

université de TOURS | Faculté de médecine

Prise en charge et devenir du grand prématuré en 2021

Pr Delphine MITANCHEZ, Dr Laure CARNEIRO

Service de néonatologie

CHRU TOURS

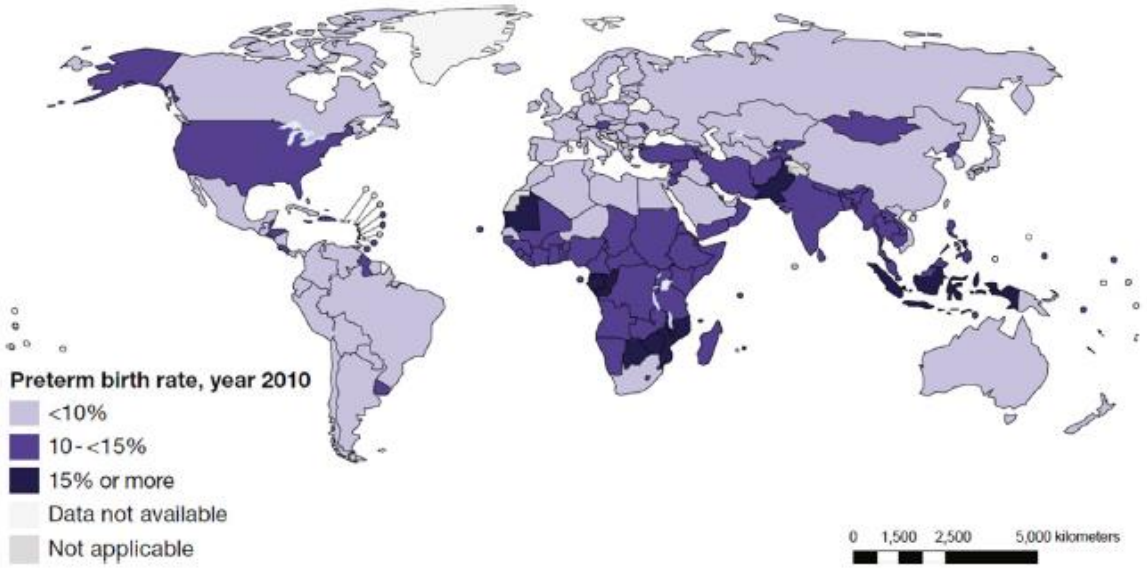
UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS TOURS

CHRU HÔPITAUX DE TOURS



Introduction

- La prématurité (< 37 SA) est en augmentation : 5,9% des naissances en 1995 à 7,5 % en 2016.
- Entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année en France.
- La **grande prématurité entre la 28e et la 32e SA** = 10% des prématurés (5000 à 6000/an)
- La **très grande prématurité avant 28 SA** = 5% des prématurés 2500 à 3000/an)
- 50% spontanées, 50% provoquées pour pathologies maternelles ou fœtales
- 1/3 grossesses multiples



Estimation de la prématurité en 2010 dans le monde



- Quels ont été les changements significatifs dans la prise en charge du grand prématuré au cours des dernières années?

Prise en charge en salle de naissance

- Avant la naissance :
  - Corticothérapie prénatale
  - Sulfate de Mg

  } Effet additionnel sur le décès ou le devenir neurologique

- Après la naissance :
  - Clampage retardé du cordon
    - Réduction de la mortalité hospitalière (RR = 0,7 95% CI 0.51-0.95 pour AG < 28 SA)
  - Traite du cordon : non recommandée
    - Augmente le risque d'HIV (aOR 1.70, 95% CI 1.20-2.43)

Table 3 – Relative risk of perinatal outcomes following antenatal magnesium sulfate administration at <37 weeks' gestation.[60]

Outcome	Relative risk	95% CI
Cerebral palsy	0.68	0.54 – 0.87
Substantial gross motor dysfunction	0.61	0.44 – 0.85
Pediatric mortality	1.04	0.92 – 1.17

Doyle LW, Cochrane 2009

Kane SC, Semin Perinatol 2021





39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

25 & 26 MARS 2022 MONTPELLIER Le Corum

Prise en charge respiratoire en salle de naissance

- Contrôler les pressions d'insufflation
  - Pmax 20-25 mm H2O
  - 5 insufflations maintenues 2-3sec
  - Débuter avec 30% FiO2 et ajuster en fonction de l'oxymétrie

Évolution de la saturation pré-ductale:

M 2 : 60 %

M 5 : 85 %

M 10 : 90 %

- Administration du surfactant *le plus tôt, sans ventilation invasive*:
  - Par INSURE (*intubate–surfactant–extubate)*
  - Par méthode LISA (*less invasive surfactant administration*)



Schwaberger B, Children 2021

Mais aussi

- Sédation pour intubation ou administration du surfactant?
  - Diprivan? Kétamine? Sufenta?
- Thermorégulation bonnet, sac en polyéthylène, table chauffante…
- Transport en peau à peau





Principes de la prise en charge respiratoire

- Limiter les traumatismes pulmonaires et le risque de DBP
  - Favoriser la VNI
  - Si ventilation invasive : volume garanti, pas de supériorité de l'OHF, extubation le plus tôt possible
    - Risque de DBP x16 si extubation après J8 versus J1-3
    - Risque de DBP x10 si extubation après J8 versus J4-8
- Caféine : dès la naissance, même en ventilation invasive (diminue le risque de DBP et effet neuroprotecteur)



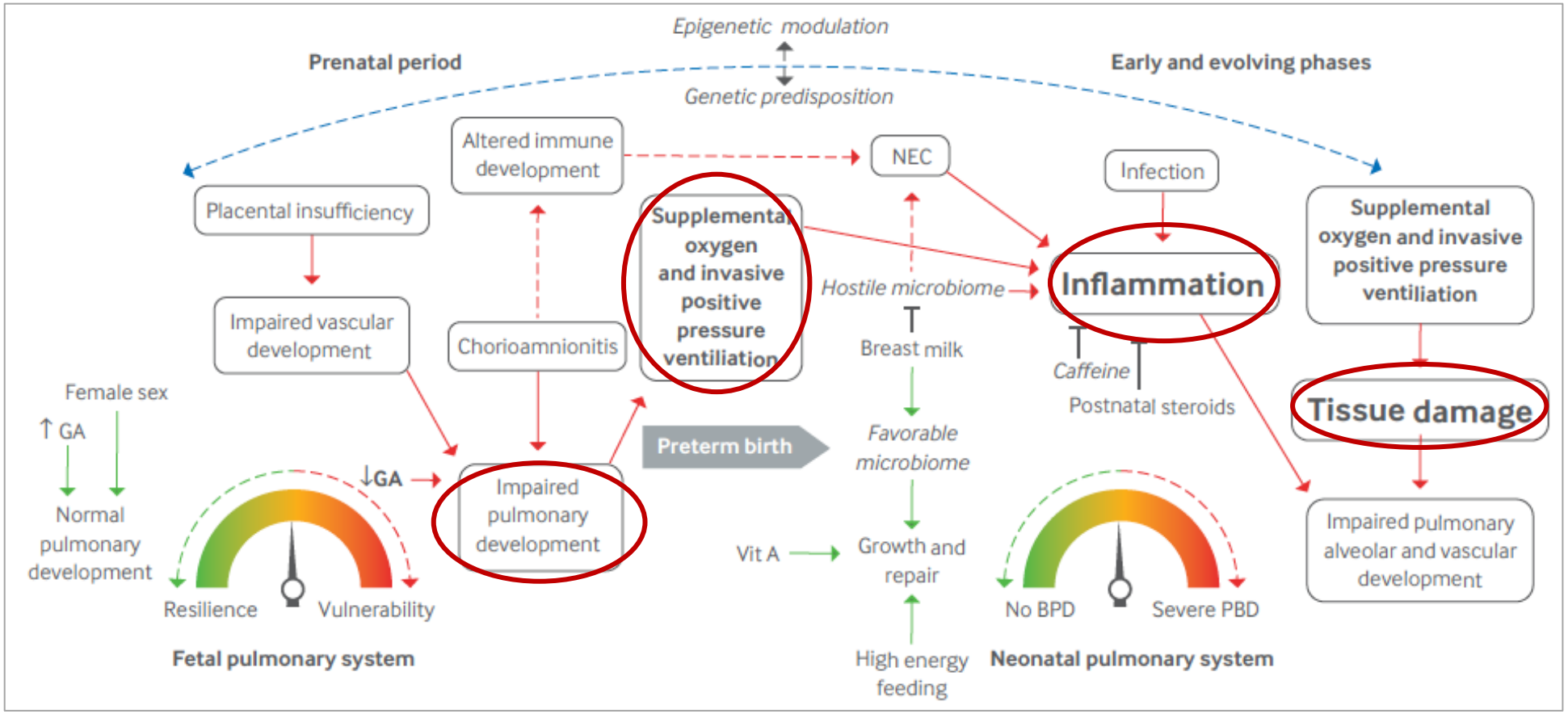
Corticothérapie postnatale à visée respiratoire



