

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR, B, BENZERDJEB – TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي  
و البحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

**THEME :**

**EVALUATION DES CAUSES D'ECHEC DE LA  
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS LA  
PREVENTION DE MALADIE DES MEMBRANES HYALINES  
A L'EHS MERE & ENFANT DE TLEMÇEN**

*Présenté par :*

GHALEM MOHAMMED EL HADI

HAFA BENMANSOUR

*Encadreur :*

Dr. Boghari Ch

Pr. Smahi MC

**Année Universitaire : 2017-2018**

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID  
FACULTE DE MEDECINE  
DR , B , BENZERDJEB -- TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
و البحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د . ب . بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

**THEME :**

**EVALUATION DES CAUSES D'ECHEC DE LA  
CORTICOTHERAPIE ANTENATALE DANS LA  
PREVENTION DE MALADIE DES MEMBRANES HYALINES  
A L'EHS MERE & ENFANT DE TLEMCEM**

*Présenté par :*

GHALEM MOHAMMED EL HADI

HAFA BENMANSOUR

*Encadreur :*

Dr. Boghari Ch

Pr. Smahi MC

**Année Universitaire : 2017-2018**

# **REMERCIEMENTS**

**A notre Docteur et rapporteur de mémoire: DR**

**BOUGHARI et à notre Professeur SMAHI chef de**

**service de la pédiatrie C , EHS Tlemcen**

C'est avec un grand plaisir que nous nous sommes adressées à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, Vous êtes une personne de science rigoureuse et pointilleuse respectée de tous, et une fierté pour notre faculté.

Nous sommes très touchées par votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités.

Vos enseignements et conseils nous ont guidés tout au long de ce travail.

Nous sommes très fières d'avoir appris auprès de vous et nous espérons avoir été à la hauteur de votre attente.

Votre respect pour votre travail nous servira d'exemple.

Veillez trouver ici, docteur et cher Professeur, l'expression de notre profonde gratitude pour votre qualité pédagogique.

**A l'ensemble des assistants et les**  
**résidents du service de la pédiatrie C**

Vous nous avez appris, durant notre passage dans votre service, le respect  
du travail d'équipe et l'abord humain du patient et des

Accompagnants.

La simplicité et la clarté de vos explications  
nous avaient apporté connaissance mais  
également amour pour ce métier.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour  
le meilleur accueil que vous nous avez réservé.

# **DEDICACES**

A nos chers parents

HAFI MOKHFI & NACERA

GHALEM ABDELMALEK & NAIMA

Vous nous avez toujours apporté le meilleur

Vous avez su nous guider et nous conseiller tout au long de notre parcours

Vous avez soutenu chacun de nos choix.

Que ce travail soit le témoin de votre réussite.

A nos chers amis qui nous ont soutenus et accompagnés tout au long de notre cursus.

A nos collègues de la promotion de la septième année de médecine

Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissances et les moments inoubliables  
passés ensemble.

Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.

# **TABLE DES MATIERES :**

## **PARTIE THEORIQUE :**

I	. INTRODUCTION	09
II	. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES	10
	- Le poumon foetal	10
	- Le surfactant pulmonaire	12
	- Régulation hormonale du surfactant	15
	- La maladie des membranes hyalines (MMH)	15
	- Les complications de la prématurité	17
III	. GLUCORTICOÏDES EXOGÈNES	19
	- Généralités	19
	- Pharmacologie	19
	- Passage transplacentaire	20
	- Glucocorticoïdes exogènes et maturation pulmonaire	21
	- Corticothérapie anténatale	23
IV	. CONCLUSION	27
V	. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52

## **PARTIE PRATIQUE :**

I	. Introduction	28
II	. Objectif	28
III	. Matériel et méthode	28
IV	. Résultats	29
V	. Discussion	45
VI	. Conclusion	47
VII	. Annexe	48
VIII	. Résumé	50

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

AP	Artère pulmonaire
CA	Canal artériel
CPAP	Pression positive continue
DRNN	Détresse respiratoire néonatale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVA	Intubation ventilation artificielle
MMH	Maladie des membranes hyalines
Pao <sub>2</sub>	Pression artérielle en oxygène
RPM	Rupture prématurée des membranes
Sao <sub>2</sub>	Saturation artérielle en oxygène
SDR	Syndrome de détresse respiratoire
SNC	Système nerveux central
TDM	Tomodensitométrie



# **Partie théorique :**

## **I. INTRODUCTION :**(Ballard et al., 1992)

La maladie des membranes hyalines (MMH) ou syndrome de détresse respiratoire du prématuré est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité chez le nouveau-né prématuré. Elle est due à un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, synthétisé par les pneumocytes de type II. Son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel, sans qu'il n'y ait de corrélation absolue entre le degré de maturation pulmonaire et l'âge gestationnel. Elle est caractérisée par l'apparition d'une détresse respiratoire dans les premières heures de vie. L'image radiologique est caractéristique (mauvaise ampliation thoracique et syndrome alvéolaire avec microgranite réticulo-nodulaire et bronchogramme aérien). Sa prévention fait appel aux corticoïdes (bétaméthasone et dexaméthasone). La maladie des membranes hyalines (MMH) est un syndrome de détresse respiratoire du prématuré. La MMH est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité chez le nouveau-né prématuré. Ce syndrome est dû à un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, film tensioactif tapissant la paroi des alvéoles et dont la principale fonction est de s'opposer au collapsus alvéolaire.

L'accélération physiologique de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de la gestation est un des effets de l'accroissement de la production de cortisol par le cortex surrénalien. Elle est caractérisée en particulier par l'accumulation intracellulaire d'inclusions lamellaires de surfactant dans le pneumocyte de type II. L'incidence de la maladie des membranes hyalines est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel : supérieure à 60 % pour un terme inférieur à 28 semaines d'aménorrhée, inférieure à 20 % pour un terme compris entre 31 et 35 semaines d'aménorrhée. Il n'y a pourtant pas de corrélation absolue entre le degré de maturation pulmonaire et l'âge gestationnel puisqu'un petit nombre de nouveau-nés à terme peuvent être touchés alors que de grands prématurés sont épargnés. Ce syndrome est caractérisé par l'apparition d'une détresse respiratoire dans les premières heures de vie. L'image radiologique est caractéristique (mauvaise ampliation thoracique et syndrome alvéolaire avec microgranite réticulo-nodulaire et bronchogramme aérien).

En 1969, Liggins publie la première étude évaluant l'effet de l'administration de glucocorticoïdes sur le taux de survie chez les agneaux prématurés nés de brebis traitées. Il coordonne la première étude chez l'Homme. Un certain nombre de spécialités à base de bétaméthasone ou de dexaméthasone ont l'indication AMM dans la « Prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale ».

## **II. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES :(Rogers, 2007)**

### **I. Le poumon fœtal :(Mercier and Vanneuville, 1970)**

Le poumon fonctionnel présente 2 grands ensembles de structures : les voies de conduction constituées par la trachée et les bronches, et les zones d'échange constituées par les bronchioles respiratoires, les canaux et les sacs alvéolaires. L'alvéole est l'unité respiratoire. Elle est constituée de pneumocytes de type I et II responsables de la synthèse et du stockage du surfactant. Le développement pulmonaire débute dès l'apparition des ébauches pulmonaires et se poursuit par la croissance et la mise en place (en 4 phases : pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire) de diverses structures qui assureront les échanges gazeux, et par la différenciation des types cellulaires caractéristiques du poumon fonctionnel.

#### **1. Généralités :(Kimura and Deutsch, 2007)**

La fonction respiratoire nécessite, à la naissance, une efficacité immédiate. Toute anomalie du développement pulmonaire peut avoir des conséquences dramatiques pour l'enfant qui va naître. L'immaturité alvéolaire, qu'elle résulte d'une naissance prématurée spontanée ou secondaire à une pathologie maternelle ou fœtale, est, en effet, à l'origine de la maladie des membranes hyalines (MMH) ou syndrome de détresse respiratoire du prématuré (SDR). La qualité des échanges alvéolaires est liée à une maturation équilibrée des constituants anatomiques, biochimiques et enzymatiques du poumon, au cours de la vie embryonnaire et fœtale. Le développement pulmonaire débute dès l'apparition des ébauches pulmonaires et se poursuit par la croissance et la mise en place de diverses structures qui assureront les échanges gazeux, et par la différenciation des types cellulaires caractéristiques du poumon fonctionnel.

#### **2. Le poumon fonctionnel (Patwa and Shah, 2015)**

##### **2.1. Structure**

Le poumon fonctionnel présente 2 grands ensembles de structures :

\* Les voies de conduction constituées par la trachée et les bronches. Leur épithélium comporte essentiellement 2 types de cellules : les cellules ciliées et les cellules sécrétrices (les cellules de Clara).

\* Les zones d'échange constituées par les bronchioles respiratoires, les canaux et les sacs alvéolaires qui représentent environ 60 % du volume bronchopulmonaire.

## 2.2. L'alvéole

L'alvéole est l'unité respiratoire. Elle est constituée de pneumocytes de type I et II.

\* Les pneumocytes I représentent seulement 8 % de la population cellulaire totale mais ils occupent la plus grande partie de la surface pulmonaire soit 93 %. Au pôle endothélial, ils forment une barrière air-sang et au pôle apical, ils sont recouverts de surfactant pulmonaire.

\* Les pneumocytes II représentent 16 % de la population cellulaire totale du poumon et occupent 7 % de la surface alvéolaire. Ces cellules sont responsables de la synthèse du surfactant. Elles possèdent, à leur pôle apical, de nombreuses microvillosités et, dans leur cytoplasme, des inclusions volumineuses de structure lamellaire, qui représentent la forme de stockage intracellulaire du surfactant.

### 3. Chronologie du développement pulmonaire (Kimura and Deutsch, 2007)

Le bourgeon pulmonaire apparaît vers le 26<sup>ème</sup> jour, sous forme d'un diverticule ventral qui va s'isoler du tube digestif et bifurquer en 2 bourgeons latéraux pour donner les tubes épithéliaux dans la partie caudale de l'embryon. Ces derniers vont, à leur tour, donner naissance à des bourgeons qui sont les premières ébauches des branches lobaires qui vont elles-mêmes bourgeonner et se ramifier.

Le développement se poursuit par 4 phases : pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire.

**3.1. La phase pseudo-glandulaire** : débute dès la 16<sup>ème</sup> semaine et est caractérisée par la ramification dichotomique du réseau trachéo-bronchial primitif. À la fin de ce stade, l'arbre bronchique et le réseau vasculaire sont en place.

**3.2. La phase canaliculaire (16<sup>ème</sup> - 24<sup>ème</sup> semaine)** : se traduit par la différenciation des cellules épithéliales qui commencent à se différencier en pneumocytes de type I et de type II.

**3.3. La phase sacculaire (24<sup>ème</sup> - 36<sup>ème</sup> semaine)** : correspond au début de la maturation fonctionnelle. Les structures capables d'assurer les échanges gazeux se mettent en place. À ce stade, les pneumocytes de type I et II sont morphologiquement proches de ceux du poumon du nouveau-né à terme. Dès la 32<sup>ème</sup> semaine de gestation, le taux de phosphatidylcholine contenue dans le liquide amniotique (qui est représentatif du surfactant pulmonaire) augmente significativement ; ce qui pourrait signifier que les pneumocytes de type II commencent à sécréter les inclusions lamellaires peu avant cette date .

**3.4. La phase alvéolaire** : débute au cours des dernières semaines de la grossesse ou après la naissance. Elle correspond à une phase d'organisation des alvéoles et à un remodelage vasculaire, phénomènes qui se poursuivent pendant les 2 premières années de la vie et permettent une augmentation des surfaces d'échange.

## II. Le surfactant pulmonaire(Fraslon and Bourbon, 1994)

Le surfactant pulmonaire est un complexe multimoléculaire composé de phospholipides (phosphatidylcholine, phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol, sphingomyéline...) et d'apoprotéines surfactants (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D) fabriquées par les pneumocytes de type II. La quantité de surfactant et sa composition sont dépendantes du degré de maturation pulmonaire. Le surfactant pulmonaire évite le collapsus de la membrane alvéolaire grâce au glissement libre des molécules d'acides gras de ses phospholipides les unes sur les autres. Il possède un effet anti-œdémateux en s'opposant à l'exsudation de l'eau et des sels minéraux mais aussi à celui des protéines du lit vasculaire vers la lumière alvéolaire. Il participe également aux mécanismes de défenses bronchoalvéolaires (effets anti-oxydant, bactéricide et antiprolifératif). La synthèse du surfactant dépend de la synergie d'action de plusieurs hormones et facteurs de croissance dont les glucocorticoïdes. Chez l'Homme, il existe une très nette corrélation entre la maturation pulmonaire et la cortisolémie dosée dans le sang du cordon.

### 1. Généralités (King, 1982)

Le surfactant pulmonaire est un mélange de phospholipides et d'apoprotéines surfactants fabriquées par les pneumocytes de type II. Il est stocké et sécrété dès la 21ème semaine d'âge gestationnel. En son absence, les interfaces air-liquide du film hydrique qui tapisse les alvéoles, exercent des forces importantes provoquant le collapsus alvéolaire. La quantité de surfactant et sa composition sont dépendantes du degré de maturation pulmonaire.

