

TRAITEMENT PRÉNATAL AUX CORTICOSTÉROÏDES POUR STIMULER LA MATURATION FŒTALE

Ce document exprimant l'opinion d'un comité a été approuvé par le Comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le présent document remplace l'Opinion de comité No 53, du mois de décembre 1995.

AUTEURE PRINCIPALE

Joan Crane, MD, FRCSC, St. John's (T.-N.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Joan Crane, MD, FRCSC (présidente), St. John's (T.-N.)

Anthony Armson, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Monica Brunner, MD, Montréal (QC)

Sandra de la Ronde, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)

Dan Farine, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Lisa Keenan-Lindsay, Inf., Oakville (Ont.)

Line Leduc, MD, FRCSC, Montréal (Qc)

Gregory Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

Résumé

Objectifs : Évaluer les avantages et les risques du traitement prénatal aux corticostéroïdes pour stimuler la maturation fœtale.

Options : Administrer ou ne pas administrer un traitement prénatal aux corticostéroïdes, aux femmes ayant un risque d'accouchement avant terme.

Conséquences possibles : Morbidité périnatale, notamment : syndrome de détresse respiratoire, hémorragie intraventriculaire, infection, suppression surrénale, croissance somatique et cérébrale; mortalité périnatale; morbidité maternelle, y compris l'infection et la suppression surrénale.

Évidence : Des recherches sur MEDLINE et PubMed des articles publiés en anglais, de 1996 au mois d'août 2002, portant sur le traitement prénatal aux corticostéroïdes visant à stimuler la maturation fœtale, ainsi que des documents de la *Cochrane Library*, des déclarations nationales émises par les *National Institutes of Health (NIH)*, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, et le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.

Valeurs : L'évidence obtenue a été analysée et évaluée par le Comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obsté-

triciens et gynécologues du Canada, et des recommandations ont été formulées conformément aux directives énoncées par le Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

Avantages et risque de préjudice : Une cure unique aux corticostéroïdes réduit l'incidence de mortalité périnatale, de syndrome de détresse respiratoire et d'hémorragie intraventriculaire. L'information sur l'administration d'une série de cures aux corticostéroïdes est insuffisante et contradictoire puisque beaucoup de sources proviennent d'études rétrospectives non randomisées. Certaines études indiquent qu'une série de cures réduit le risque de syndrome de détresse respiratoire, mais d'autres ont constaté des taux accrus d'infection néonatale et maternelle et de suppression surrénale, chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, ainsi qu'une croissance somatique et cérébrale réduite, chez le fœtus et le nouveau-né, et une mortalité périnatale accrue.

Recommandations : La SOGC réitère les recommandations du *NIH Consensus Development Panel* :

1. De la 24^e à la 34^e semaines de grossesse, il faut envisager la possibilité d'administrer une cure unique prénatale de corticostéroïdes à toute femme enceinte, ayant un risque d'accouchement avant terme dans les 7 jours qui suivent. (I-A)
2. Le traitement devrait comporter deux doses i.m. de 12 mg de bétaméthasone, administrées à 24 heures d'intervalle, ou quatre doses i.m. de 6 mg de dexaméthasone, à 12 heures d'intervalle (I-A). Il n'y a aucune preuve démontrant l'efficacité de tout autre schéma posologique.

Key Words

Corticosteroid, preterm birth, respiratory distress syndrome, perinatal morbidity and mortality

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

3. Comme nous ne disposons pas de suffisamment de preuves scientifiques, provenant d'essais cliniques randomisés et confirmant l'efficacité et l'innocuité de séries de cures aux corticostéroïdes, il ne faut pas y avoir recours de façon systématique (II-2E), mais on doit réserver ce traitement aux femmes participant à des essais randomisés et contrôlés.

Validation : Ce document exprimant l'opinion d'un comité a été revu et approuvé par le Comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC et approuvé par le Conseil de la SOGC.

J Obstet Gynaecol Can 2003;25(1):49-52.