- Recommandations européennes actualisées en 2019 :
  - L'hydrocortisone précoce préventive a montré une augmentation de la survie sans dysplasie bronchopulmonaire chez les nouveau-nés à haut risque de DBP avec une surveillance de devenir neurologique à 2 ans rassurante.
  - Une très faible dose de dexaméthasone peut être donnée lorsque la ventilation mécanique invasive est encore nécessaire après une à deux semaines de vie.
  - L'administration inhalée de budésonide peut être envisagée chez les nouveau-nés à très haut risque de DBP.

Sweet et al, Neonatology 2019

La dysplasie bronchopulmonaire : une cascade d'évènements



Gilfillan M, BMJ 2021

Principes de la prise en charge du canal artériel

Controversé +++, certains équipes ne se préoccupent pas du canal artériel.

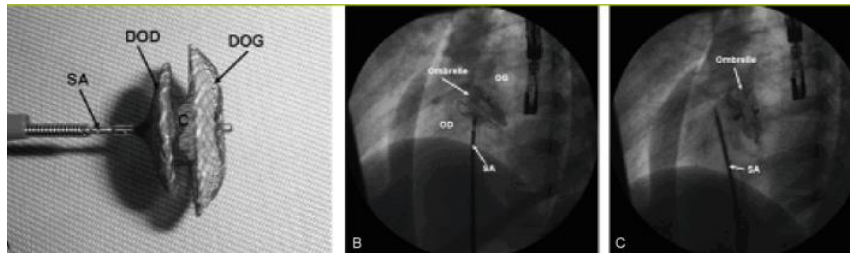
Traitement conservateur : optimiser les échanges gazeux, diminuer la précharge du ventricule gauche et l'hyper-débit pulmonaire (hypercapnie permissive, diurétiques).

Traitement pharmacologique : *Ohlsson, Cochrane 2020*

- Inhibiteurs des cyclo-oxygénases (Ibuprofène) : molécule de 1ère intention, effets indésirables (IR, perforations digestives…)
- Paracétamol (en cours d'évaluation pour devenir la molécule de 1ère intention, en raison des effets indésirables de l'Ibuprofène)

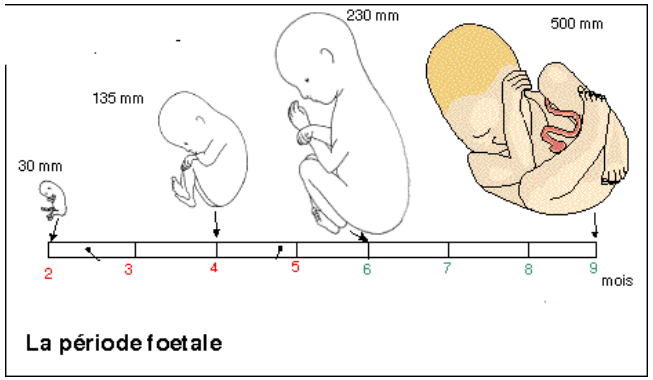
En cas d'échec des traitements pharmacologiques :

- **Traitement chirurgical** (thoracotomie)
- **Fermeture percutanée** : +++



Nutrition parentérale (*ESPGHAN 2018, Clin Nutr)*

- Apports protéiques dès J0 (1,5 g/kg/j) et augmenter jusqu'à 3,5 g/kg/j
- Apports glucido-lipidiques (=apports caloriques) adaptés
- Anticiper et traiter :
  - L'hyperglycémie idiopathique transitoire :
    - Fréquente chez les nouveau-nés prématurés de terme < 30 SA et/ou de poids < 1000g au cours de la première semaine de vie,
    - Assurer un apport minimum en glucose 8-9 g/kg/j et utiliser l'insuline exogène.
  - Les troubles hydro-électrolytiques :
    - Hypophosphorémie, hypokaliémie
    - Hyponatrémie