Pendant la dernière période de la vie fœtale, le surfactant produit dans l'épithélium alvéolaire est en permanence éliminé dans le liquide amniotique, où il peut être détecté.

### 2. Structure du surfactant(Whitsett et al., 1995)

La structure du surfactant est hétérogène, caractérisée successivement par (11, 17, 46) :

- un corps lamellaire (forme intracellulaire du surfactant), sphères de l'ordre du micron composées de couches de phospholipides superposées.
- une structure myélinique tubulaire (structure symétrique cubique de 50 microns).
- une grande structure myélinique ou convolution.

- des vésicules unies ou pauci lamellaires de petite taille.

### **3. Composition du surfactant et rôle des constituants**(Garmany et al., 2006)

Le surfactant est un complexe multimoléculaire composé de :

- lipides :

. Phospholipides : 85 %,

. Lipides neutres (essentiellement le cholestérol) : 5 %,

- protéines : 10 %

. Protéines sériques non spécifiques : 8 %,

. Protéines non sériques spécifiques (apoprotéines) : 2 %.

### **4. Métabolisme du surfactant**(Whitsett et al., 2015)

#### **4.1. Biosynthèse**

Le surfactant est synthétisé par les pneumocytes de type II.

Les inclusions lamellaires constituent la forme de stockage intracellulaire du surfactant mais ne sont pas le site de biosynthèse des phospholipides car elles sont dépourvues de certaines enzymes nécessaires.

Les phospholipides sont en fait synthétisés dans le réticulum endoplasmique et transportés par des protéines spécifiques vers les précurseurs des inclusions lamellaires. La synthèse des phospholipides commence par celle de l'acide phosphatidique, lipide précurseur.

Dans le poumon, la phosphatidylcholine provient, majoritairement de la voie de synthèse dite de novo, qui consiste en l'incorporation de la choline de la CDP-choline dans un diacylglycérol issu de l'hydrolyse de l'acide phosphatidique. Il semble que l'enzyme limitante de la voie de la biosynthèse de novo dans le poumon, soit la choline phosphate cytidyltransférase (CPCT) qui permet la synthèse de CDP choline à partir de la choline phosphate et de CTP.

#### **4.2. Evolution de la composition en phospholipides et de leur biosynthèse**

La production de surfactant augmente jusqu'à la fin de la grossesse. En même temps, la composition en phospholipides change substantiellement.

Le liquide pulmonaire contribuant au liquide amniotique, la mesure du ratio PC/S dans le liquide amniotique humain obtenu par amniocentèse a été utilisée pour prédire le degré de maturation pulmonaire fœtale.

Une augmentation des activités enzymatiques impliquées dans la biosynthèse de la phosphatidylcholine dans le poumon fœtal a été mise en évidence. L'augmentation la plus marquée est celle de la choline phosphate cytidyltransférase à la fin de la gestation ou immédiatement après la naissance.

### **4.3. Sécrétion**

La sécrétion du surfactant est un processus de sécrétion externe par exocytose de vésicules intracytoplasmiques.

La membrane limitant l'inclusion lamellaire vient s'accoler à la membrane plasmique et fusionne avec elle, puis le contenu de l'inclusion est libéré dans la lumière alvéolaire.

## **5. Rôles du surfactant pulmonaire (Garmany et al., 2006)**

### **5.1. Généralités**

Le surfactant pulmonaire permet d'éviter le collapsus de la membrane alvéolaire grâce au glissement libre des molécules d'acides gras de ses phospholipides les unes sur les autres. Il possède un effet anti-œdémateux en s'opposant à l'exsudation de l'eau et des sels minéraux mais aussi à celui des protéines du lit vasculaire vers la lumière alvéolaire. Il participe également aux mécanismes de défenses broncho-alvéolaires (effets antioxydant, bactéricide et antiprolifératif).

### **5.2. Surfactant et effet tensio-actif**

Le surfactant joue un rôle très important dans la dynamique ventilatoire.

Les protéines spécifiques du surfactant SP-A, SP-B et SP-C, ainsi que la présence de molécules amphiphiles à l'interface, le plus souvent sous la forme d'une couche mono moléculaire lui confèrent ses propriétés tensioactives.

Ces propriétés expliquent :

- l'effet anti collapsus alvéolaire,
- l'effet de stabilisation alvéolaire,
- l'amélioration de la compliance pulmonaire.

\* Au cours de l'expiration, le surfactant diminue la tension inter faciale entre l'air et l'eau. Les molécules superficielles du surfactant sont comprimées et forment des structures multi lamellaires constituées de couches superposées.

\* Au cours de l'inspiration, le surfactant augmente la tension inter faciale. Les molécules superficielles se réétalent et libèrent des molécules tensioactives. La perte de matériau superficiel, inévitable lors des cycles compression/expansion successifs doit en

permanence être compensés par l'arrivée de nouvelles molécules de surface. Ceci est favorisé par la présence des apoprotéines B et C.

### **III. Régulation hormonale du surfactant**(Rooney, 2001)

La maturation du pneumocyte de type II dépend d'un contrôle multifactoriel, et notamment hormonal, de caractère modulateur. La synthèse du surfactant dépend de la synergie d'action de plusieurs hormones et facteurs de croissance. Les glucocorticoïdes, l'estradiol, la prolactine, les hormones thyroïdiennes notamment facilitent sa libération alors que d'autres hormones (insuline, androgènes...) peuvent limiter sa production. Les glucocorticoïdes stimulent la synthèse d'un peptide : le fibroblaste pneumocyte factor (FPF), médiateur indispensable à l'action des glucocorticoïdes.

Chez l'Homme, il existe une très nette corrélation entre la maturation pulmonaire et la cortisolémie dosée dans le sang du cordon.

L'accélération physiologique de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de la gestation, illustrée par l'accumulation intracellulaire d'inclusions lamellaires (forme de stockage du surfactant dans le pneumocyte de type II) est un des effets, parmi de nombreux exemples, de l'accroissement de la production de cortisol par le cortex surrénalien à une période où le poids de la glande rapporté au poids de l'organisme est 10 à 20 fois plus important que chez l'adulte.

### **IV. La maladie des membranes hyalines**

#### **1. Généralités**(Northway et al., 1967b)

La maladie des membranes hyalines (MMH), syndrome de détresse respiratoire du prématuré (SDR), est due à un défaut de synthèse du surfactant dont le rôle est d'éviter aux alvéoles de se collaber.

Les membranes peuvent se résorber et la guérison survient vers le 4ème ou le 5ème jour. Mais la MMH ou les complications respiratoires peuvent provoquer la mort en 2 à 3 jours par anoxie et acidose.

#### **2. Épidémiologie**(Wang et al., 2015)

\* La MMH est une pathologie de l'enfant prématuré et plus particulièrement du grand prématuré. Son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. À âge gestationnel identique, elle se voit plus volontiers si la mère présente un diabète gestationnel.

\* Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) a longtemps été considéré comme un facteur protecteur de la MMH car il stimule la sécrétion de cortisol. En fait, il apparaît aujourd'hui comme un facteur aggravant, augmentant la probabilité de survenue d'une

MMH.

\*La rupture prématurée des membranes (RPM) a été considérée comme un élément protecteur car elle stimulerait la production fœtale de glucocorticoïdes, induisant ainsi la production de surfactant dans le poumon. Cette théorie a été remise en question (18) : il a au contraire été observé une augmentation significative de l'incidence de la MMH chez les enfants de mère ayant présenté une RPM par rapport à ceux de mères sans RPM (69 % versus 60,3 % ;  $p = 0,01$ ).

La prolongation de la durée de la RPM sans accouchement est associée à un risque accru de MMH ainsi que de chorioamniotite. La RPM n'est donc pas un facteur protecteur, mais plutôt un facteur de risque supplémentaire de la survenue de la MMH. En l'absence de signes infectieux, la corticothérapie anténatale est donc indiquée en cas de RPM.

### **3. Étiologie**(Northway et al., 1967b)

La maladie des membranes hyalines est due à un défaut de synthèse du surfactant pulmonaire.

Le surfactant pulmonaire n'exerce son action physique antiadhésive et anti-œdémateuse - qu'à la naissance.

Après la première inspiration, il s'étale sur la membrane alvéolaire ce qui évite son collapsus - grâce aux glissements libres des molécules d'acides gras des phospholipides qui le composent les unes sur les autres - et stabilise l'alvéole pendant la phase expiratoire (effet anti atelectatique).

Par ailleurs, le surfactant s'oppose à l'exsudation de l'eau et des solutés, ainsi qu'à celles des protéines du lit vasculaire vers la lumière alvéolaire (effet antioœdémateux).

En cas de déficit en surfactant, il se développe au bout de quelques mouvements respiratoires une dilatation des bronchioles avec nécrose épithéliale, desquamation des cellules et fuite des protéines plasmatiques.

Le déficit en surfactant chez le prématuré, joue un rôle déterminant dans la perméabilité aux protéines plasmatiques dont la fuite est précisément la cause de la "formation" des membranes hyalines.

Des membranes hyalines se forment alors dans les canaux alvéolaires et dans les bronchioles. Elles sont principalement constituées de débris cellulaires provenant de l'épithélium nécrosé, mêlé à de la fibrine et à des agrégats lamellaires provenant de matériel surfactant.

### **4. Symptomatologie**(Sly and Drew, 1984)

Les signes cliniques de détresse respiratoire surviennent dès la naissance et s'aggravent rapidement.



L'insuffisance respiratoire va progressivement augmenter. Le défaut de surfactant rend la compliance pulmonaire très faible et augmente le travail inspiratoire. Comme les côtes de l'enfant prématuré sont cartilagineuses, elles se déforment facilement. Ainsi, l'effort inspiratoire est si intense qu'il déforme le thorax (tirage sous-sternal).

L'insuffisance respiratoire aiguë va nécessiter une oxygénothérapie et souvent une ventilation assistée afin de rétablir des échanges gazeux alvéolaires satisfaisants.

Les signes cliniques constants sont les suivants : une cyanose sous air, une tachypnée, des apnées et des bradycardies pouvant être observées chez des enfants prématurés de très faible poids de naissance en raison de la fatigue musculaire et de l'hypercapnie, une expiration accompagnée d'un geignement par prolongation de la phase expiratoire, une distension du thorax, un battement des ailes du nez.

Les signes radiologiques associent des opacités alvéolaires, une diminution de la transparence pulmonaire et une faible expansion thoracique.

## **5. Diagnostic de la MMH(Northway et al., 1967b)**

La MMH peut être suspectée devant l'apparition d'une détresse respiratoire en fonction de l'âge gestationnel.

Le taux de phospholipides décelables dans le liquide amniotique a longtemps permis d'apprécier le degré de la maturité pulmonaire et de prévoir l'existence d'une MMH. Aujourd'hui, la mesure du ratio lécithine/sphingomyéline (L/S) permet de suivre l'évolution de la maturation pulmonaire. Il est pratiqué pour évaluer le risque de MMH en cas de terrains pathologiques précis comme le diabète maternel car un traitement par corticoïdes n'est pas anodin chez la femme enceinte.

L'aspect radiologique et l'évolution permettent en général d'affirmer le diagnostic.

## **V. Les complications de la prématurité(Ward and Beachy, 2003)**

### **1. Généralités**

La prématurité peut s'accompagner de complications liées à l'immaturité d'autres organes que les poumons.

Les complications respiratoires engagent le pronostic vital.

La MMH comporte des risques de complications :

- immédiates : épanchements gazeux (pneumothorax, pneumo médiastin), persistance du canal artériel,

- secondaires : broncho dysplasie pulmonaire dont l'évolution est variable.

Les complications respiratoires de la MMH, se traduisant par des épisodes d'hypoxie et

de troubles hémodynamiques, peuvent entraîner des hémorragies cérébrales péri et intra ventriculaires ou aggraver des hémorragies ventriculaires préexistantes.

Des leuco malacies peuvent coexister avec les hémorragies cérébrales péri- et intra ventriculaires au niveau de zones de nécrose cérébrale.

## **2. Les épanchements gazeux intra thoraciques**

Les épanchements gazeux intra thoraciques sont dus au passage d'air en dehors des espaces aériens normaux par rupture alvéolaire.

L'air peut alors s'accumuler :

- dans le parenchyme pulmonaire (emphysème pulmonaire interstitiel),
- dans le médiastin (pneumo médiastin),
- ou dans la plèvre (pneumothorax).

Chez le prématuré, leur survenue accroît la gravité de la MMH.

## **3. La broncho dysplasie pulmonaire**

La broncho dysplasie pulmonaire se manifeste par une insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie au-delà de 28 jours. Elle est caractérisée par une inflammation alvéolaire due à un exsudat qui lèse et décolle l'épithélium alvéolaire. Elle peut survenir chez de grands prématurés au décours d'une MMH. Elle ne complique pas exclusivement les MMH, mais est également observée lors de détresses respiratoires transitoires néonatales et de ventilations mécaniques pour apnées.

En effet, elle peut être favorisée par le barotraumatisme dû à la ventilation mécanique sous forte pression et à la toxicité de l'oxygénothérapie.

## **4. Les hémorragies périés et intraventriculaires**

Les prématurés atteints de MMH ont un risque majoré d'hémorragie cérébrale.