INTRODUCTION

La naissance avant terme est une cause importante de morbidité et de mortalité périnatale¹ puisque qu'elle est responsable d'environ 85 % des cas de mortalité néonatale non attribuable à des malformations létales.² Elle joue un rôle déterminant dans la morbidité grave affectant le nouveau-né et l'enfant, notamment, le syndrome de détresse respiratoire (SDR), l'entérocolite nécrosante, l'hémorragie intraventriculaire et des troubles neurologiques de développement.³

En plus de son importance médicale, l'accouchement avant terme a des répercussions économiques importantes pour les soins immédiats et prolongés des enfants nés dans ces conditions.⁴ Le coût à vie des soins donnés à un enfant né avant terme, pesant moins de 2 500 g à la naissance, dépasse les 600 000 \$, compte tenu du coût initial de son hospitalisation,

du coût de sa ré-hospitalisation au cours de la première année et des coûts ultérieurs imputables à sa morbidité, avec ou sans hospitalisation. Au Canada, la prématurité entraîne des dépenses supérieures à huit milliards de dollars.⁵

En dépit des améliorations qu'ont connues les soins prénatals, le taux de naissances avant terme au Canada est passé de 6,3 % en 1981, à 6,8 %, de 1992 et 1994, une augmentation relative de 9 %.⁶

La qualité d'évidence indiquée dans ce document se fonde sur les critères d'évaluation de l'évidence établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique (Tableau).⁷

PREUVES ET OPINIONS

Une méta-analyse des études évaluant l'usage des corticostéroïdes chez les femmes ayant un risque particulier d'accouchement avant terme a conclu qu'une cure unique de corticostéroïdes réduit la mortalité périnatale (RR: 0,60; IC de 95 %: 0,48 à 0,75), le syndrome de détresse respiratoire (RR: 0,53; IC de 95 %: 0,44 à 0,63) et l'hémorragie intraventriculaire (RR: 0,48; IC de 95 %: 0,32 à 0,72).⁸ En 1994, les NIH (*National Institutes of Health*) ont parrainé une Conférence de consensus sur l'effet des corticostéroïdes utilisés pour stimuler la maturation pulmonaire du fœtus sur les issues périnatales. Le consensus a été qu'il fallait envisager d'administrer une cure unique de corticostéroïdes aux femmes ayant un risque particulier d'accouchement avant terme.⁹ On a conclu

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ÉVIDENCE	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS
<p>Les recommandations de ce document ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation de l'évidence établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.⁷</p> <p>I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de ce document ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.⁷</p> <p>A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

que les avantages optimaux des corticostéroïdes durent 7 jours et qu'il fallait faire davantage de recherches pour préciser les avantages possibles de doses répétées de corticostéroïdes dans les 7 jours suivant la cure initiale.⁹ Malgré cet appel à la recherche, de plus en plus, on emploie des cures répétées et « de secours » de corticostéroïdes dans la pratique clinique, en dehors des essais cliniques.⁹⁻¹⁴

En 2000, les NIH ont de nouveau réuni un groupe d'experts pour faire le consensus sur l'usage des corticostéroïdes avant l'accouchement pour les femmes ayant un risque de naissance avant terme. Le groupe a confirmé les avantages d'une cure unique aux corticostéroïdes, mais a conclu que les connaissances actuelles ne justifiaient pas le recours systématique à des cures répétées.¹⁴

Des études antérieures sur des modèles animaux ont tenté d'évaluer les avantages et les risques associés à l'administration répétée de cures de corticostéroïdes. Elles ont, d'une part, constaté une amélioration des mécanismes pulmonaires, des échanges gazeux et de la maturation,¹⁵⁻¹⁷ mais, d'autre part, un risque accru d'une réduction de la croissance des poumons, du cerveau et de l'ensemble du corps,¹⁴⁻³⁰ une myélinisation cérébrale tardive,²⁰ ainsi que des effets nocifs sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.^{17,21,26,27,30}