Reproduire la vitesse de croissance fœtale = 17-20 g/kg/j

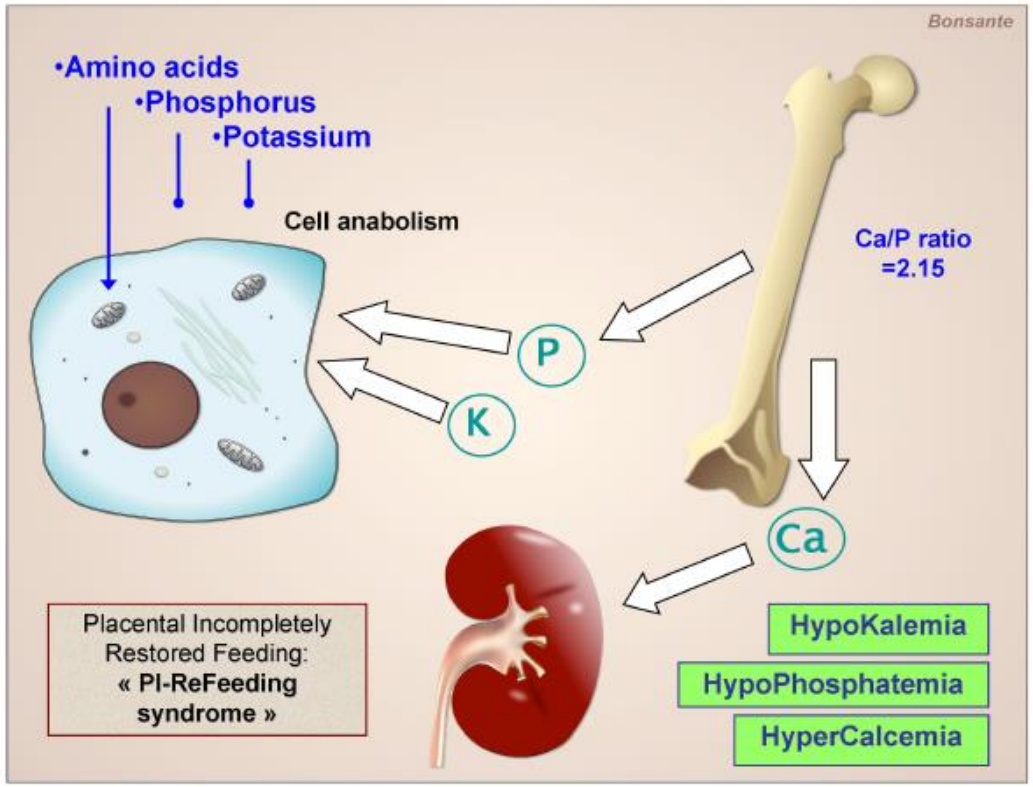


Figure 5. Hypothesis for the mechanism of the Placental Incompletely Restored Feeding syndrome of the preterm infant (PI-ReFeeding syndrome). The parenteral supply of amino acids and energy maintains the cell in an anabolic state and promotes its uptake of phosphorus and potassium. This causes a decrease of their plasma concentrations in the absence of an adequate intake.

Placenta incompletely re-feeding syndrome : conséquence de l'apport d'énergie et d'acides aminés sans correction d'apport d'autres nutriments

Bonsante F, Plosone 2013

Alimentation entérale

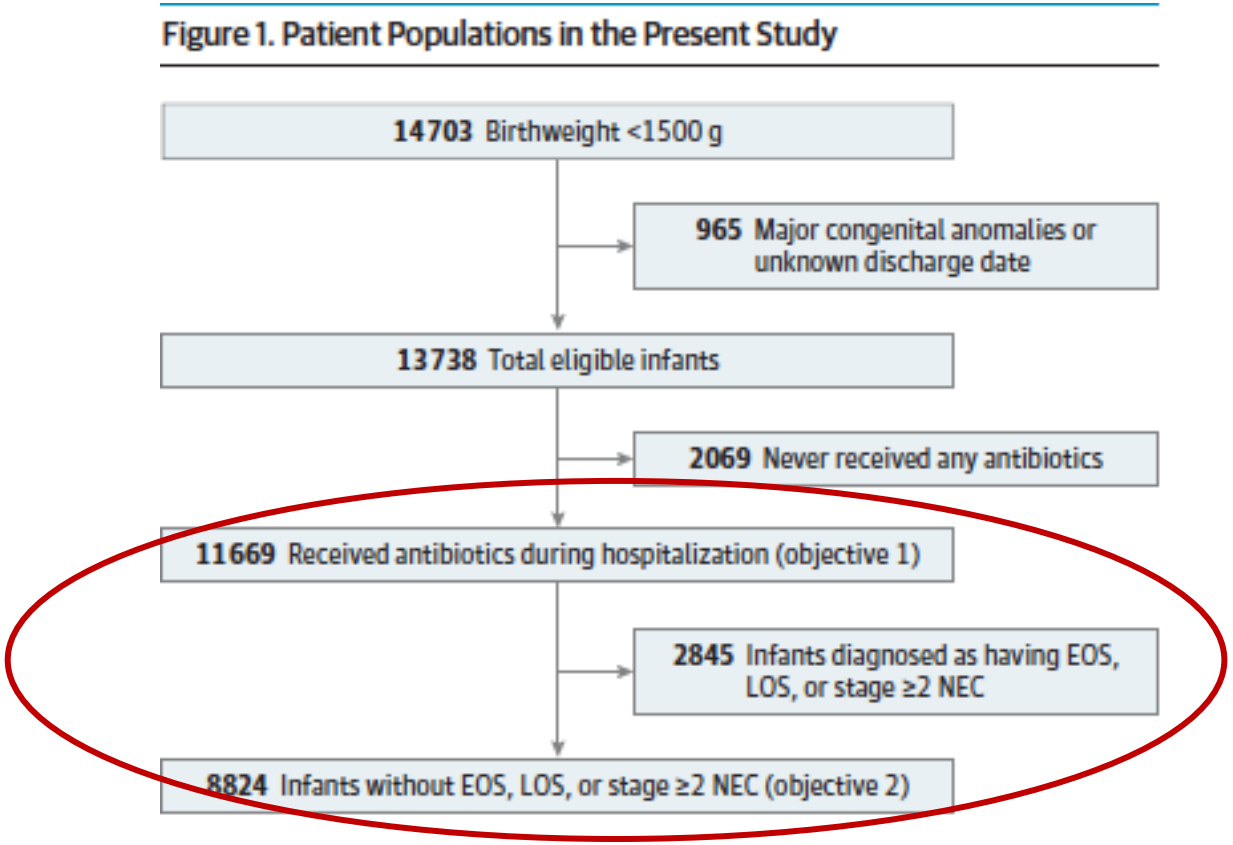
- L'alimentation entérale est la méthode la plus adaptée pour assurer un apport nutritionnel équilibré.
- Elle doit être débutée dès que possible (si possible dès J1)
- Le lait de femme est l'aliment de référence.
    - Son utilisation réduit le risque d'ECUN comparativement au lait artificiel (Lucas A Lancet, 1990).
- Il doit être enrichi en protéines et en calories chez les prématurés.
- Utiliser la nutrition trophique précoce = « lait médicament »





Stratégie pour débuter la nutrition entérale tôt, sans risque

Utilisation large des antibiotiques en NICU



Étude de cohorte rétrospective à partir du registre canadien
Canadian Neonatal Network database
Janvier 2010-dec 2014 (5 ans)

85% des WLBW ont reçu des antibiotiques
Parmi eux, 76% n'avaient pas d'infection, ni d'ECUN

Ting JY, JAMA Pediatr 2016

Table II. Initial empirical antibiotics, total antibiotic exposure, and select adverse outcomes

Description	Initial empirical antibiotic therapy, n = infants (% of total study infants)			*P* value
	0 Days, n = 60 (16.4%)	1-4 Days, n = 175 (48%)	≥5 Days, n = 130 (35.6%)	
Total days treated with antibiotics during hospital course, median (range) [interquartile range]	0 (0-21) [0-0]	3 (1-55) [3-8]	14 (5-84) [8-27]†	<.0001
Composite, no. (%)*	7 (11.7)	31 (17.7)	53 (40.8)†	<.0001
Late onset sepsis, no. (%)	7 (11.7)	23 (13.1)	46 (35.4)†	<.0001
NEC, no. (%)	0	8 (4.6)	9 (6.9)	.11
Death, no. (%)	0	8 (4.6)	12 (9.2)	.03

*Any outcome of death, sepsis, or NEC after 7 days of life.