Les hémorragies péri et intraventriculaires sont souvent asymptomatiques. Elles sont favorisées par de brusques variations de l'homéostasie et des troubles de l'hémostase sur un système circulatoire fragile.

Le diagnostic est confirmé au cours de suivi régulier par échographie transfontanelle.

L'importance de l'hémorragie est évaluée en 4 stades de gravité (le stade I étant le moins sévère).

## 5. Les leuco malacies

Les leuco malacies sont visualisées à l'échographie transfontanellaire sous l'aspect de zones hyperéchogènes qui révèlent des lésions ischémiques de la substance blanche ou des zones cavitaires plus tardives correspondant au stade de nécrose et de cavitation.

## 6. L'entérocolite ulcéronécrosante

L'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) est une complication plus tardive due à l'immaturation de l'appareil digestif et immunitaire, d'origines vasculaires et infectieuses. La radiologie de l'abdomen sans préparation montre une dilatation des anses intestinales.

### III. GLUCORTICOÏDES EXOGÈNES(Niemarkt et al., 2014)

#### I. Généralités(Swartz and Dluhy, 1978)

Le traitement par les glucocorticoïdes exogènes se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire.

Il améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal (relation pression/volume) et les propriétés tensioactives du surfactant en favorisant l'incorporation de précurseurs dans les composants essentiels du surfactant comme la DPPC et le phosphatidylglycérol.

Il induit surtout une augmentation de l'activité de nombreuses enzymes, notamment celle de la cytidylphosphocholine transférase (CPCT), enzyme clef du métabolisme phospholipidique. Cet effet est la conséquence de l'augmentation de la quantité d'ARNm transcrit du gène de la CPCT et d'une élévation de la concentration intracellulaire des acides gras précurseurs, élévation induite par l'activation transcriptionnelle du gène de l'acide gras synthase.

Cette propriété des glucocorticoïdes est utilisée en pratique pour accélérer la maturation fonctionnelle du poumon et réduire la fréquence et la gravité de la MMH en cas d'accouchement prématuré spontané ou d'indication médicale.

#### II. Pharmacologie(Demoly and Chung, 1998)

#### **Présentation des différents corticoïdes utilisés**

##### 2.1. Corticoïdes utilisés

Les différents corticoïdes qui ont été utilisés dans la prévention de la MMH dans les études comparées sont :

- le cortisol (hydroxy cortisone ou hydrocortisone),

- la prednisone et prednisolone (métabolite actif de la prednisone, elle-même inactive),
- la dexaméthasone et la bétaméthasone : les dérivés fluorés de la méthylprednisolone.

### 2.1. Profil des corticoïdes utilisés

L'efficacité des différents glucocorticoïdes utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire, en cas de menace d'accouchement prématuré, est dépendante de multiples facteurs :

- activité relative intrinsèque de chaque molécule,
- qualité du transfert transplacentaire,
- résistance à l'inactivation placentaire ou foétale,
- concentration intracellulaire et capacité de liaison (affinité) aux récepteurs.

Ces corticoïdes passent la barrière placentaire de façon variable et le métabolisme placentaire sous l'action de l' $11\text{-}\beta$ -hydroxylase est plus ou moins important selon les corticoïdes.

### **III. Passage transplacentaire**(Demoly and Chung, 1998)

Seules les molécules non liées aux protéines traversent le placenta et interagissent avec les récepteurs.

Plusieurs facteurs modulent le transfert placentaire des médicaments :

- l'épaisseur des membranes de l'amnios qui diminue au cours de la grossesse,
- le débit sanguin placentaire,
- la liaison aux protéines plasmatiques,
- le pH plasmatique qui détermine le degré d'ionisation des médicaments,
- le métabolisme placentaire des médicaments :

. Les  $11\text{-}\beta$  hydroxy stéroïdes sont transformés en  $11\text{-}$  céstéroïdes inactifs dans des proportions variables selon les molécules, ainsi, in vitro, le cortisol, la prednisolone, la bétaméthasone et la dexaméthasone sont inactivés respectivement à 67 %, 51%, 7 % et 2 %.

. L'enzyme responsable est une enzyme placentaire : la  $11\text{-}\beta$  hydroxystéroïde deshydrogénase.

La prednisone et la prednisolone, qui passent peu la barrière placentaire et qui sont fortement inactivées par l'enzyme placentaire, seront réservées au traitement d'une pathologie maternelle (lupus érythémateux disséminé, maladies inflammatoires digestives, transplantation d'organes, asthme).

Au contraire, la dexaméthasone et la bétaméthasone traversent très bien la barrière placentaire et sont faiblement inactivées par la 11  $\beta$  hydroxystéroïde deshydrogénase. C'est pourquoi elles ont été étudiées dans les traitements des pathologies fœtales. Un certain nombre de spécialités a obtenu l'AMM dans la prévention de la maladie des membranes hyalines.

#### **IV. Glucocorticoïdes exogènes et maturation pulmonaire fœtale**(Block et al., 1977a)

##### **4.1. Généralités**

Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire à différents niveaux :

- sur différentes enzymes du métabolisme phospholipidique,
- sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant pulmonaire (SP-A, SP-D, SP-B et SP-C).

Plusieurs études ont démontré l'effet accélérateur des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire globale dans de nombreuses espèces, notamment l'agneau, le lapin, le rat et les primates.

Le traitement hormonal améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal (pression/volume) et les propriétés tensioactives du surfactant. Il favorise l'incorporation des précurseurs marqués dans les composants essentiels du surfactant et en particulier la DPPC et le phosphatidylglycérol. Il induit surtout une augmentation de l'activité de nombreuses enzymes, notamment celle de la cytidylphosphocholine transférase CPCT, enzyme-clef du métabolisme phospholipidique.

##### **4.2. Mode d'action des glucocorticoïdes endogènes**

L'effet des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire est modulateur et non inducteur : un explant pulmonaire de fœtus humain placé dans un milieu de culture sans hormone poursuit sa différenciation et synthétise les différents composants du surfactant dans des temps équivalents voire plus précocement que le même parenchyme in vivo. Il a longtemps été admis que la maturation pulmonaire était accélérée dans les situations où la production surrénalienne endogène de cortisol est stimulée, comme dans le cas du retard de croissance intra-utérin secondaire à une insuffisance placentaire.

Des études rétrospectives suggèrent cependant qu'à âge gestationnel égal, l'existence d'un retard de croissance intra-utérin est non seulement un facteur de risque de mortalité périnatale mais augmente la probabilité de survenue d'une

MMH.

### **4.3. Action des glucocorticoïdes sur les cellules-cibles :**

Le mode d'action des glucocorticoïdes dans le poumon fœtal obéit aux règles générales des interactions hormones stéroïdiennes-récepteur cytosolique.

Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes et peuvent donc traverser la membrane plasmique. Ils diffusent alors dans la cellule avant de se lier avec une haute affinité à leurs récepteurs cytoplasmiques complexés avec des protéines particulières que sont les heatshockproteins (hsp) et à une immunophylline P59. Les hsp augmentent l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes, protègent et augmentent la stabilité de ceux-ci. Une fois les glucocorticoïdes fixés à leurs récepteurs, ils perdent leur hsp et P59 et se dimérisent entre eux.

L'homodimère formé migre dans le noyau, se fixe sur la séquence cis appelée séquence GRE (Glucocorticoidreceptor Responsive Element) qui, selon sa localisation sur le promoteur, aura un rôle d'activateur ou d'inhibiteur.

D'autre part, il existe des facteurs transactivateurs qui, de par leur capacité à réguler la transcription vont moduler l'activité du complexe hormone-récepteur.

L'activation transcriptionnelle est détectable 1 heure après l'induction hormonale.

La concentration cytoplasmique maximale des transcrits du gène cible est obtenue après environ 48 heures. La réversibilité de l'induction consiste en la dissociation du stéroïde de son récepteur lorsque l'hormone est substituée.

### **4.4. Action des glucocorticoïdes exogènes**

En fin de gestation, chez l'animal, les glucocorticoïdes augmentent la vitesse de biosynthèse de phosphatidylcholine et donc la quantité de phosphatidylcholine dans le poumon, ainsi que l'activité de la choline phosphate cytidyltransférase (CPCT).

Il a été montré que l'administration chez la mère de dexaméthasone augmente l'incorporation de la choline dans la phosphatidylcholine d'environ 45 %. Cette augmentation est corrélée avec une diminution du ratio choline-phosphate/CDP-choline indiquant que l'activité de la CPCT est stimulée par l'hormone. En fait, c'est l'activité catalytique plutôt que la quantité de cytidyltransférase qui est augmentée, en association avec la biosynthèse de phosphatidylcholine.

Il a été montré que l'effet stimulant des glucocorticoïdes sur l'activité de la CPCT, dans le poumon de fœtus de rat, était médiée par les récepteurs des glucocorticoïdes.

Selon les auteurs, plusieurs mécanismes d'activation de l'enzyme-clef du métabolisme phospholipidique par les dérivés fluorés ont été proposés, dont 2 principaux :

- l'activation de l'enzyme par sa translocation du cytosol (inactive) au réticulum endoplasmique (active).
- l'activation par les phospholipides et les acides gras.

## V. Corticothérapie anténatale :

### 5.1. **Bénéfices respiratoires**(Liggins and Howie, 1972)

#### 5.1.1. Incidence sur la maladie des membranes hyalines

- Protocole de Liggins

Liggins, en 1972, conduit le premier essai multicentrique visant à démontrer l'efficacité de la corticothérapie anténatale en termes de réduction de l'incidence de la MMH dans un sous-groupe d'enfants nés avant 30 semaines d'aménorrhée (SA). Il a associé 6 mg d'acétate de bétaméthasone (hydrolyse lente permettant une action retard) et 6 mg de phosphate de bétaméthasone (hydrolyse rapide permettant une action rapide, administrés en IM 2 fois à 24 heures d'intervalle. La concentration plasmatique fœtale maximale de bétaméthasone est atteinte entre 1 à 2 heures après l'administration (20 ng/ml dans le sang du cordon), tandis que chez la mère, la concentration plasmatique maximale est atteinte 1 heure après l'administration (100 ng/ml). La demi-vie fœtale est de 12 heures, et l'hormone exogène n'est plus dosable chez le fœtus 40 heures après la deuxième injection. À ces posologies, les concentrations plasmatiques de l'hormone rapportées en équivalent cortisol sont voisines de celles du cortisol dosé chez les prématurés soumis au stress postnatal que constitue la détresse respiratoire d'une MMH.

- D'autres auteurs (1, 10) ont confirmé l'efficacité de cette thérapie préventive. Une méta-analyse réalisée par Crowley (10) a montré une réduction de l'incidence de la MMH de pratiquement 50 % : 13,3 % (237/1780) pour le groupe traité par les corticoïdes versus 22,6 % (402/1780) dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$ . En ne considérant que les enfants nés dans l'intervalle compris entre les 24 heures et 7 jours suivant l'administration des glucocorticoïdes, la même différence significative est retrouvée : 10,2 % (87/855) dans le groupe traité contre 22,8 % (185/812) dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$ .

### 5.1.2. Incidence de la maladie des membranes hyalines chez les grands prématurés

- Une étude du « Collaborative group on antenatal steroid therapy » a montré que l'administration maternelle de dexaméthasone réduit le risque de survenue de MMH chez les enfants prématurés.
- L'étude de Morales chez les grands prématurés (âge gestationnel inférieur à 31 SA) a mis en évidence une différence significative en faveur du groupe traité par dexaméthasone : 32 % (17/53) dans le groupe traité versus 61 % dans le groupe contrôle,  $p = 0,005$ .
- L'étude de Gamsu a montré que l'administration maternelle de bétaméthasone est efficace en termes de réduction de l'incidence de la maladie des membranes hyalines chez les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 34 SA.  
\* Liggins, en 1972, avait retrouvé des résultats identiques : 28 % parmi les enfants traités versus 58 % chez les enfants non traités,  $p = 0,035$ .
- La méta-analyse de Crowley, présente des résultats similaires : 32 % (67/212) pour le groupe traité versus 52 % pour le groupe contrôle,  $p < 0,001$ ).
- Dans l'étude de Garite, l'incidence de la MMH est diminuée mais la réduction n'est pas significative : 64 % versus 70 %. Ces résultats sont peut-être dus au faible effectif.
- Dans l'étude de Horbar chez les très grands prématurés (âge gestationnel moyen : 28,5 SA et poids de naissance moyen : 1065 g), une diminution significative de l'incidence de la MMH a été mise en évidence, que la cure de corticoïdes soit complète ou partielle : 63,8 % pour le groupe traité versus 72,3 % pour le groupe contrôle,  $p = 0,001$ .
- Dans l'étude de Wright chez les très grands prématurés (âge gestationnel moyen : 28,1 SA, poids de naissance moyen : 1052 g) une diminution significative de l'incidence de la MMH a été mise en évidence : 57 % pour le groupe traité contre 66 % pour le groupe contrôle,  $p < 0,001$ .

### 5.1.3. Incidence de la maladie des membranes hyalines chez les prématurés de plus de 34 SA

Chez les nouveau-nés de plus de 34 SA, l'incidence de la MMH est très faible et, par conséquent, la différence entre le groupe traité et le groupe contrôle n'est pas significative : 2,5 % versus 4,1 %.