Les études sur l'usage de cures répétées de corticostéroïdes chez l'humain sont peu nombreuses, et plusieurs de celles qui existent sont des études rétrospectives non randomisées comportant des problèmes méthodologiques.^{15,30} Quelques études ont constaté une réduction de l'incidence et de la gravité du SDR,³⁰⁻³⁴ des taux plus élevés d'infection maternelle et néonatale,^{30,31,35,37} une suppression surrénale chez la mère et le fœtus,³⁸⁻⁴⁰ une réduction, chez le fœtus ou le nouveau-né, de la croissance somatique ou cérébrale^{31,38,41} et une mortalité périnatale plus élevée.^{36,38}

Un essai randomisé, comparant une cure unique de corticostéroïdes avant l'accouchement à des cures répétées pendant quelques semaines, administrées à des femmes ayant un risque d'accouchement avant terme, a été interrompu parce qu'une analyse intérimaire avait constaté que les cures hebdomadaires ne réduisaient pas la morbidité néonatale composée (RR: 0,80; IC de 95 %: 0,59-1,10), mais produisaient plutôt une tendance à un plus grand nombre de cas d'hémorragie intraventriculaire (9 cas contre 2 cas, $p = 0,06$) et de chorio-amnionite (24,1 % contre 17,8 %, $p = 0,09$) dans le groupe recevant des cures hebdomadaires.⁴² On a critiqué cette étude pour avoir été interrompue avant que la taille calculée de son échantillon puisse atteindre la force suffisante pour avoir la possibilité de constater une réduction éventuelle des issues périnatales néfastes.^{43,44}

Il a été démontré que la bétaméthasone et la dexaméthasone sont toutes deux avantageuses pour le fœtus.^{8,14} Une étude rétrospective récente, comparant la bétaméthasone et la dexaméthasone, a conclu que la bétaméthasone réduisait le risque de leuco-malacie périventriculaire, mais non pas la dexa-

méthasone.⁴⁵ De tels résultats n'ont pas été rapportés par d'autres chercheurs. Le groupe de consensus du NIH a considéré qu'il n'y avait pas assez de preuves pour recommander la bétaméthasone plutôt que la dexaméthasone.¹⁴ On a associé l'usage de la bétaméthasone à une réduction temporaire de la variabilité de la fréquence cardiaque fœtale et des mouvements du fœtus.^{46,47}

RECOMMANDATIONS

Le Comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC, en accord avec les recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*⁴⁸ et le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*,⁴⁹ réitère les recommandations du *NIH Consensus Development Panel*.¹⁴

- 1. De la 24^e à la 34^e semaines de grossesse, il faut envisager la possibilité d'administrer une cure unique prénatale de corticostéroïdes à toute femme enceinte, ayant un risque d'accouchement avant terme dans les 7 jours qui suivent. (I-A)**
- 2. Le traitement devrait comporter deux doses i.m. de 12 mg de bétaméthasone, administrées à 24 heures d'intervalle, ou quatre doses i.m. de 6 mg de dexaméthasone, à 12 heures d'intervalle (I-A). Il n'y a aucune preuve démontrant l'efficacité de tout autre schéma posologique.**
- 3. Comme nous ne disposons pas de suffisamment de preuves scientifiques, provenant d'essais cliniques randomisés et confirmant l'efficacité et l'innocuité de séries de cures aux corticostéroïdes, il ne faut pas y avoir recours de façon systématique (II-2E), mais on doit réserver ce traitement aux femmes participant à des essais randomisés et contrôlés.**

RÉFÉRENCES

- Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76:55-12S.
- Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Baum JD, Anderson ABM, Turnbull AC. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976;2:965-8.
- McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
- Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990;76:2S-4S.
- Moutquin JM, Milot-Roy V, Irion O. Preterm birth prevention: effectiveness of current strategies. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996;18:571-88.
- Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998;339:1434-9.
- Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Exam. Ottawa: Canada Communication Group; 1994. p. xxxvii.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effects of corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. *J Am Med Assoc* 1995;273:413-7.
- Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal