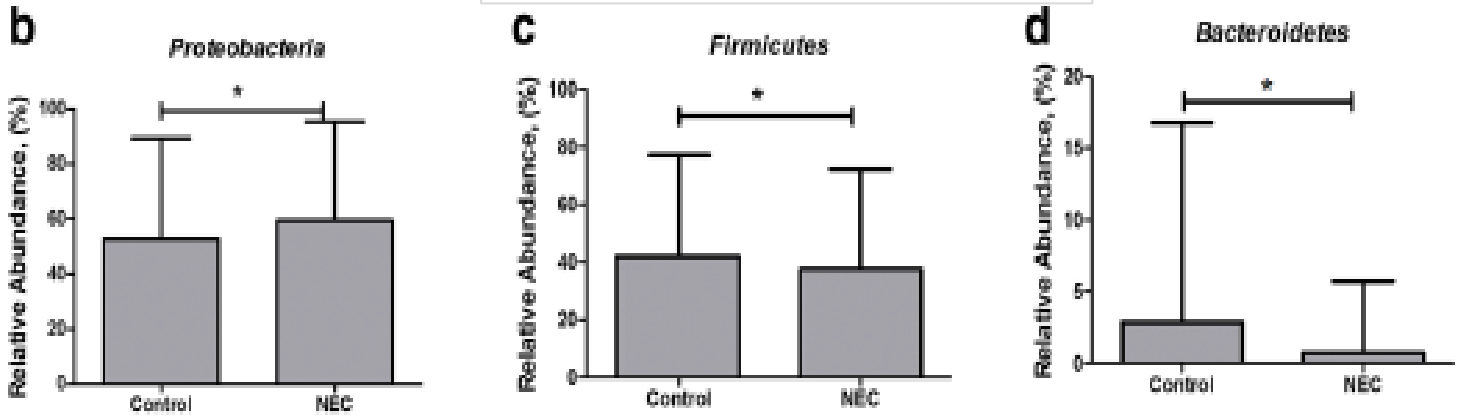
L'utilisation précoce prolongée des ATBT augmente le risque d'infection secondaire, d'ECUN et de décès

Kuppala VS, J Pediatr 2011

Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis

Mohan Pammi[1*], Julia Cope[2], Philip I. Tarr[3], Barbara B. Warner[3], Ardythe L. Morrow[4], Volker Mai[5], Katherine E. Gregory[6], J. Simon Kroll[7], Valerie McMurtry[8], Michael J. Ferris[8], Lars Engstrand[9], Helene Engstrand Lilja[10], Emily B. Hollister[11], James Versalovic[11] and Josef Neu[1]

Bactéries gram + et Clostridia, Bacilli dont Lactobacillus, Bifidobacteria



Bactéries gram – (Escherichia, Shigella, Salmonella…)

Bactéries gram – (Bacteroïdes)

Pammi *et al. Microbiome* (2017) 5:31

Trop de nouveau-nés traités, trop longtemps

- Mesures pragmatiques :
  - Évaluation initiale importante, qualité des prélèvements (hémoculture), arrêt des ATBT à 48h si cultures négatives
  - Limiter les risques infectieux : durée du cathéter (donc alimentation entérale précoce)
  - Limiter les risques d'ECUN : alimentation entérale, probiotiques?
- En cours d'évaluation :
  - Utilisation de l'intelligence artificielle pour améliorer les performances diagnostiques de l'infection : le système d'aide à la décision Digi-NewB (variabilité du rythme cardiaque)
  - Limiter la durée de l'antibiothérapie dans l'infection secondaire : l'utilisation de la PCT en cours d'évaluation (PHRC PROABIS)



Anémie

- Constante chez le grand prématuré
- 2 processus chronologiquement distincts :
  - *Précoce* (15 premiers jours) : qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine, spoliation sanguine
  - *Tardive* : diminution de l'érythropoïèse en lien avec une diminution de la production endogène d'EPO et une carence martiale.

Anémie



Seuils transfusionnels du nouveau-né < 32 SA et/ou < 1500 g

Recommandations HAS, 2014

B	Les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil. Cependant, les seuils transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, sont généralement recommandés chez les nouveau-nés : • avant le 7e jour de vie : ○ 11 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 \geq 30$ %, ○ 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée ou nécessite un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 < 30$ % ; • après le 7e jour de vie : ○ 10 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 \geq 30$ %, ○ 8 g/dl d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée avec oxygénodépendance ou avec un support ventilatoire (ventilation non invasive, pression positive continue nasale, lunettes à haut débit) avec une $FiO_2 < 30$ %, ○ 7 g/dl d'hémoglobine avec un taux de réticulocytes < 100 G/l chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée.



Anémie

PREVENTION / DIMINUTION DU NB DE TRANSFUSIONS :

- Clampage tardif du cordon ombilical
  - Clampage retardé d'au moins 30 secondes chez le nouveau-né prématuré (qq soit la position de l'enfant par rapport au placenta) = réduction des besoins transfusionnels. *Jasani. JAMA. 2020*
- Réduction des prélèvements sanguins : Prescription raisonnée, micro-tubes/micro-méthodes, surveillance non invasive.
- Supplémentation martiale et acide folique (à débuter entre S2 et S6) ; *Taylor. Pediatrics. 2013*
- Erythropoïétine humaine recombinante (discutée) : 250 UI/kg, 3 fois par semaine ; *Lopez. Arch Ped. 2015*

Thrombopénie

39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF
25 & 26 MARS 2022 MONTPELLIER Le Corum

► Thrombopénies non immunes

AE

- NP < 30 $G.L^{-1}$: le nouveau-né ou le prématuré est transfusé même s'il est stable sur le plan clinique.
- NP entre 30 et 50 $G.L^{-1}$: il n'y a pas d'indication à la transfusion de CP si le nouveau-né ou le prématuré est stable sur le plan clinique.

  En revanche, la transfusion est recommandée pour les enfants présentant :

  - soit des facteurs de risque :
    - âge gestationnel < 28 SA,
    - poids de naissance inférieur à 1 000 g
    - âge post-natal inférieur à 1 semaine ;
  - soit des signes cliniques pathologiques :
    - d'hémorragie,
    - d'instabilité hémodynamique ;
  - soit dans les situations suivantes :
    - CIVD (du fait des particularités de l'hémostase néonatale),
    - chirurgie,
    - exsanguino-transfusion.
- NP > 50 $G.L^{-1}$: il n'y a pas d'indication à la transfusion de CP.

En cas de geste invasif ou de chirurgie mineure, le seuil admis est de 50 $G.L^{-1}$ et en cas de chirurgie majeure de 100 $G.L^{-1}$.