## **5.2. Bénéfices non respiratoires**

- Hémorragies intraventriculaires.
- Entérocolites ulcéronécrosante.



- Persistance du canal artériel.
- Leucomalacies périventriculaires.

### 5.3. Indications de la corticothérapie anténatale (Tchobroutsky, 1996b)

Un certain nombre de spécialités à base de bétaméthasone ou de dexaméthasone ont l'indication AMM dans la : « Prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale » :

- dexaméthasone : SOLUDÉCADRON 4 mg/1 ml sol inj.
- bétaméthasone : CÉLESTÈNE CHRONODOSE® susp inj.

La posologie de CÉLESTÈNE CHRONODOSE® est de 2 ampoules chez la mère au moins 24 heures avant la date présumée de l'accouchement, cette injection étant à renouveler éventuellement. Dans les RCP des autres spécialités ne figurent pas de posologie spécifique à cette indication.

Ces médicaments sont employés, notamment, en cas :

- Menace de prématurité spontanée.
- Isolée.
- Rupture prématurée des membranes (RPM).
- Pathologie maternelle et/ou fœtale + prématurité (iatrogène) médicale.
- Hypertension artérielle (HTA).
- Toxémie, prééclampsie, HELLP syndrome\*.
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère, souffrance fœtale.
- Autres pathologies maternelles.
  - Pathologie pulmonaire fœtale
  - Hernie diaphragmatique

### 5.4. Contre-indications de la corticothérapie anténatale

- Concernant la mère (Contre-indications absolues) :
  - Infection : toute infection maternelle risquant une acutisation liée à l'effet immunosuppresseur de la corticothérapie doit être une contre-indication.

- HELLP syndrome (HemolysisElevatedLiver enzymes and Low Platelets syndrome) : syndrome se traduisant par une augmentation des enzymes hépatiques et une baisse des plaquettes.

- Concernant le fœtus :

La rupture des membranes expose le fœtus à l'infection. La corticothérapie pourrait, par son action immunosuppressive, favoriser la colonisation bactérienne de la cavité ovulaire et donc du fœtus.

## **5.5. Posologie et mode d'administration**

- Posologie

Il existe plusieurs protocoles d'administration des dérivés fluorés dans la prévention de la maladie des membranes hyalines (indication AMM) et des complications de la prématurité, le premier étant celui de Liggins.

Avec la bétaméthasone, existe le protocole suivant : 2 injections intramusculaires de 6 mg d'acétate de bétaméthasone et de 6 mg de phosphate de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle (CÉLESTÈNE CHRONODOSE®).

Avec la dexaméthasone existe le protocole suivant : 4 administrations de 6 mg de dexaméthasone toutes les 12 heures (SOLUDÉCADRON®).

Ces administrations doivent être prescrites avant un terme de 33 SA.

- Nombre de cures

L'effet thérapeutique est fortement dépendant du délai entre le début de la cure (première injection) et l'accouchement.

Lorsque celui-ci est inférieur à 24 heures, la corticothérapie n'a pas d'effet bénéfique.

En fait, cet intervalle, est vraisemblablement variable selon chaque enfant.

L'effet thérapeutique est dépendant de la durée de l'intervalle entre le début de la cure (première injection) et le moment de l'accouchement.

En effet, l'efficacité des corticoïdes nécessite un délai minimal correspondant au délai physiologique (24 heures).

#### **IV. CONCLUSION**(Block et al., 1977b)

Le bénéfice de la corticothérapie anténatale est démontré en ce qui concerne la survenue de la MMH et des hémorragies intraventriculaires. L'incidence de ces pathologies est significativement réduite par la corticothérapie anténatale.

Lorsqu'une pathologie survient malgré cette prévention, sa sévérité est moindre et l'efficacité des surfactants exogènes renforcée.

Les contre-indications maternelles à la corticothérapie anténatale sont les infections sous-jacentes, les diabètes sévères, mal équilibrés ou de contrôle difficile, le traitement par certains tocolytiques.

La bétaméthasone entraîne moins de troubles du rythme cardiaque fœtal.

Une étude récente montre que la bétaméthasone apparaît comme plus efficace que la dexaméthasone en termes de diminution de l'incidence des leucomalacies périventriculaires. Compte tenu de la gravité des leucomalacies périventriculaires, il semblerait préférable d'utiliser la bétaméthasone plutôt que la dexaméthasone.

L'indication de la corticothérapie anténatale dans la rupture prématurée des membranes est discutée, elle ne peut être légitime qu'en l'absence de signes infectieux.

# **Partie Pratique :**

## **I-Introduction :**

La **maladie des membranes hyalines** (MMH) est une des causes principales de détresse respiratoire du nouveau-né. Elle est liée à une immaturité pulmonaire avec défaut en surfactant pulmonaire et affecte préférentiellement le nouveau-né prématuré. Elle est responsable d'un tableau de détresse respiratoire nécessitant une oxygénothérapie et le plus souvent des mesures d'assistance respiratoire.

La corticothérapie anténatale diminue d'une façon considérable les syndromes de détresse respiratoire néonataux. Elle s'accompagne d'une diminution des besoins en oxygène et en surfactant exogène.

## **II-Objectifs :**

- Repérer les patientes à risque d'un accouchement prématuré.
- Évaluer la compliance à l'utilisation de la corticothérapie anténatale
- Repérer ensuite les nouveaux nés ayant une détresse respiratoire.
- Evaluer les éventuels échecs de la corticothérapie anténatale.

## **III-Matériel et méthodes :**

### **A-Type de l'étude :**

- Il s'agit d'une étude prospective réalisée au niveau de l'établissement de l'EHS de Tlemcen mère-enfant sur une période de 03 mois du mois de novembre 2017 au mois de janvier 2018.

### **B- les patients :**

- Nous nous sommes intéressés au cours de notre étude au profil épidémiologique de nos patientes (âge, profession .....) et surtout à l'évaluation des facteurs de risques de l'accouchement prématurée (utérus cicatriciel, HTA, diabète) et à l'éventuelle prise de corticothérapie anténatale.
- **Critères d'inclusion :**
- Notre étude a concerné les patients ayant un risque d'accouchement prématuré sur des grossesses  $\leq 34$  semaines d'aménorrhées hospitalisées au niveau de l'établissement EHS-Tlemcen service Mères-Enfants.
- **Critères d'exclusion :**
- Nous avons exclu les patientes ayant dépassées l'âge gestationnel de 34SA.

## C-Instruments :

- Nous avons dû, pour sa réalisation, établir une fiche sur la quelle ont-été transcrit les différents paramètres nécessaires pour répondre à notre objectif et à l'aide du logiciel l'Excel.

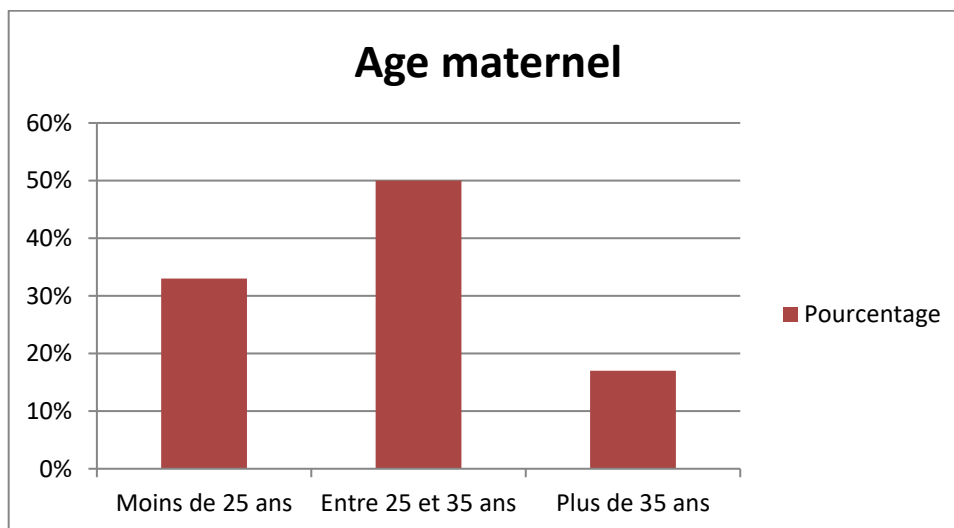
## D-Résultats :

### 1. Profilépidémiologique :

#### A. L'âge :

La moyenne d'âge des mères de notre série était de 28 ans, avec une majorité entre 25 et 35 ans.

	Nombre de patientes	Pourcentage
Moins de 25 ans	8	33%
Entre 25 et 35 ans	12	50%
Plus de 35 ans	4	17%



On a remarqué que dans notre série le risque de survenue d'un accouchement prématuré était beaucoup plus important chez des femmes dans l'âge est situé entre 25 et 35 ans.

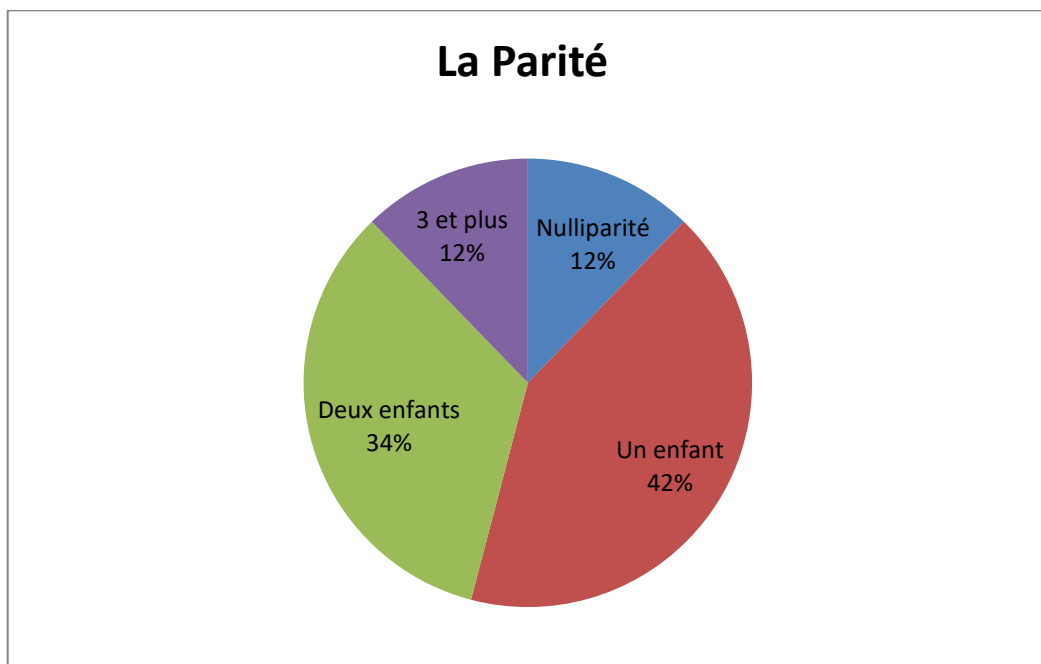
**B. Profession et consanguinité :**

	Oui	Non
Profession	42%	58%
Consanguinité	29%	71%

**C. Parité :**

	Nullipare	Un enfant	Deux enfants	3 et plus
Nombre de patientes	3	10	8	3
Pourcentage	12%	41%	33%	12%

N.B :Nombre de naissance vivante.

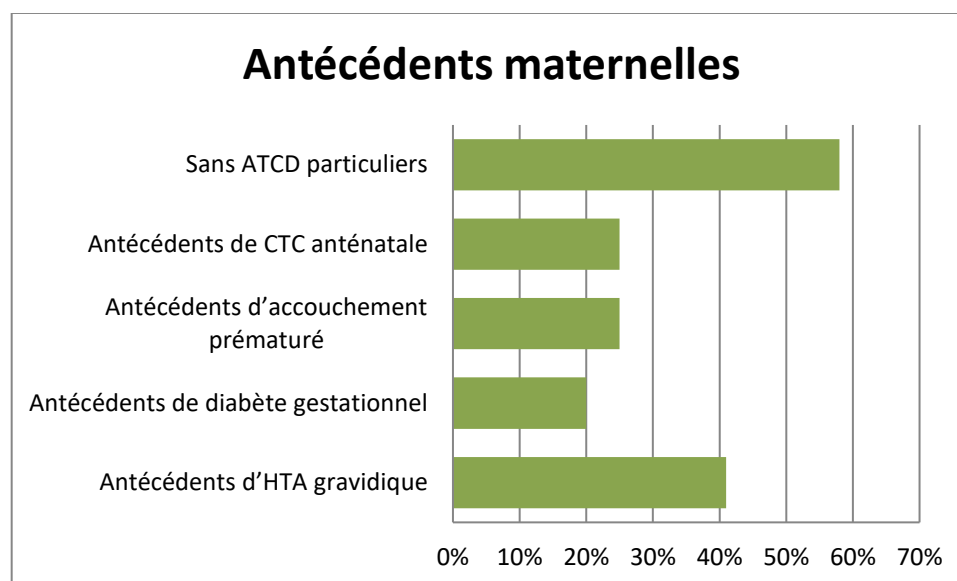


La multiparité constitue le caractère le plus fréquent de la série étudiée avec plus de 88% des patientes multipares.