- corticosteroids? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(9):977-9.
11. O'Connell MP. Comment on: Brocklehurst P, et al. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK [Br J Obstet Gynaecol 1999;106(9):977-9]. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(4):577-8.
 12. Spencer C, Pakarian F. Comment on: Brocklehurst P, et al. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK [Br J Obstet Gynaecol 1999;106(9):977-9]. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(3):434-5.
 13. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians – a survey of clinical practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:1-7.
 14. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
 15. Smith GN, Kingdom JCP, Penning DH, Matthews SG. Antenatal corticosteroids: is more better? *Lancet* 2000;355:251-2.
 16. Stewart JD, Sienko AE, Gonzalez CL, Christensen HD, Rayburn WF. Placebo-controlled comparison between a single dose and a multidose of betamethasone in accelerating lung maturation of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1241-7.
 17. Pratt L, Magness RR, Phernetton T, Hendricks SK, Abbott DH, Bird IM. Repeated use of betamethasone in rabbits: effect of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:995-1005.
 18. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:880-5.
 19. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 1999;94:213-8.
 20. Quinlivan JA, Dunlop SA, Newnham J, Evans SF, Beazley LD. Repeated, but not single, maternal administration of corticosteroids delays myelination in the brain of fetal sheep. *Prenat Neonat Med* 1999;4:47-55.
 21. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I: Hippocampus. *Dev Brain Res* 1990;53:157-67.
 22. Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, Dejesus O, et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994;28:336-48.
 23. Stewart JD, Gonzalez CL, Christensen HD, Rayburn WF. Impact of multiple antenatal doses of betamethasone on growth and development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1138-44.
 24. Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics* 1998;102:1116-25.
 25. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:178-84.
 26. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;64:412-8.
 27. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993;341:339-41.
 28. Pratt L, Magness RR, Phernetton T, Hendricks SK, Abbott DH, Bird IM. Repeated use of betamethasone in rabbits: effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:995-1005.
 29. Tabor BL, Rider ED, Ikegami M, Jobe AH, Lewis JF. Dose effects of antenatal corticosteroids for induction of lung maturation in preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:675-81.
 30. Walfisch A, Hallak M, Major M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7.
 31. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolasa J, Stouffer N, Debbs R, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-9.
 32. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1086-9.
 33. Pratt L, Waschbusch L, Ladd WW, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. *J Reprod Med* 1999;44:257-64.
 34. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol* 2000;95:34-6.
 35. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:320-7.
 36. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:810-4.
 37. Rotmensch S, Vishne TH, Celentano C, Dan M, BenRafael Z. Maternal infectious morbidity following multiple courses of betamethasone. *J Infect* 1999;39:49-54.
 38. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
 39. Halel KJ, Gordon MC, Lightner CR, Barth WH Jr. Adrenal suppression induced by betamethasone in women at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:287-90.
 40. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effect of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:669-73.
 41. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
 42. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *J Am Med Assoc* 2001;286:1581-7.
 43. Murphy KE, Hannah M, Brocklehurst P. Are weekly courses of antenatal steroids beneficial or dangerous [letter]. *J Am Med Assoc* 2002;287:188-90.
 44. Jenkins TM, Wapner RJ, Thom EA, Spong CY. Are weekly courses of antenatal steroids beneficial or dangerous [letter]. *J Am Med Assoc* 2002;287:187-8.
 45. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticosteroid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
 46. Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydonan R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:749-55.
 47. Milder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behavior: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1239-47.
 48. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Practice Committee. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion, No. 273. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 1):871-3.
 49. Penney GC, on behalf of the Guidelines and Audit Sub-Committee. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. RCOG; 1999. Available on-line at <<http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID=106&GuidelineID=3>>. Cited November 25, 2002.