Recommandations HAS, 2015

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates

Curley A, NEJM 2019

25 G/L vs 50 G/L

- 660 nouveau-nés < 34 SA (âge médian 26,6 SA, poids médian 740 g) avec taux de plaquettes < 100 G/L
- Dans le groupe au seuil de 50 G/L comparative au groupe 25 G/L :
  - Décès dans les 28 jours : x 1,57
  - Saignement grave : x 1,32
  - DPB à 36 SA : x 1,54
  - Au moins une transfusion de plaquettes : x 2,75

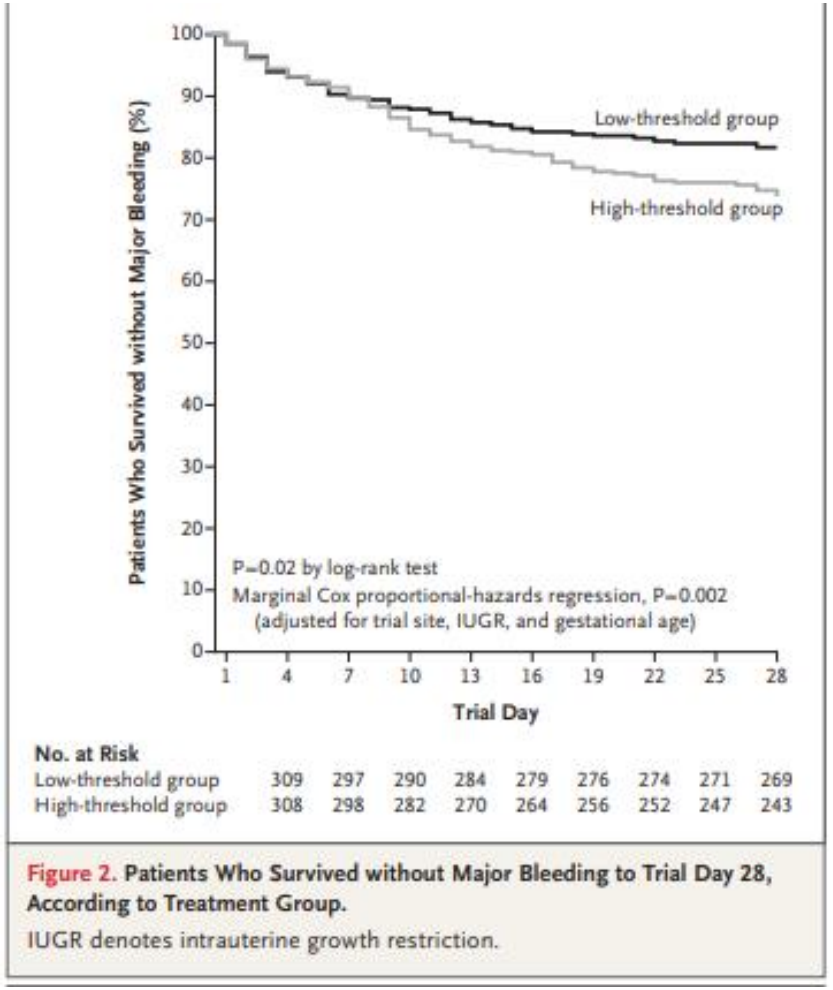
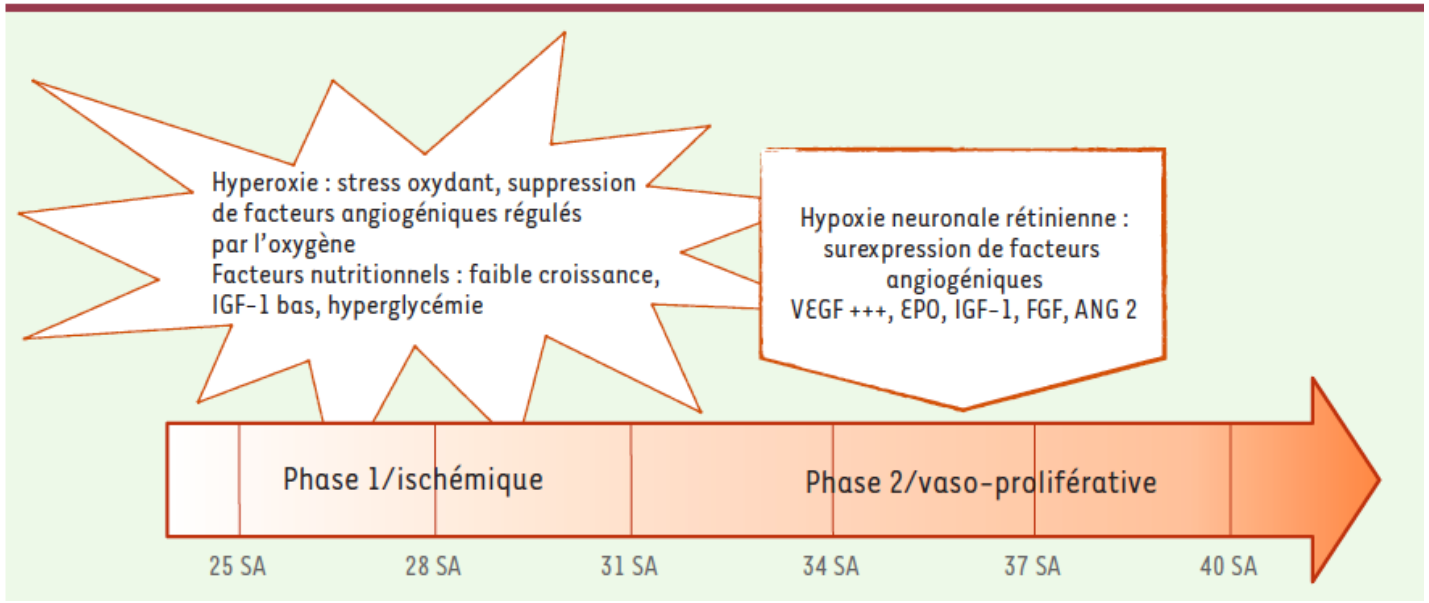


Figure 2. Patients Who Survived without Major Bleeding to Trial Day 28, According to Treatment Group.

IUGR denotes intrauterine growth restriction.

Rétinopathie



- Limites de saturation :
  - Recommandations < 28 SA : Cibles/Alarmes : 90-94%/88-95 % *Tsai ASH, Progress in Retinal and Eye Research 2021*
  - Recommandations WHO : Cibles/Alarmes : 88-94%/86-95 %
- Nutrition et croissance, lait de mère
- Traitement de l'hyperglycémie

Rétinopathie

- Utilisation de rétinographe pour le dépistage :
  - Permet de numériser les images avec une meilleure analyse et une comparaison dans le temps
  - Peut être utilisé par un personnel soignant entrainé puis interprété par un ophtalmologue.
- Anticorps anti-VEGF en cours d'évaluation



Une nouvelle philosophie des soins : les soins de soutien au développement

Review

Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit

Jean-Michel Roué,[1] Pierre Kuhn,[2] Maria Lopez Maestro,[3] Ragnhild Agnethe Maastrup,[4] Delphine Mitanchez,[5] Björn Westrup,[6] Jacques Sizun[7]