## 2. Antécédents :

### a. Antécédent maternelle :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Antécédant d'HTA gravidique	10	41%
Antécédents de diabète gestationnel	5	20%
Antécédents d'accouchement prématuré	6	25%
Antécédents de CTC anténatale	6	25%
Sans ATCD particuliers	14	58%

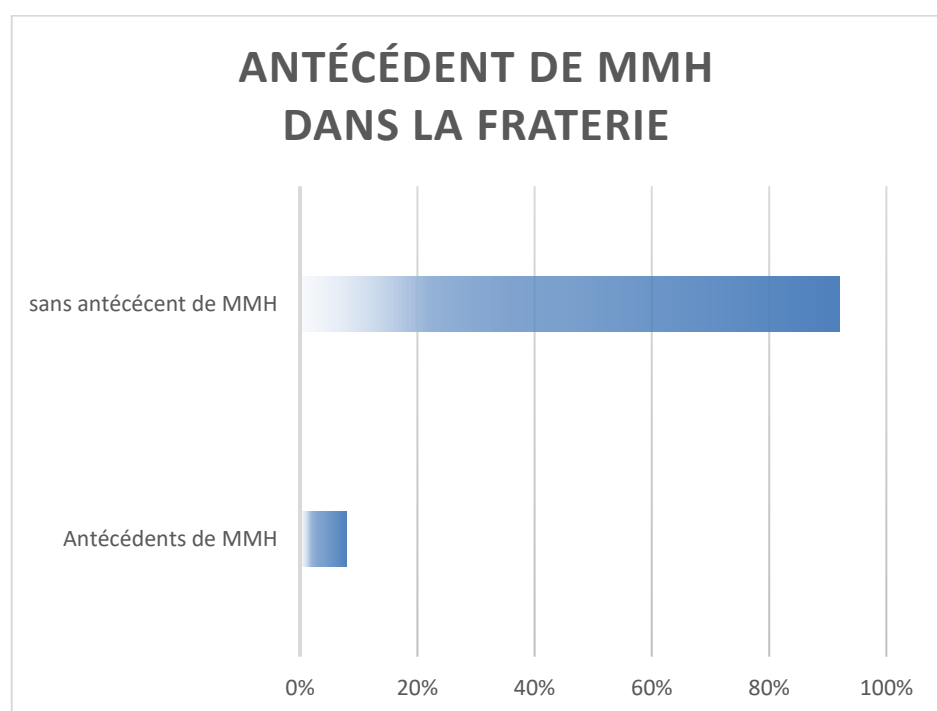


On a trouvé que l'HTA gravidique constitue l'antécédent le plus fréquent chez les patientes de notre série. A noter l'existence d'association de deux pathologies si dessus ou plus dans 1/3 des cas comme pour l'association HTA et diabète retrouvée dans 17% des cas.

### b. Antécédent dans la fratrie :

Antécédent de MMH :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Antécédents de MMH	2	8%
Sans antécédents de MMH	22	92%



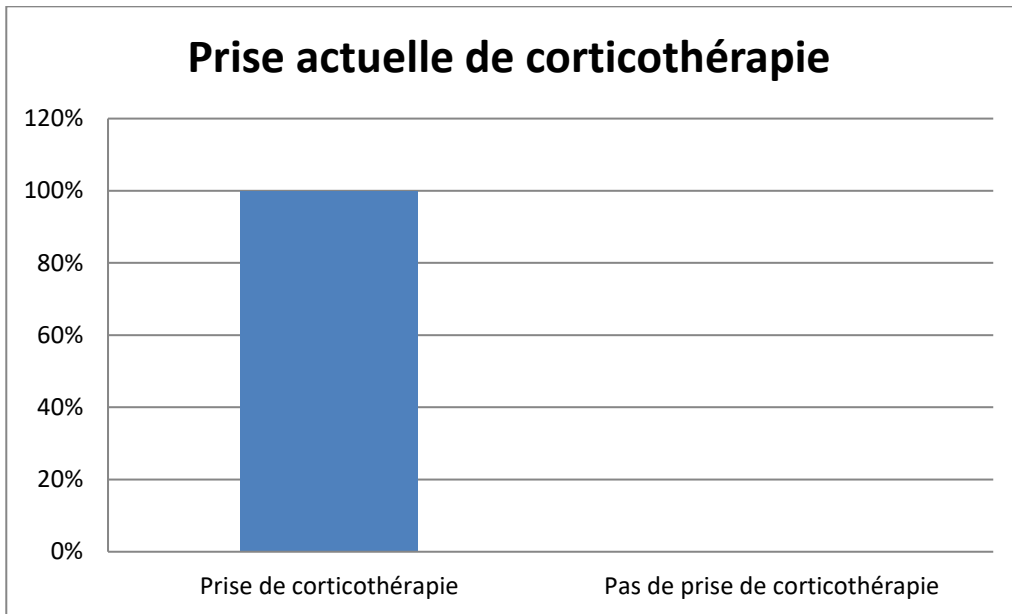
On note dans notre étude que 2 patientes parmi 24 avaient eu aux antécédents un enfant qui a présenté la maladie des membranes hyaline équivalant à 8% des cas.

### 3. Déroulement de la grossesse :

#### A. Prise actuelle de corticothérapie :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Prise de corticothérapie	24	100%
Pas de prise de corticothérapie	0	0%

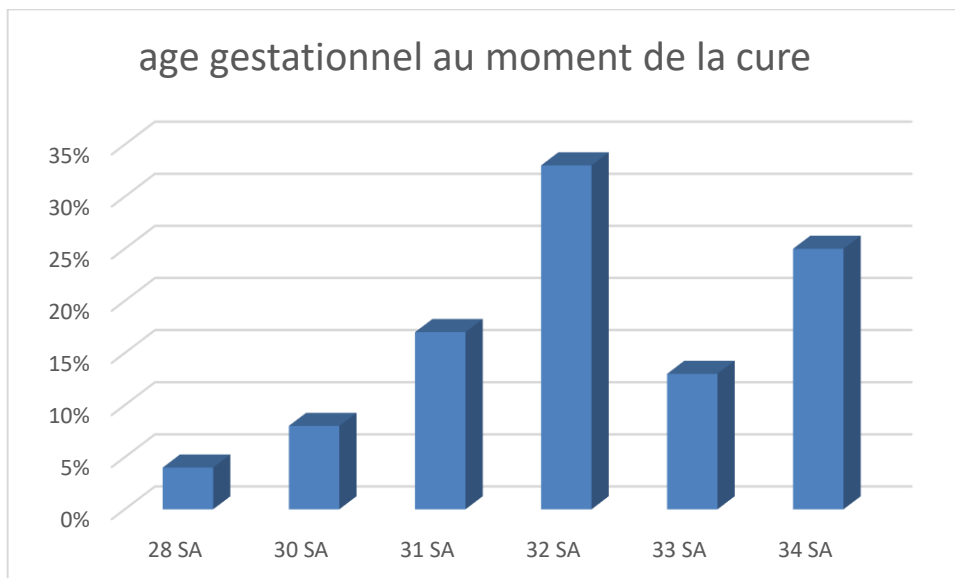




On remarque que la totalité des patientes ayant un risque d'accouchement prématuré ont reçu des doses de corticothérapie en suivant le consensus du service de gynécologie obstétrique de l'EHS de TLEMCEM.

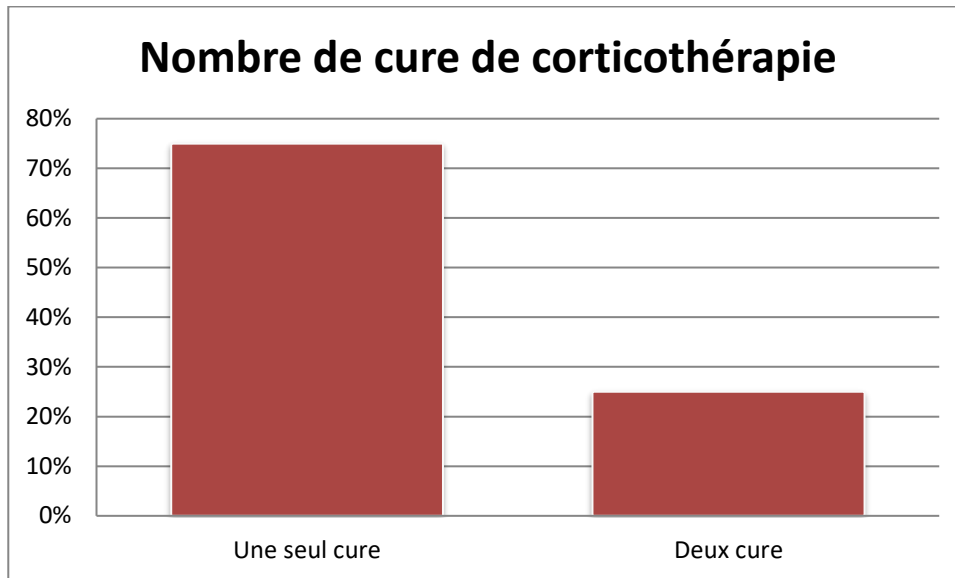
#### B. Age gestationnel a moment de la prise de la cure :

	28 SA	30 SA	31 SA	32 SA	33 SA	34 SA
Nombre	1	2	4	8	3	6
Pourcentage	4%	8%	17%	33%	13%	25%



### C. Nombre de cure de corticothérapie :

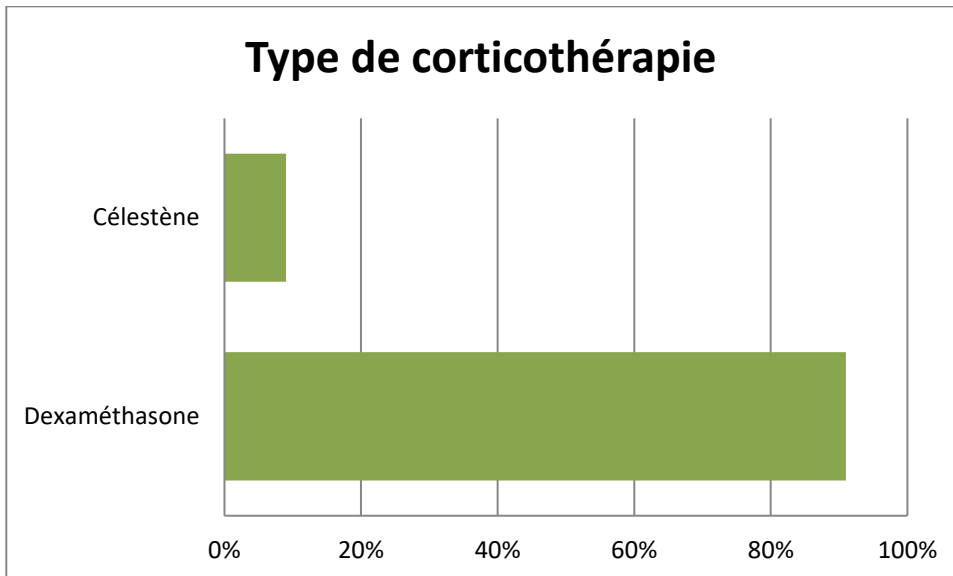
	Nombre de patientes	Pourcentage
Une seule cure	18	75%
Deux cures	6	25%



La plupart des patientes ont bénéficié d'une seule cure de corticothérapie (2inj à 1jour d'intervalle) ; Une minorité ont bénéficiées de deux cures vu la survenu de la menace d'accouchement prématuré tôt dans la grossesse.

### D. Type de corticothérapie :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Dexaméthasone	22	91%
Célestène	2	9%

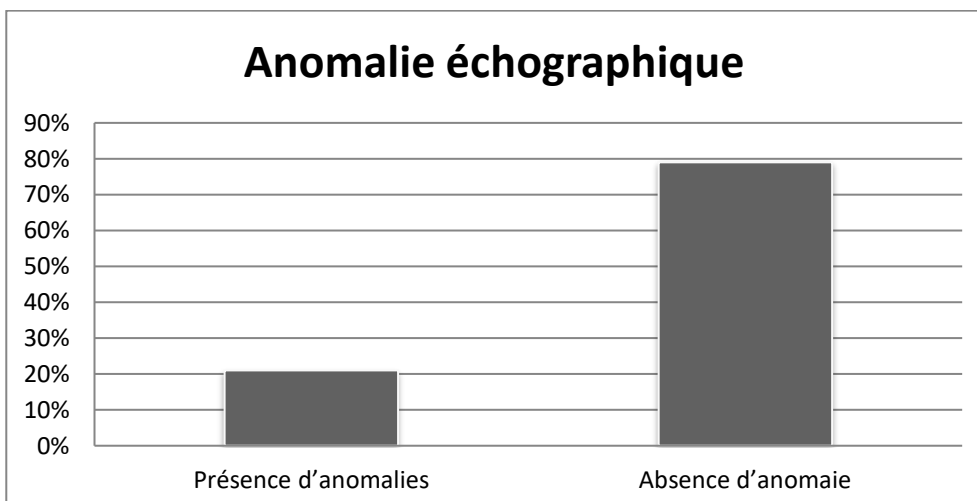


La plupart des patientes ont eu une corticothérapie à base de dexaméthasone vue la non disponibilité du céléstène.

N.B. : le consensus du service consiste à administrer une cure de céléstène chronodose mais vu la rupture de ce dernier nos parturientes étaient sous dexaméthasone pendant la période de notre étude.

