. Kaprio, and M. Hallman, *Respiratory distress syndrome in twin infants compared with singletons*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(1): p. 271-6.
10. *Perinatal outcome of twins compared to singletons of the same gestational age: a case-control study*. Twin Res Hum Genet, 2011. **14**(1): p. 88-93. doi: 10.1375/twin.14.1.88.
11. *Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twin and triplet infants in NSW and the ACT, Australia (1994-2005)*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010. **95**(1): p. F20-4. doi: 10.1136/adc.2009.157701. Epub 2009 Aug 10.
12. *Hormonal regulation of pulmonary surfactant*. Endocr Rev, 1989. **10**(2): p. 165-81.
13. *Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor*. Endocr Rev, 1987. **8**(2): p. 185-234.
14. *Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant*. Pediatr Pulmonol, 2001. **32**(1): p. 76-91.
15. *Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(1): p. 254-62.
16. *The public health aspects of cytology in cancer detection*. J Med Soc N J, 1953. **50**(1): p. 20-3.
17. Liggins, G.C. and R.N. Howie, *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*. Pediatrics, 1972. **50**(4): p. 515-25.
18. Papageorgiou, A.N., et al., *The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study*. Pediatrics, 1979. **63**(1): p. 73-9.
19. Taeusch, H.W., Jr., et al., *Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment*. Pediatrics, 1979. **63**(1): p. 64-72.
20. *Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1981. **141**(3): p. 276-87.

21. Crowley, P.A., *Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(1): p. 322-35.
22. *Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes*. Jama, 1995. **273**(5): p. 413-8.
23. Crowther, C.A., et al., *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes*. Cochrane Database Syst Rev, (6): p. CD003935.
24. NP, F., et al., - *Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(1 Pt 1): p. 114-21.
25. Banks, B.A., et al., *Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates*. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(3): p. 709-17.
26. Norberg, H., et al., *Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference*. Acta Paediatr, 2011. **100**(3): p. 364-9.
27. A, E., et al., - *Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?* Obstet Gynecol, 2003. **102**(2): p. 352-5.
28. S, C., et al., - *Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **131**(2): p. 154-7.
29. Turrentine, M.A., P.D. Wilson, and I.A. Wilkins, *A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies*. Am J Perinatol, 1996. **13**(6): p. 351-4.
30. Murphy, D.J., et al., *Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(2): p. 483-8.
31. Ardila, J., J.C. Le Guennec, and A. Papageorgiou, *Influence of antenatal betamethasone and gender cohabitation on outcome of twin pregnancies 24 to 34 weeks of gestation*. Semin Perinatol, 1994. **18**(1): p. 15-8.
32. Blickstein, I., et al., *Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(2): p. 360-4.
33. Roberts, D. and S. Dalziel, *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004454.
34. Ballabh, P., et al., *Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(1): p. 39-45.
35. Mulder, E.J., J.B. Derks, and G.H. Visser, *Effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behavior in twin pregnancy*. Pediatr Res, 2004. **56**(1): p. 35-9.
36. Derks, J.B., E.J. Mulder, and G.H. Visser, *The effects of maternal betamethasone administration on the fetus*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(1): p. 40-6.
37. Gyamfi, C., et al., *The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(3): p. 219 e1-5.
38. Quist-Therson, E.C., T.L. Myhr, and A. Ohlsson, *Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999. **78**(5): p. 388-92.
39. Spinillo, A., et al., *Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth*. Early Hum Dev, 1995. **42**(1): p. 37-47.

40. Wilms, F.F., et al., *Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(1): p. 49 e1-7.
41. Vermillion, S.T., D.E. Soper, and R.B. Newman, *Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment?* Obstet Gynecol, 2001. **97**(4): p. 491-3.
42. Peaceman, A.M., et al., *The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 2): p. 1165-9.
43. Sehdev, H.M., et al., *The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(4): p. 1409-13.
44. Heljic, S., et al., *[Antenatal corticosteroids in respiratory distress syndrome prevention: efficacy in relation to treatment--delivery interval]*. Med Arh, 2009. **63**(4): p. 200-2.
45. Kuk, J.Y., et al., *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.
46. Choi, S.J., et al., *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**(2): p. 173-9.
47. Battista, L., et al., *A case-control comparison of the effectiveness of betamethasone to prevent neonatal morbidity and mortality in preterm twin and singleton pregnancies*. Am J Perinatol, 2008. **25**(7): p. 449-53.
48. Blickstein, I., et al., *Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(5): p. 1329-33.
49. Mamelie, N., et al., *[Prenatal health in 2002-2003. Survey of medical practice. Results from the Audipog sentinel network]*. Gynecol Obstet Fertil, 2004. **32 Spec No 1**: p. 4-22.
50. Mamelie, N., F. Munoz, and H. Grandjean, *[Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1996. **25**(1): p. 61-70.
51. Gates, S. and P. Brocklehurst, *How should randomised trials including multiple pregnancies be analysed?* BJOG, 2004. **111**(3): p. 213-9.
52. Suri, K., et al., *Morbidity and mortality of preterm twins and higher-order multiple births*. J Perinatol, 2001. **21**(5): p. 293-9.
53. McKinlay, C.J., et al., *Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(3): p. 187-94.
54. Garite, T.J., et al., *Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(3): p. 248 e1-9.
55. *A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression*. Stat Med, 1998. **17**(14): p. 1623-34.

10 Annexe 1 : Abréviations utilisées

- CAN : Corticothérapie anténatale
- MMH : Maladie des membranes hyalines
- MAP : menace d'accouchement prématuré
- RPM : Rupture prématurée des membranes
- RCIU : Retard de croissance intra-utérin
- RCF : Rythme cardiaque fœtal
- SA : Semaines D'aménorrhée

CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS LES GROSSESSES GEMELLAIRES : Cohorte EPIPAGE 2

RESUME EN FRANÇAIS :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la CAN sur les complications néonatales de la prématurité dans le cadre des grossesses gémellaires avec un focus sur le délai entre l'administration de la CAN et l'accouchement et une comparaison par rapport aux singletons. 1079 jumeaux nés entre 24 et 34 SA ont été sélectionnés à partir de l'étude EPIPAGE2. Le statut de CAN a été défini comme : une cure avec délai ≤ 7 jours, une cure avec délai > 7 jours, plus d'une cure ou aucune CAN. Les complications néonatales étudiées sont : maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie sévère, leucomalacie périventriculaire ou hémorragie intra-ventriculaire stade III-IV, mortalité hospitalière et critère composite de sévérité.

Chez les jumeaux, une cure avec délai ≤ 7 jours est significativement associée à une réduction du risque de toutes les complications étudiées par rapport à l'absence totale de CAN alors qu'une cure avec un délai > 7 jours réduit significativement uniquement la fréquence du critère composite. Une cure avec un délai ≤ 7 jours semble avoir une efficacité similaire entre les jumeaux et les singletons. Aucun sur-risque neurologique n'est retrouvé chez les jumeaux lors de l'administration de plus d'une cure par rapport à une cure.

TITRE EN ANGLAIS: Impact of antenatal corticosteroid therapy and administration-to-delivery time interval in preterm twins: The EPIPAGE2 cohort study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : corticothérapie anténatale, prématurité, gémellaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Catherine ARNAUD