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017

Table 1 Evidence for the eight principles for family-centred care

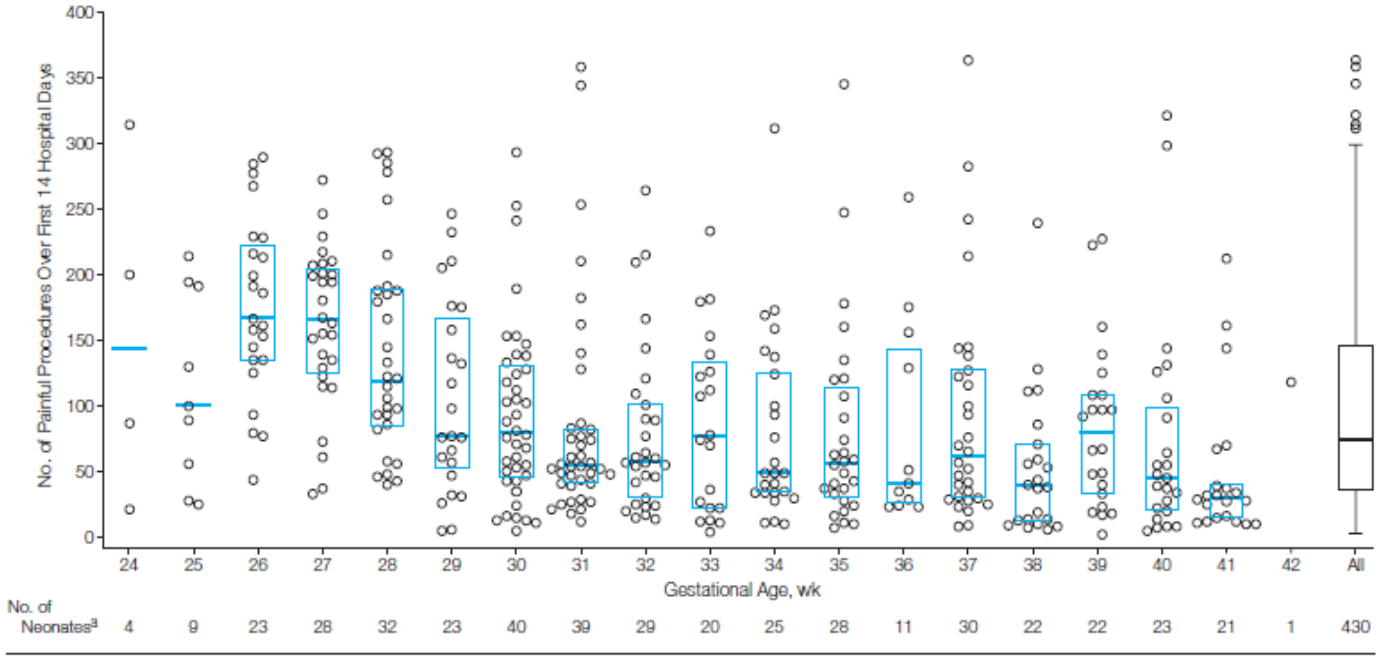
No	Standard	Nature of evidence (ref)
1	Free 24 hours/24 parental access	Human approach
2	Psychological parental support	Meta-analysis
3	Pain management	Meta-analysis
4	Environmental influences	Observational studies Meta-analysis
5	Postural support	Meta-analysis
6	Support of skin to skin	Meta-analysis
7	Lactation and breastfeeding support	Meta-analysis
8	Sleep protection	Animal studies





Douleur : prise de conscience

Figure 1. Number of Painful Procedures During the First 14 Days of Admission



Each circle represents a participating neonate; each blue bar the median value; error bars, values that are less than 1.5 box lengths from the edge of the box; data markers above the upper error bar, outliers; and the boxes, 25th and 75th percentiles.
[a]Represents the number of neonates contibuting data at each gestational age.

Nombre moyen de procédures douloureuses/jour : 10 (0-51)

EPIPAIN study, R Carbajal, JAMA 2008

Des mesures de bon sens

- Synchroniser les interventions médicales de routine avec les autres procédures de soins.
- Minimiser la fréquence des prélèvements sanguins.
  - Sont-ils utiles?
- Procédures locales pour limiter l'indication de la vérification de la glycémie (Holter glycémique)
- Privilégier les systèmes de surveillance non invasifs
  - PaO2-PaCO2 transcutanée
- Patchs antalgiques transdermiques

Mesures non pharmacologiques pour la prise en charge de la douleur

- Succion non nutritive
- Sucrose (max 0,1 ml x 10/j)
- Regroupement
- Peau à peau
- Lait de mère..









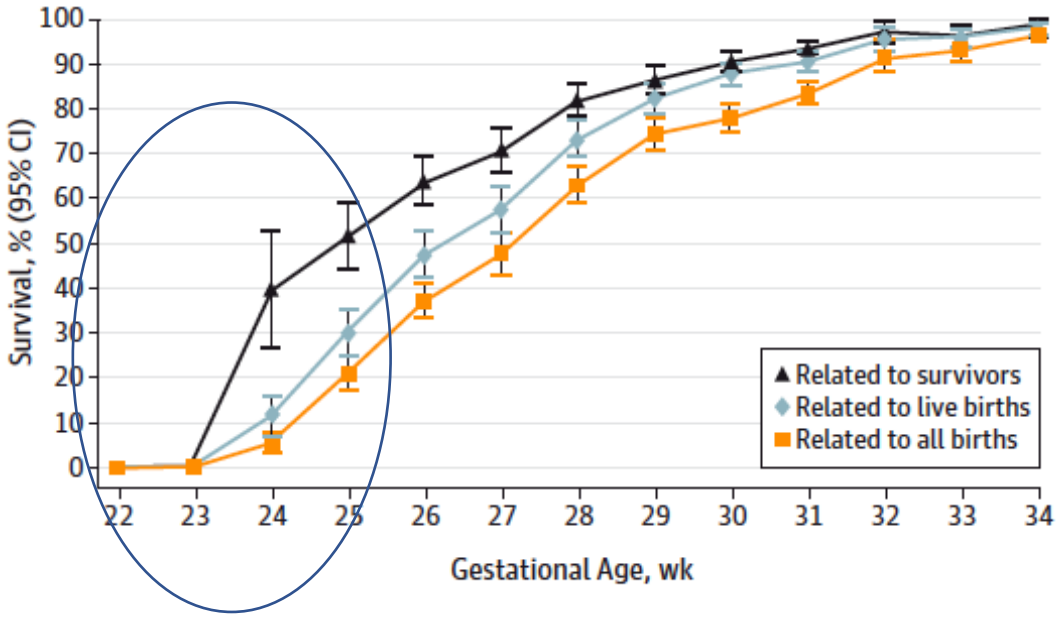
Séquelles neurologiques et devenir

Données de l'études EPIPAGE 2

Prématurité et survie : EPIPAGE 2

Étude de cohorte prospective en 201
6696 nouveau-nés entre 22 et 34 semaines révolues
25 régions françaises

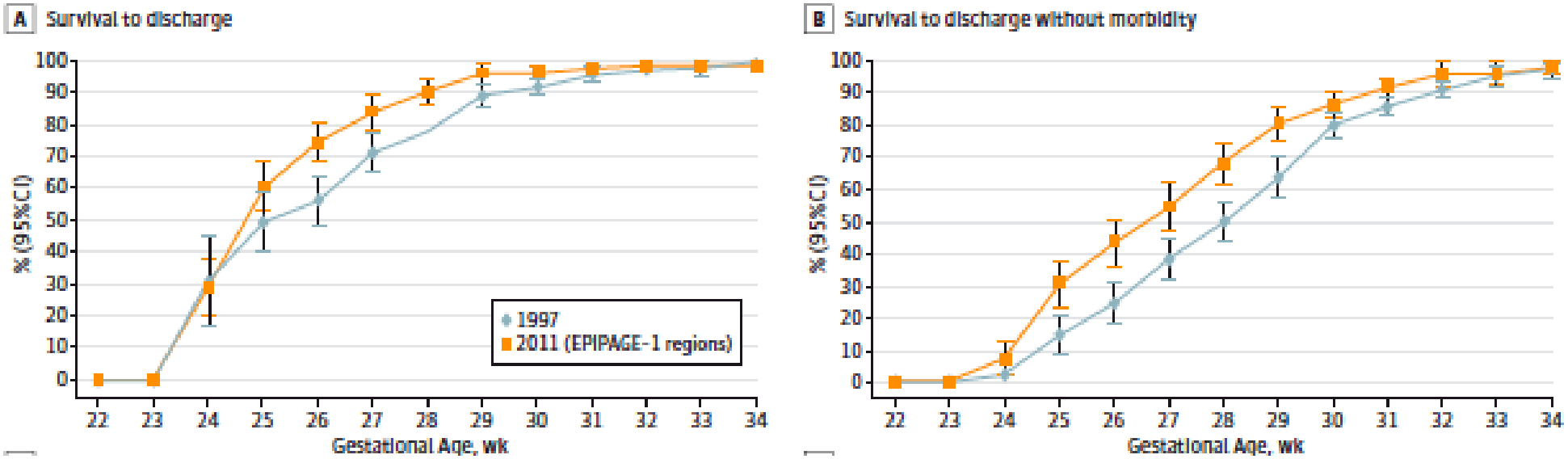
Figure 1. Survival Without Severe Neonatal Morbidity in 2011