#### E. Anomalie échographique :

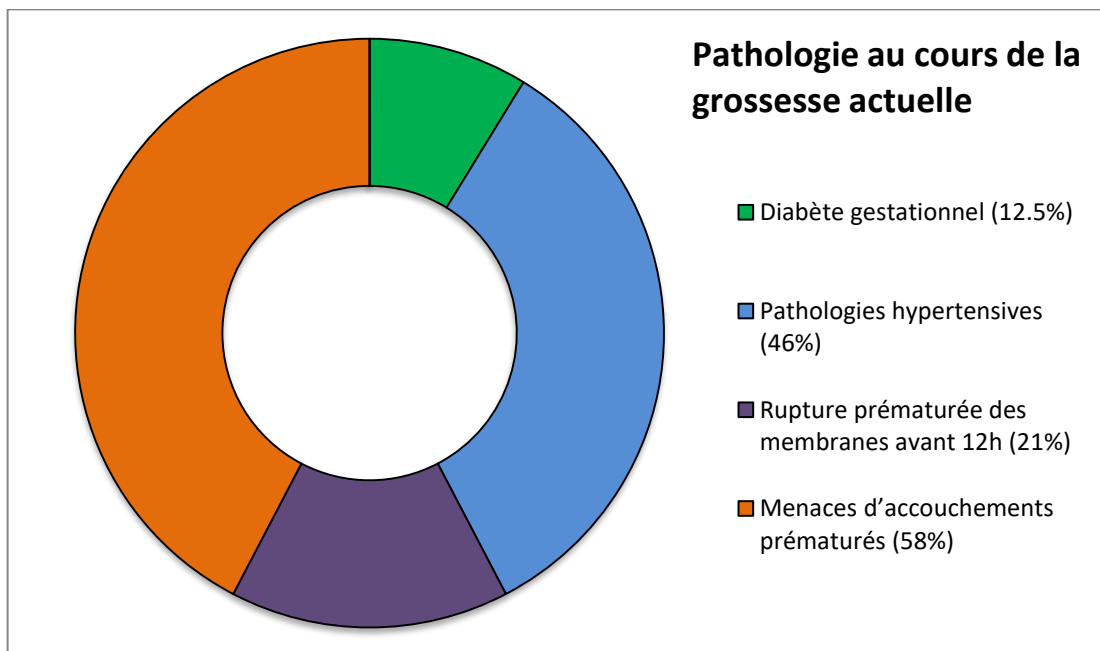
	Nombre de patientes	Pourcentage
Présence d'anomalies	5	21%
Absence d'anomalies	19	79%



On a noté que 79% des patientes n'ont présenté aucune anomalie échographique ; par contre les autres ont présentées des anomalies échographiques tels que les macrosomies au nombre de 2 cas, le RCIU 2 cas, l'oligoamnios 1 seul cas.

#### F. Pathologie au cours de la grossesse actuelle :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Diabète gestationnel	3	12.5%
Pathologies hypertensives	11	46%
Rupture prématurée des membranes avant 12h	5	21%
Menaces d'accouchements prématurés	14	58%



Les pathologies hypertensives sont de loin les pathologies les plus fréquentes d'accouchement prématuré ; ceux ayant eu une menace d'accouchement prématuré ont bénéficié d'un traitement tocolytique.

#### 4. Données post natales :

##### A. Sexe de l'enfant :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Masculin	15	62%
Féminin	9	38%

On note une prédominance masculine dans notre série (sexe ratio 3/2).

##### B. Mode de travail :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Spontané	17	71%
Provoqué	7	29%

Le mode de travail spontané reste le mode le plus fréquent dans les accouchements par voie basse.

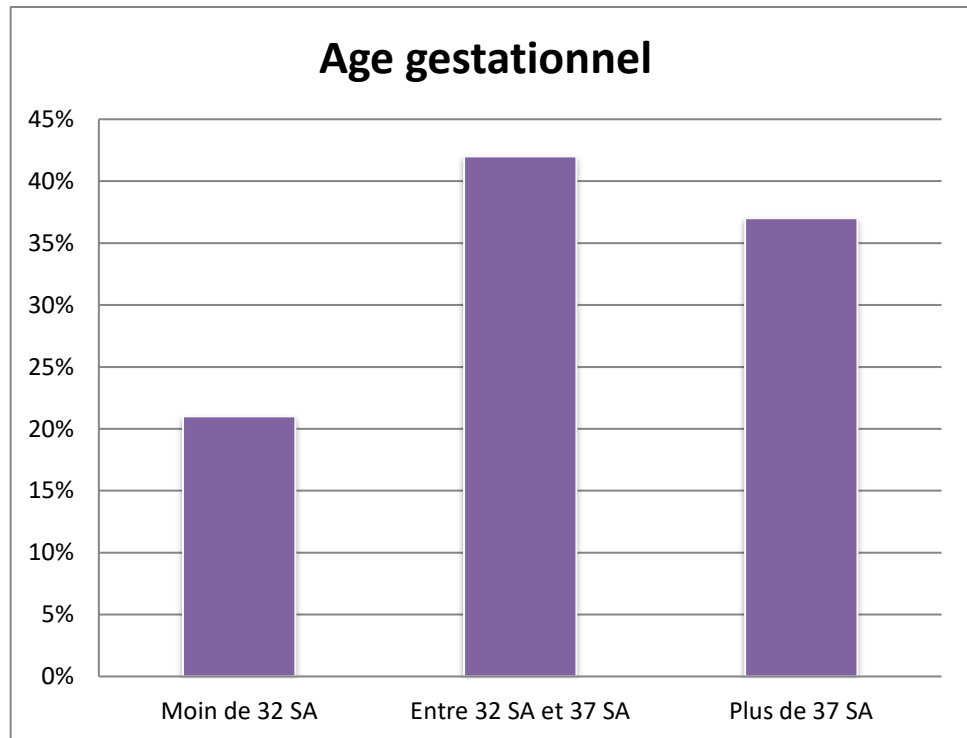
##### C. Mode d'accouchement

	Nombre de patientes	Pourcentage
Voie haute	8	33%
Voie basse	16	67%

L'accouchement par voie basse est le mode d'accouchement le plus fréquent par rapport à la voie haute qui est la voie de choix dans les cas d'urgence ou en cas de contre-indication à la voie basse.

#### D. Age gestationnel :

	Nombre de patientes	Pourcentage
Moins de 32 SA	3	21%
Entre 32 SA et 37 SA	11	42%
Plus de 37 SA	10	37%



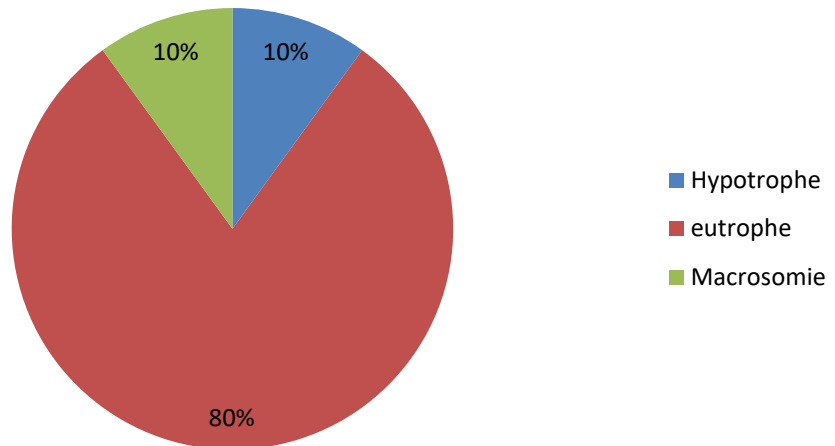
On note que 14 nouveaux nés sont nés prématurés soit 58% des cas dont 13% sont des grands prématurés et 45% sont des prématurés cependant 10 nouveaux nés sont nés à terme soit 42% des cas.

#### E. Petit poids à la naissance :

##### a. Enfant à terme :

	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Hypotrophe <2500	1	10%
Eutrophe 2500-4000	8	80%
Macrosome ≥4000	1	10%
Total	10	100%

### Poids de naissance :Enfant à terme

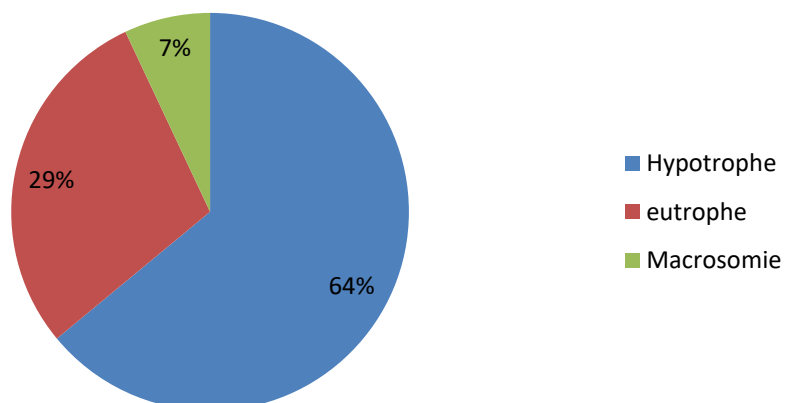


On observe que pour les nouveaux nés qui sont nés à terme 8 nouveaux nés sont eutrophes soit 80% des cas, seulement 1 seul nouveau-né est hypotrophe soit 10 % des cas et 1 cas de macrosomie soit 10%.

#### b. Enfant prématuré :

	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Hypotrophe <2500	9	64%
Eutrophe 2500-4000	4	29%
Macrosome ≥4000	1	7%
Totale	14	100%

### Poids de naissance :Enfant à terme

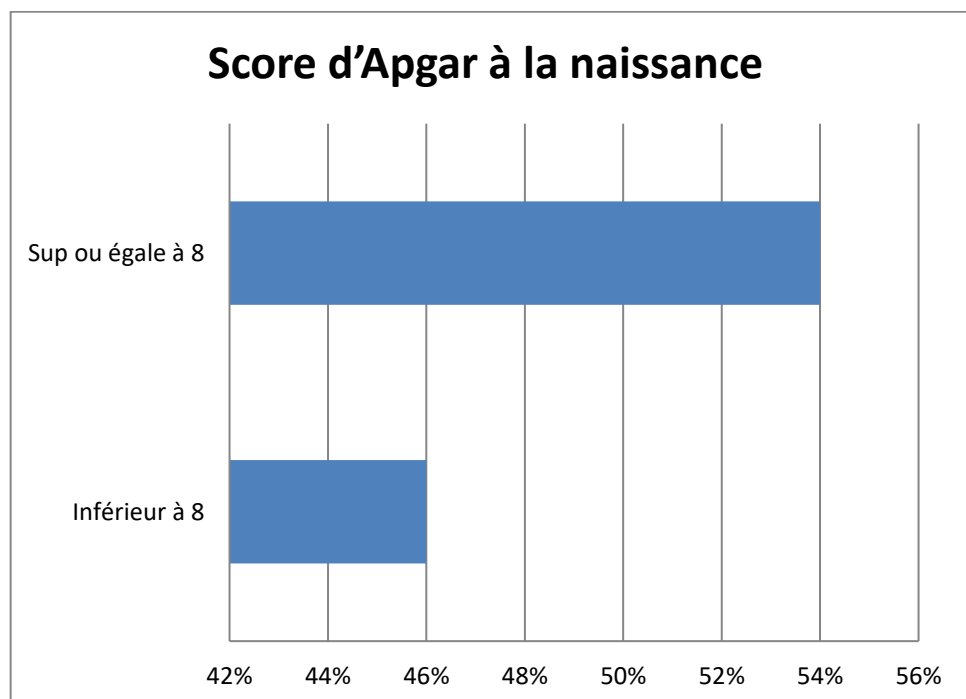


On observe que 9 nouveaux nés sont hypotrophes soit 64% des cas, cependant 5 nouveaux nés sont de poids normal soit 36% des cas parmi les nouveaux nés prématurés.

**Remarque :** L'hypotrophie se définit par un poids inférieur à 2500gr, l'eutrophie par un poids entre supérieure ou égale à 2500gr et inférieure à 4000gr et la macrosomie par un poids supérieur ou égale à 4000gr selon l'OMS (WHO Collaborative study of birth weight surrogates).

#### F. Score d'Apgar à la naissance :

	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Inférieur à 8	11	46%
Sup ou égale à 8	13	54%

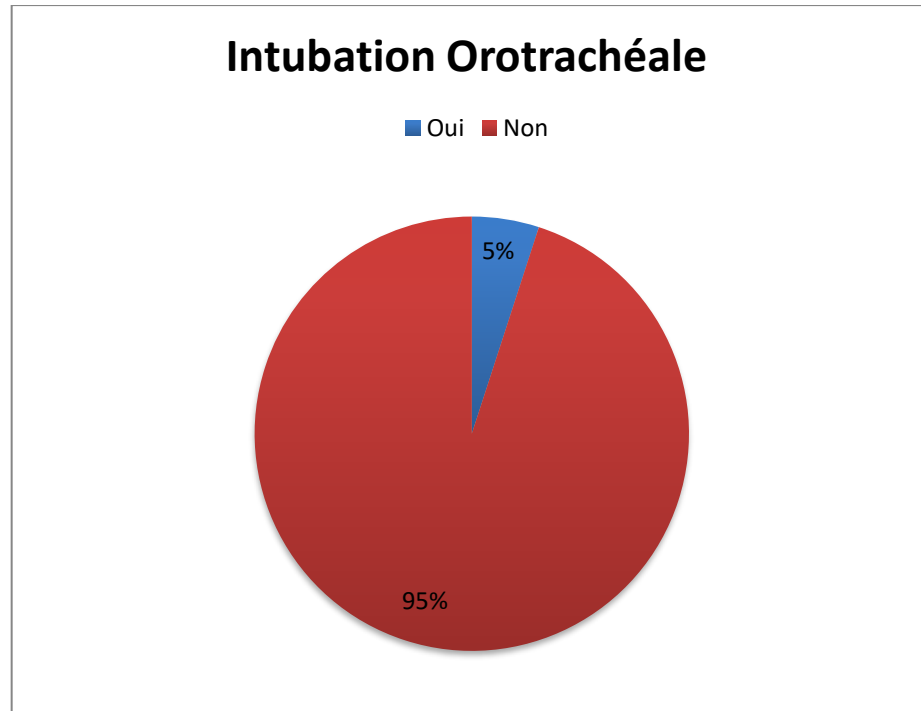


On note que 13 nouveaux nés ont un Apgar normal compris entre 08 et 10 soit 54 % Des cas. Cependant 11 nouveaux nés ont un Apgar bas inférieur à 08 soit 46% des cas.



## G. Intubation Orotrachéale :

	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Oui	1	5%
Non	23	95%

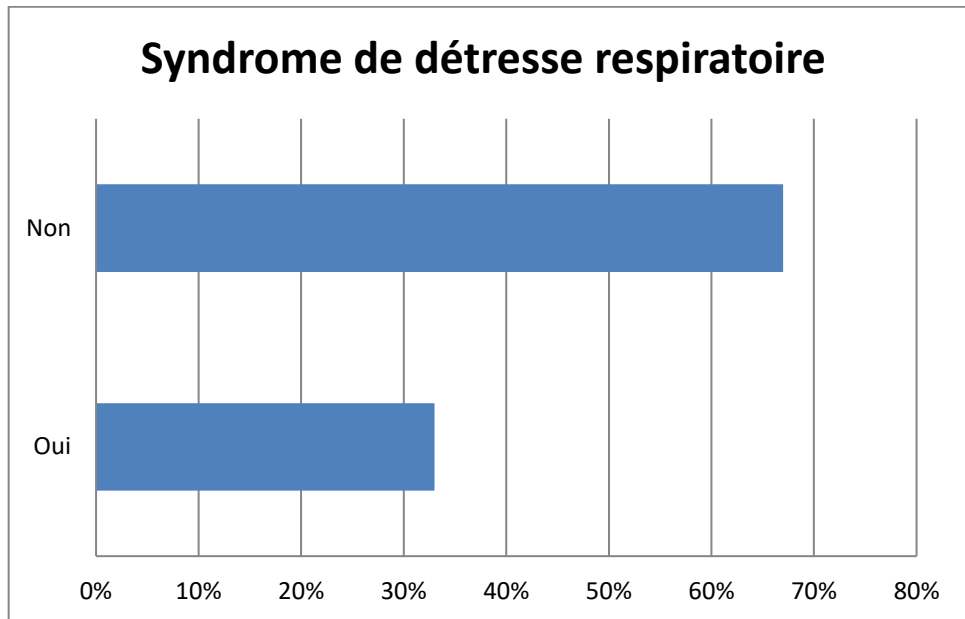


On note que parmi les 24 cas inclus dans notre étude, lors de son séjour en unité de soins intensifs un seul a développé une détresse respiratoire sévère nécessitant des mesures de réanimation intense et qui a bénéficié d'un séjour au niveau du service de néonatalogie pour une intubation oro-trachéale avec ventilation assistée.

Le nouveau-né qui a nécessité des manœuvres de réanimation intensives était de mère âgée de 29 ans, G3P2, hypertendue qui a présenté une menace d'accouchement prématuré à la 29<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée né par voie haute pour sauvetage materno-foetal de sexe masculin, d'âge gestationnel à la naissance de 31 semaines d'aménorrhées, poids 2kg score d'Apgar 4/10.

## H. Syndrome de détresse respiratoire :

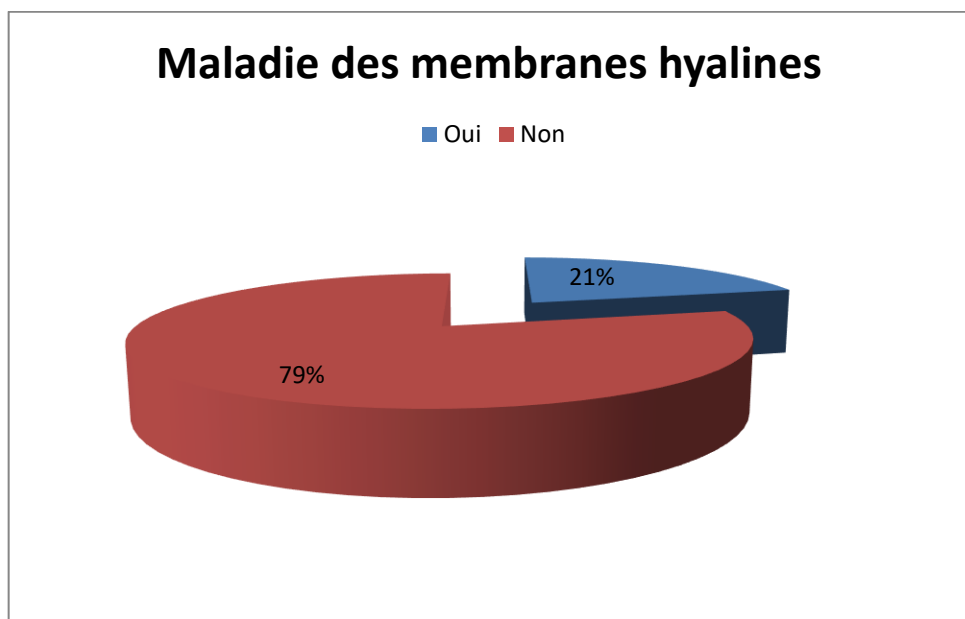
	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Oui	8	33%
Non	16	67%



On observe que 16 nouveaux nés parmi les 24 n'ont pas fait une détresse respiratoire soit 67% des cas, cependant les 8 restants ont eu une détresse respiratoire de gravité variable soit 33% des cas.

#### I. Maladie des membranes hyalines :

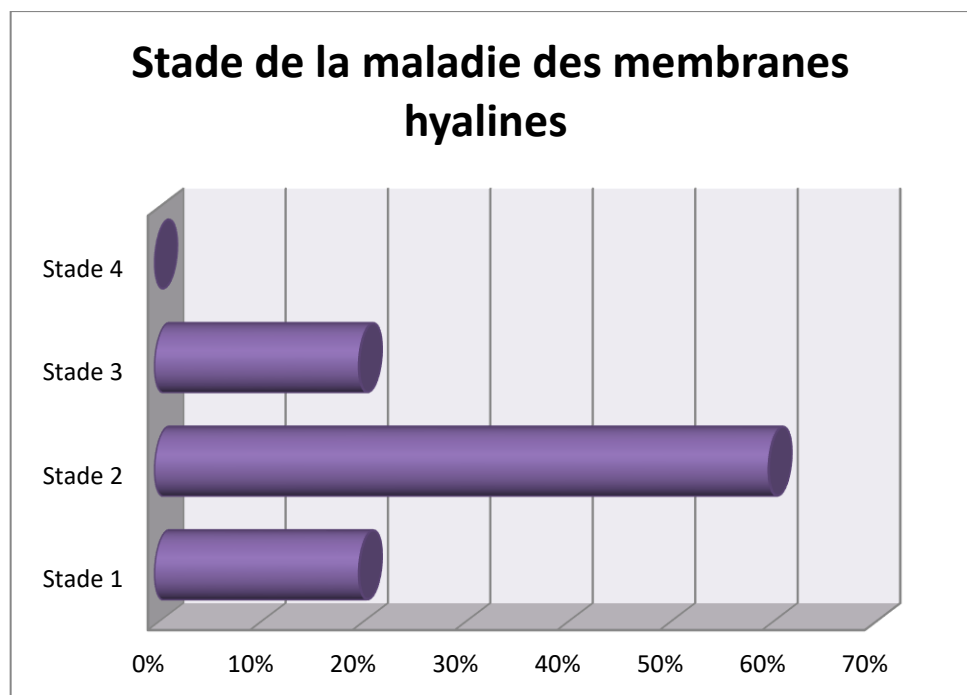
	Nombre de nouveau-né	Pourcentage
Oui	5	21%
Non	19	79%



On note que parmi nos 24 patients inclus dans l'étude, le Diagnostic de MMH a été posé chez 5 patients, soit 21% des cas étudiés et 62,5% Des nouveaux nés avec une détresse respiratoire.

#### J. Stade de la maladie des membranes hyalines :

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Nombre de nouveaux nés	1	3	1	0



- On note que 4 des 5 nouveaux nés atteints de la maladie des membranes hyalines sont dans des stades de sévérité moyenne dont 1 au stade 1 et 3 au stade 2. Cependant le 5<sup>ème</sup> cas a été enregistré avec un stade plus sévère.
- Sachant que :
  - Pour le premier nouveau-né né à 31SA par voie haute pesant 2kg (Stade 3). La mère hypertendue, a été hospitalisé pour une menace d'accouchement prématuré à 30 SA, une seule cure de dexaméthasone a été administrée au moment de son séjour.
  - Le deuxième nouveau-né né à 34SA par voie haute pesant 2kg 800 (stade 2). La mère hypertendue, a été hospitalisé pour une menace d'accouchement prématuré à 32 SA, une seule cure de dexaméthasone a été administrée au moment de son séjour.

- Le troisième nouveau-né né à 36SA par voie haute pesant 2kg 800 (stade 1). La mère a été hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré à 34 SA, a présenté un diabète gestationnel diagnostiqué durant son hospitalisation et une seule cure de dexaméthasone lui a été administrée au moment de son séjour.
- Le quatrième nouveau-né né à 35SA par voie basse pesant 2kg700 (stade 2). La mère hypertendue, a été hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré à 31 SA, une seule cure de dexaméthasone a été administrée au moment de son séjour.
- Le cinquième nouveau-né né à 32SA par voie haute pesant 2kg 400 (stade 2). La mère hypertendue, a été hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré à 31 SA, une seule cure de dexaméthasone a été administrée au moment de son séjour.

## **Discussion :**

Notre étude a porté sur une population de patientes ayant un risque d'accouchement prématuré avant les 34 semaines d'aménorrhées dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie anténatale dans la prévention de la survenue de la maladie des membranes hyaline ; Ceci est réalisé sur la base d'un questionnaire préalablement établi, les renseignements étaient recueillis directement auprès des patientes et de leurs dossiers et pour les nouveaux nés tous ont été hospitalisés au niveau du service de néonatalogie le recueil a été direct au lit du malade.

On a remarqué que dans notre série le risque de survenue d'un accouchement prématuré était beaucoup plus important chez des femmes dans l'âge est situé entre 25 et 35 ans. L'étude statistique de ces 24 patientes n'a pas pu permettre de montrer une réelle influence de la profession dans la survenue de la menace d'accouchement prématuré. Dans notre série la plupart des patientes étaient multipares.

D'après notre étude, l'HTA gravidique constitue l'antécédent le plus fréquent chez les patientes de notre série. A noter l'existence d'association de deux pathologies ou plus dans 1/3 des cas comme pour l'association HTA et diabète retrouvé dans 17% des cas, ce qui confirme les données théoriques où l'HTA est le premier facteur de risque incriminé.

Dans notre étude, la totalité des patientes ayant un risque d'accouchement prématuré ont reçu des doses de corticothérapie en suivant le consensus de l'unité de grossesses à haut risque EHS Tlemcen.

La plupart des patientes ont eu une corticothérapie à base de dexaméthasone vu la non disponibilité du céléstène. Seulement 2 patientes ont pris le céléstène chronodose.

Les anomalies échographiques présentées chez nos parturientes sont les macrosomies au nombre de 2 cas, le RCIU 2 cas, l'oligoamnios 1 seul cas, la majeure partie d'entre elles n'ont présentées aucune anomalie échographique. Dans notre étude nous n'avons pas eu de patientes présentant une infection urinaire, un placenta prævia, fibrome utérin ou les autres anomalies considérées comme facteurs de risque à la survenue de la menace d'accouchement prématuré.

Dans notre série, Les pathologies hypertensives sont de loin les pathologies les plus fréquentes d'accouchement prématuré rejoignant la théorie où les pathologies hypertensives sont les plus rencontrées dans les grossesses à risque diabète gestationnel, infections urinaires, hydramnios, oligoamnios.

Notre série a montré une prédominance masculine des naissances (sexe ratio 3/2).

Dans notre série la majeure partie des naissances sont des naissances prématurées, l'âge gestationnel moyen est de 34 SA.

Parmi les nouveaux nés à termes, 9 nouveaux nés sont de poids normal ou augmenté et seulement un nouveau-né est hypotrophe par contre parmi les nouveaux nés prématurés, 9 nouveaux nés sont hypotrophes, cependant 5 nouveaux nés sont de poids normal ou augmenté.