Stade de prématurité	Nombre de semaines d'aménorrhée (SA)	Pourcentage de survie	% d'enfants sortis de néonatologie sans être atteint par une pathologie néonatale grave (morbidité sévère)
Extrêmes prématurés (n=2205)	avant 24 SA	0.7%	0%
	24 SA	31%	12%
	25 SA	59%	30%
	26 SA	75%	48%
Grands prématurés (n=3257)	27-31 SA	94%	81%
Modérément prématurés (n=1234)	32-34 SA	99%	97%

Ancel PY, Jama Pediatr 2015

Prématurité et survie : EPIPAGE 2



Ancel PY, Jama Pediatr 2015

EPIPAGE-2

5567
Eligible children born alive at 22-34 completed weeks of gestation

397
Parents refused participation (7%)

5170
Liveborn children with parental consent

729
Excluded
290 Died in delivery room
413 Died in neonatal intensive care unit
26 Died between discharge and 5½ years

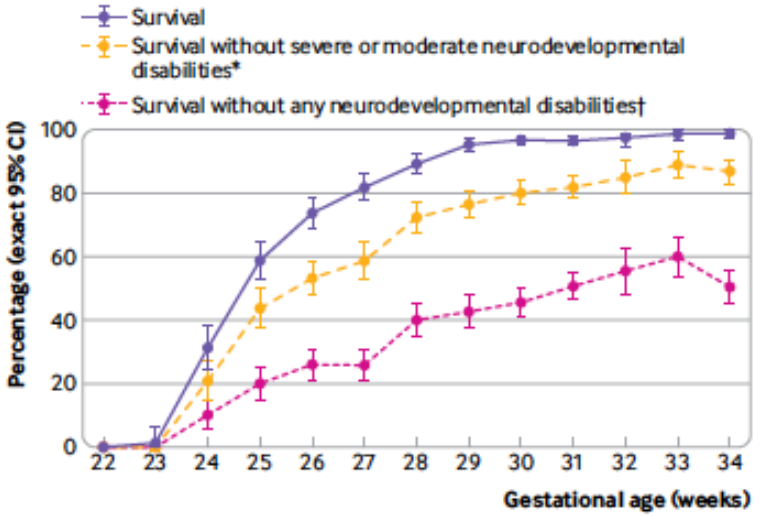
4441
Children born at 23-34 weeks of gestation* surviving at 5½ years of age

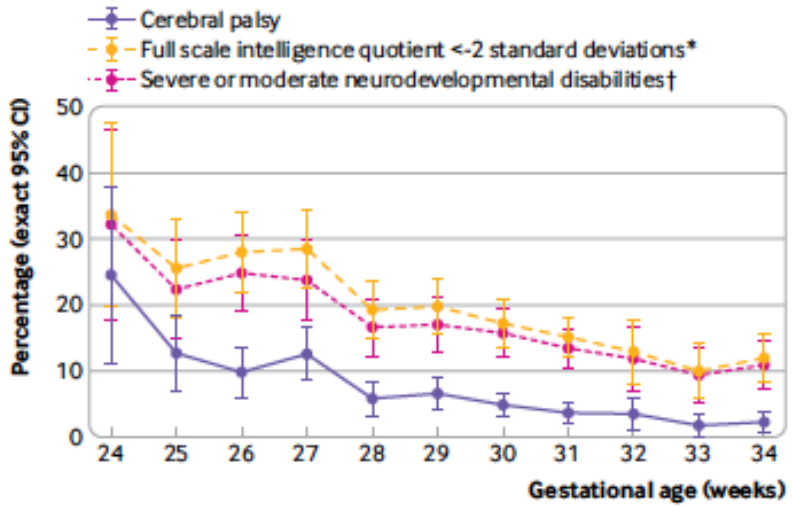
1358
Excluded
504 Follow-up refused by parents (11%)
854 Lost to follow-up/non-participation (19%)

3083
Surviving children evaluated at 5½ years of age
(including 365 (12%) evaluated by parental questionnaire only)

ELFE

592
Children born at term (37-41 weeks of gestation) evaluated at 5½ years





EPIPAGE 2 à 5 ans

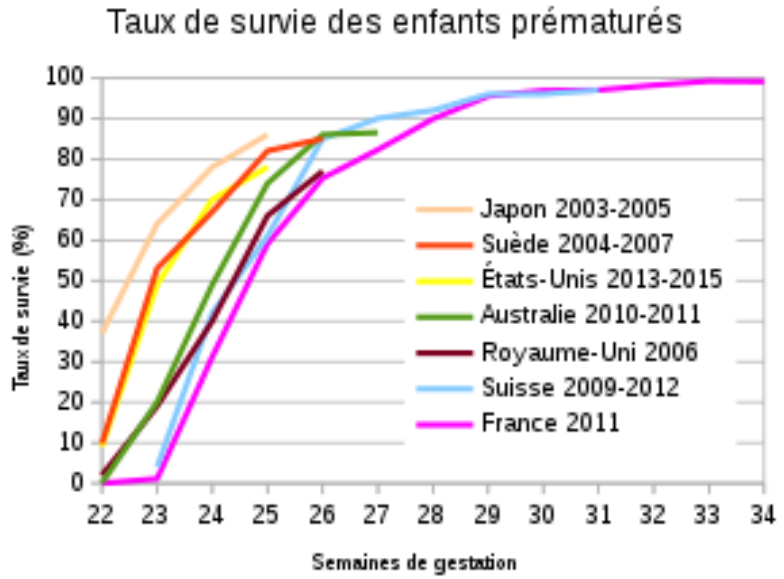
Pierrat V, BMJ 2021

Tableau 1 Taux de survie selon l'âge gestationnel des très grands prématurés : résultats de cohortes en population et de cohortes internationales.
Rates of survival in population-based and international cohorts of extremely preterm children.