L'hypotrophie est l'apanage des nouveaux nés prématurés.

Dans notre étude 13 nouveaux nés ont présentés un apgar normal à la naissance les 11 restants ont présenté une souffrance fœtal représentée par un apgar bas inférieur à 8 avec parmi eux 8 ayant une détresse respiratoire de gravité variable, les résultats de notre étude rejoint les données de la théorie.

Dans notre étude on note que 5 nouveaux nés ont présentés les signes de la maladie des membranes hyaline 4 des 5 nouveaux nés atteints sont dans des stades de sévérité moyenne dont 1 au stade 1 et 3 au stade 2. Cependant le 5ème cas a été enregistré avec un stade plus sévère (Stade 3) la plupart d'entre eux n'ont reçus qu'une seule cure de corticothérapie malgré la survenue de la menace d'accouchement prématuré précocement aux cours de leurs grossesse ou une pathologie aux cours de la grossesse tels que l'HTA ou diabète

## **Conclusion :**

L'objectif de cette étude été d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie anténatale sur la complication néonatale de la prématurité dans le cadre des grossesses prématurée ou à terme d'une mère diabétique avec un focus sur l'administration ou non de la corticothérapie avant 34 SA au niveau de l'établissement de EHS de TLEMCEM.

La complication étudiée est : la maladie des membranes hyalines dans ses divers stades.

On a démontré que parmi les 24 patientes qui ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale soit 100% des patientes, 5 ont eu cette complication soit 21%.

Un seul cas a été décrit au stade avancé (stade III) soit 4% des cas.

Aucun décès n'a été déploré dans notre série.

Cette étude a démontré que la corticothérapie anténatale a une forte prévention des formes compliquée de la maladie des membrane hyalines.

# Annexe -01-

## Questionnaire :

Nom de la mère : ..... Prénom de la mère : ..... Age gestationnel : .....

### Conditions socio-économiques de la famille :

- ♣ Mère sans profession (oui/non),
- ♣ Age maternel à la naissance en 3 classes : moins de 25 ans, 25-35 ans, plus de 35 ans,
- ♣ Consanguinité (oui/non).

### Antécédents médicaux, psychiatriques et obstétricaux de la mère :

- ♣ Parité : nullipare, 1 enfant et 2 enfants et plus (nombre de naissances vivantes) : .....
- ♣ Antécédent d'accouchement prématuré lors d'une grossesse antérieure (oui/non).
- ♣ Antécédent d'accouchement d'un enfant prématuré
- ♣ Antécédent d'MMH dans la fratrie

### Déroulement de la grossesse :

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

### Pathologies survenues pendant la grossesse :

- ♣ Anomalies échographiques : .....
- ♣ 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),
- ♣ Rupture utérine au cours de la grossesse actuelle (oui/non),
- ♣ Prise de corticothérapie anténatale (oui/non),
- ♣ L'âge gestationnel au moment de la prise de la 1<sup>er</sup> et la 2<sup>ème</sup> cure de corticothérapie anténatal : .....
- ♣ Type de corticoïde pris : .....
- ♣ Nombre de cure : .....
- ♣ Traitement tocolytique (oui/non),

### 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 : .....
- ♣ Poids de naissance : .....
- ♣ Score d'Apgar à 5 minutes en classes :  $\leq 7$  et  $> 8$
- ♣ Intubation oro-trachéale (oui/non),
- ♣ Massage cardiaque (oui/non).
- ♣ Syndrome de détresse respiratoire à la naissance (oui/non).
- ♣ Survenu de Maladie des membranes hyalines (oui/non).
- ♣ Stade de MMH : .....



## Annexe -02-

### **Consensus de la corticothérapie anténatal :**

Les premières publications faisant état du bénéfice des corticoïdes ont été rapportées en 1969 et 1972 par Liggins expérimentalement chez le prématuré. Par la suite, d'autres tentatives ont été réalisées, dont certaines violemment critiquées, en raison des risques potentiels pour la mère et pour le fœtus (croissance, infection, action sur les surrénales, risque hémorragique, ...). En 1985, une conférence de consensus a validé l'efficacité d'une corticothérapie anténatale à condition :

- qu'elle soit réalisée au moins 24 heures avant l'accouchement et avant 7 jours, ce qui pose le problème de renouveler le traitement.
- qu'elle ne soit pas inactivée par le passage transplacentaire.
- qu'elle agisse rapidement (voie intramusculaire). Pour ces raisons, les produits utilisés sont :
  - la bétaméthasone (CELESTENE) : 12 mg toutes les 12 heures pendant 24 h (gradient placentaire 1/1).
  - la dexaméthasone (SOLUDECADRON) : 6 mg toutes les 12 heures pendant 48 h (gradient placentaire 3/1).

Ce consensus est le même utilisé au niveau de l'EHS TLEMCEN service de gynécologie obstétrique mère enfant.

## Résumé

**Introduction** : la corticothérapie anténatale pour induire une maturation pulmonaire a montré son efficacité et est connue comme étant la méthode préventive de référence de la MMH.

**Objectif** : L'objectif de cette étude était d'évaluer la compliance à l'utilisation de la corticothérapie anténatale au niveau de l'établissement de l'EHS TLEMCEM et d'évaluer éventuellement les échecs de cette corticothérapie anténatale.

**Matériels et méthode** : Il s'agit d'une étude prospective réalisée au niveau de l'établissement de l'EHS de Tlemcen mère-enfant ; sur une période de 03 mois du mois de novembre 2017 au mois de janvier 2018. Nous nous sommes intéressés au cours de notre étude au profil épidémiologique de nos patientes (âge, profession .....), à l'évaluation des facteurs de risque de l'accouchement prématuré (utérus cicatriciel, HTA, diabète) et à l'éventuelle prise de corticothérapie anténatal.

### **Résultats** :

La plupart de ces patientes étaient multipares et toutes les patientes étudiées avaient un suivi régulier de leurs grossesses.

Toutes les patientes suivies ont reçu une cure de corticothérapie à base de dexaméthasone ou de bétaméthasone.

L'accouchement par voie basse est le mode d'accouchement le plus fréquent avec un mode de travail spontané dans la majeure partie des cas.

L'HTA gravidique constitue l'antécédent le plus fréquent.

Le sex ratio 3M/2F dont 10 nouveaux nés à terme (9 de poids normal ou augmenté + 1 hypotrophe) et 14 nouveau nés prématurés (9 nouveaux nés sont hypotrophes + 5 de poids normal ou augmenté).

Les pathologies hypertensives sont de loin les pathologies les plus fréquentes d'accouchement prématuré rejoignant les études mené avant.

13 nouveaux nés ont un Apgar à la 5<sup>ème</sup> minute normal compris entre 08 et 10 cependant 11 nouveaux nés ont un Apgar bas inférieur à 08.

Un seul nouveau-né a présenté une détresse respiratoire sévère et qui a relevé de manœuvre de réanimation intensive nécessitant un massage cardiaque avec intubation orotrachéale.

On a démontré que parmi les 24 patientes qui ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale soit 100 % des patientes, 5 ont eu cette complication (MMH) soit 21 %.

Un seul cas a été décrit au stade avancé (stade III) soit 4% des cas.

Aucun décès n'a été déploré dans notre série.

Les échecs de la corticothérapie observés dans notre étude ont été dus à l'administration d'une seule cure de corticothérapie pour des patientes nécessitant deux cures vu la précocité de la survenue de la menace d'accouchement prématuré.

**Conclusion** : La MMH, bien admise chez les prématurés, peut dans certaines circonstances survenir chez les nouveaux nés à terme. Le bénéfice de la corticothérapie anténatale est démontré en ce qui concerne la survenue de MMH. L'incidence de cette pathologie est significativement réduite par la corticothérapie anténatale.

Lorsqu'une pathologie survient malgré cette prévention, sa sévérité est moindre.

## Summary:

**Introduction:** Antenatal corticosteroid therapy to induce pulmonary maturation has been shown to be effective and is known as the preventive method of reference for MMH.

**Goal:** The objective of this study was to evaluate compliance with the use of antenatal corticosteroid therapy at the establishment of EHS TLEMEN and to evaluate the failures of this antenatal corticosteroid therapy.

**Materials and method:** This is a prospective study conducted at the establishment of the EHS Tlemcen mother-child; over a period of 03 months from November 2017 to January 2018. During our study, we studied the epidemiological profile of our patients (age, occupation, etc.), the evaluation of the risk factors of premature delivery (uterus scar tissue, hypertension, diabetes) and possible antenatal corticosteroid therapy.

### **Results:**

Most of these patients were multiparous and all the patients studied had regular monitoring of their pregnancies. All the patients followed received a corticosteroid treatment based on dexamethasone.

The beneficial effect of dexamethasone was similar to that of Celestin chronodose in our study.

The vaginal delivery is the most common mode of delivery with a spontaneous mode of work in most cases HTA is the most frequent antecedent.

The ultrasonographic anomalies presented are the macrosomia in the number of 2 cases, the IUGR 2 cases, the oligoamnios 1 only case for the rest of the patients no anomaly was presented.

Sex ratio 1.5 including 10 new born at term (9 normal or increased weight + 1 hypotrophic) and 14 premature neonates (9 newborns are hypotrophic + 5 normal or increased weight)

Hypertensive pathologies are by far the most common pathologies of preterm birth joining studies conducted before.

13 newborns have a normal Apgar between 08 and 10, however 11 newborns have a low Apgar less than 08

Only one newborn presented with imminent life-threatening distress and intensive resuscitation requiring cardiac massage with orotracheal intubation.

Of the 24 patients who received antenatal corticosteroid therapy, 100% of patients, 5 had this complication (MMH) or 21%.

Only one case has been described in the advanced stage (stage III), in 4% of cases,

No deaths were lamented in our series.

This study demonstrated that antenatal corticosteroid therapy has a strong prevention of the complicated form of hyaline membrane disease.

**Conclusion:** MMH, well accepted in premature babies, may under certain circumstances occur in term newborns.

The benefit of antenatal corticosteroid therapy is demonstrated with regard to the occurrence of MMH

The incidence of this pathology is significantly reduced by antenatal steroids

When pathology occurs despite this prevention, its severity is less.

## References bibliographiques:

1. Ballard, R.A., Ballard, P.L., Creasy, R.K., Padbury, J., Polk, D.H., Bracken, M., Moya, F.R., and Gross, I. (1992). Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. TRH Study Group. *Lancet* 339, 510–515.
2. Block, M.F., Kling, O.R., and Crosby, W.M. (1977a). Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 50, 186–190.
3. Block, M.F., Kling, O.R., and Crosby, W.M. (1977b). Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 50, 186–190.
4. Demoly, P., and Chung, K.F. (1998). Pharmacology of corticosteroids. *Respir Med* 92, 385–394.
5. Fraslon, C., and Bourbon, J.R. (1994). Retinoids control surfactant phospholipid biosynthesis in fetal rat lung. *Am. J. Physiol.* 266, L705-712.
6. Garmany, T.H., Moxley, M.A., White, F.V., Dean, M., Hull, W.M., Whitsett, J.A., Noguee, L.M., and Hamvas, A. (2006). Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr. Res.* 59, 801–805.
7. Kimura, J., and Deutsch, G.H. (2007). Key mechanisms of early lung development. *Pediatr. Dev. Pathol.* 10, 335–347.
8. King, R.J. (1982). Pulmonary surfactant. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 53, 1–8.
9. Liggins, G.C., and Howie, R.N. (1972). A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50, 515–525.
10. Mercier, R., and Vanneuville, G. (1970). [Stages of lung development]. *Poumon Coeur* 26, 327–336.
11. Niemarkt, H.J., Kuypers, E., Jellema, R., Ophelders, D., Hütten, M., Nikiforou, M., Kribs, A., and Kramer, B.W. (2014). Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr. Res.* 76, 166–170.
12. Northway, W.H., Rosan, R.C., and Porter, D.Y. (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 276, 357–368.
13. Patwa, A., and Shah, A. (2015). Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth* 59, 533–541.
14. Rogers, D.F. (2007). Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir Care* 52, 1134–1146; discussion 1146-1149.
15. Rooney, S.A. (2001). Regulation of surfactant secretion. *Comp. Biochem. Physiol., Part A Mol. Integr. Physiol.* 129, 233–243.
16. Sly, P.D., and Drew, J.H. (1984). Air leak in neonatal respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care* 12, 41–45.
17. Swartz, S.L., and Dluhy, R.G. (1978). Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 16, 238–255.
18. Tchobroutsky, C. (1996). [Indication of corticotherapy for fetal pulmonary maturation]. *Contracept Fertil Sex* 24, 413–416.
19. Wang, J., Liu, X., Zhu, T., and Yan, C. (2015). Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *Int J Clin Exp Med* 8, 16273–16279.
20. Ward, R.M., and Beachy, J.C. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 110 Suppl 20, 8–16.
21. Whitsett, J.A., Noguee, L.M., Weaver, T.E., and Horowitz, A.D. (1995). Human surfactant protein B: structure, function, regulation, and genetic disease. *Physiol. Rev.* 75, 749–757.
22. Whitsett, J.A., Wert, S.E., and Weaver, T.E. (2015). Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol* 10, 371–393.