	% de survie (nombre d'enfants vivants/nombre de naissances vivantes)					
	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA	27 SA
Australie [16] (2005)[c]	3 % (1/33)	20 % (7/35)	51 % (22/43)	67 % (31/46)	80 % (47/59)	89 % (64/72)
Japon [17] (2005)[a]	34 % (33/97)	54 % (153/282)	77 % (324/423)	85 % (428/501)	90 % (486/542)	92 % (376/408)
États-Unis [11] NICHD (2003–2007)[a]	6 % (25/421)	26 % (226/871)	55 % (748/1370)	72 % (1078/1498)	84 % (1319/1576)	88 % (1616/1838)
Suède [12,13] Express (2004–2007)[b]	10 % (5/51)	52 % (53/101)	67 % (96/144)	81 % (167/205)	85 % (176/206)	–
Royaume-Uni [10] EPICure 2 (2006)[a]	2 % (3/152)	19 % (66/339)	40 % (178/442)	66 % (346/521)	77 % (448/580)	–
Pays-Bas [14] (2007)[a]	–	0 % (0/15)	7 % (3/45)	58 % (55/95)	71 % (86/121)	–
France [24] Epipage 2 (2011)[a]	0 % (0/58)	1 % (1/89)	31 % (58/186)	59 % (182/308)	75 % (311/413)	82 % (329/400)

[a] Survie à la sortie d'hospitalisation.
[b] Survie à 1 an
[c] Survie à 2 ans.

Attitude des centres français aux limites de la viabilité



Expositions précoces et santé à l'âge adulte

Tableau I. Relations entre causes précoces et maladies survenant à l'âge adulte décrites dans la littérature.

Causes précoces	Conséquences à l'âge adulte
Restriction de croissance intra-utérine, faible poids de naissance	Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaire, maladie rénale chronique, bronchopathies obstructives
Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive	Obésité, insulinorésistance, diabète de type 2
Prématurité	Retard cognitif et moteur, diabète de type 2, hypertension,
Croissance post natale ralentie	Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires
Croissance post natale excessive	Obésité, cancer
Exposition de la mère et du jeune enfant à des toxiques	Retard cognitif et moteur, obésité, puberté précoce, infertilité, cancer, hypertension, maladies cardiovasculaires
Infection maternelle pendant la grossesse, infections précoces de l'enfant	Asthme, maladies cardiovasculaires, autisme, shizophrénie
Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective	Retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux, obésité

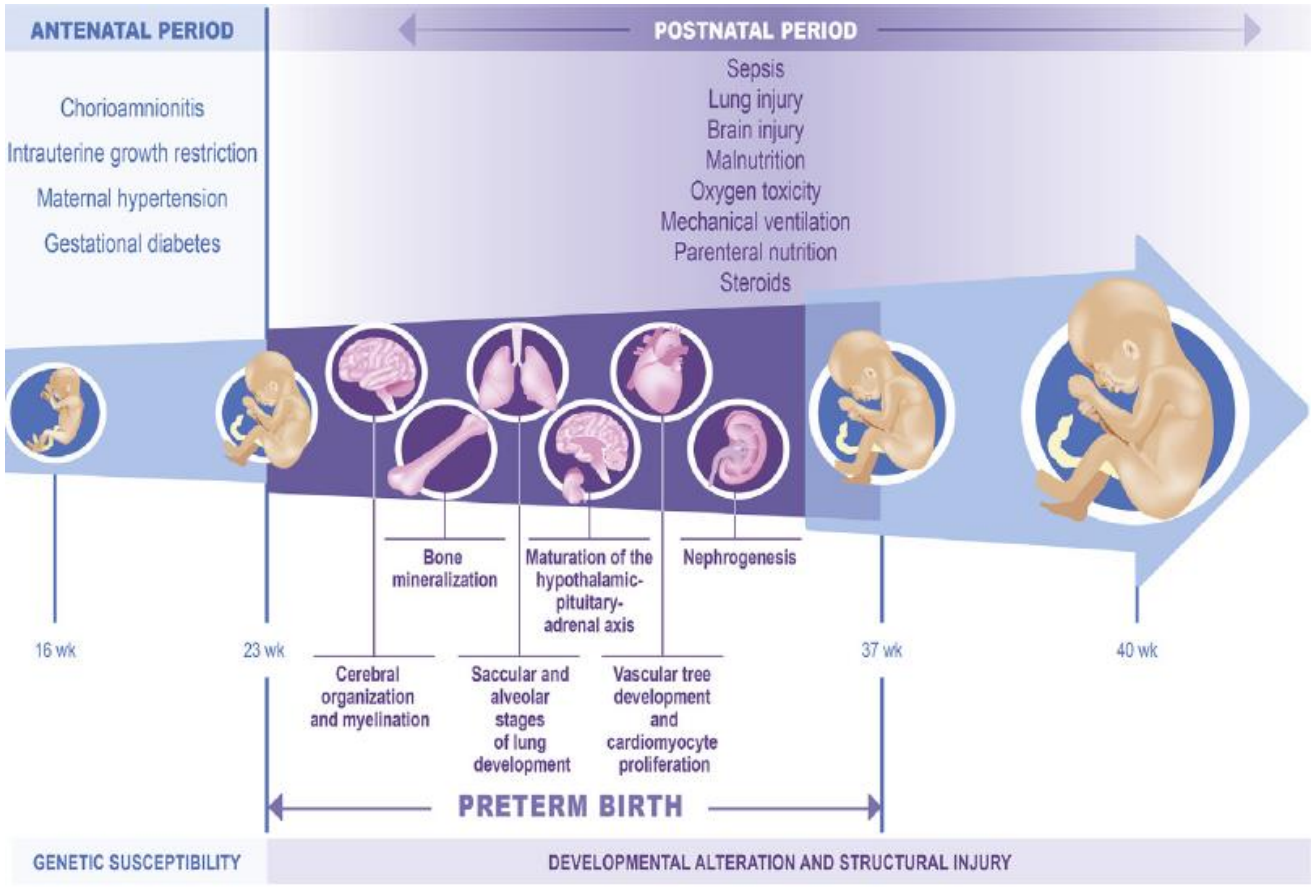






Concept du déterminisme précoce des maladies de l'adulte ou DOHAD
(developmental origine of health and diseases)

Prématurité et DOHAD



Nuyt AM, Clin Perinatol 2017

Prématurité et DOHAD

Summary: adult cardiovascular and metabolic outcomes after very preterm birth

Heart and vessels

- Higher blood pressure, higher rates of hypertension including hypertensive complications of pregnancy, higher cerebrovascular diseases and rates of death from cardiovascular causes
- Changes in ventricle wall thickness, which may be related to degree of prematurity

Kidneys

- Smaller kidneys. Probable increased susceptibility to second hits. In young adulthood, no clinically significant impact on renal function is reported.

Metabolic: glucose and lipid metabolism

- Higher glucose intolerance, type 2 diabetes including gestational diabetes
- No major dyslipidemia in young adulthood
- Increased rates of nonalcoholic fatty liver disease and abdominal obesity

Nuyt AM, Clin Perinatol 2017

Conclusions



- Spécialité relativement jeune (décembre 1964, hôpital Saint Vincent de Paul Paris, Pr Gilbert Hault)
- Période initiale centrée sur la survie : prise en charge respiratoire, séquelles neurologiques
- Période actuelle : de nouvelles prises de conscience, réflexion plus globale de la prise en charge
  - Développement de techniques moins invasives
  - Nutrition, croissance
  - Utilisation des ATBT et ses conséquences à court et à long terme
  - Soins de développement (environnement, parents, douleurs, installation…)
  - Interrogations sur le devenir cardiométabolique à long terme

Limiter la iatrogénie

39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française



25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum

Merci pour votre attention

