

Thérapeutiques anténatales de maturation et de protection cérébrale: peut-on améliorer le pronostic des nouveau-nés prématurés?

Dr Sergio ELENi DIT TROLLI

Médecine et Réanimation Néonatale

CHU de Nice

Prématurité

- Toutes naissances < 37SA
- 1995 : 5,9% des naissances
- 2010: 7,4% des naissances

32-37SA

Prématurité
« simple »

85%

28-32SA

Grande
Prématurité

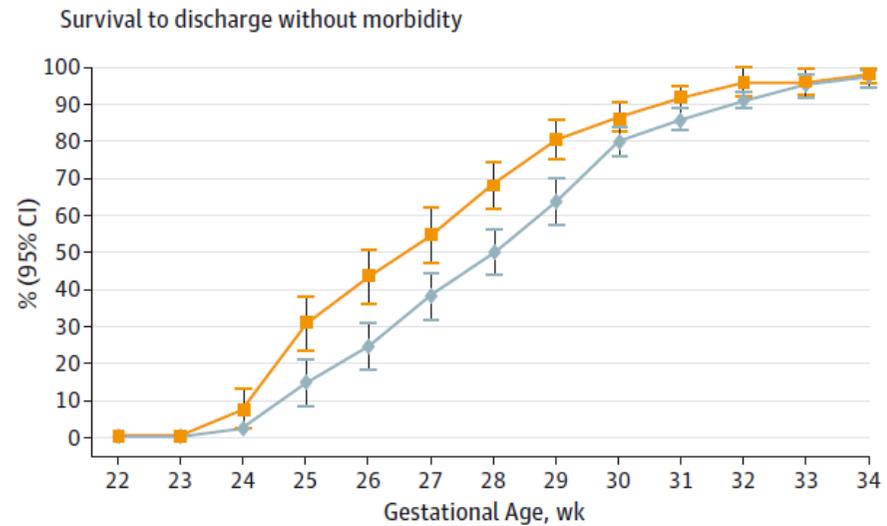
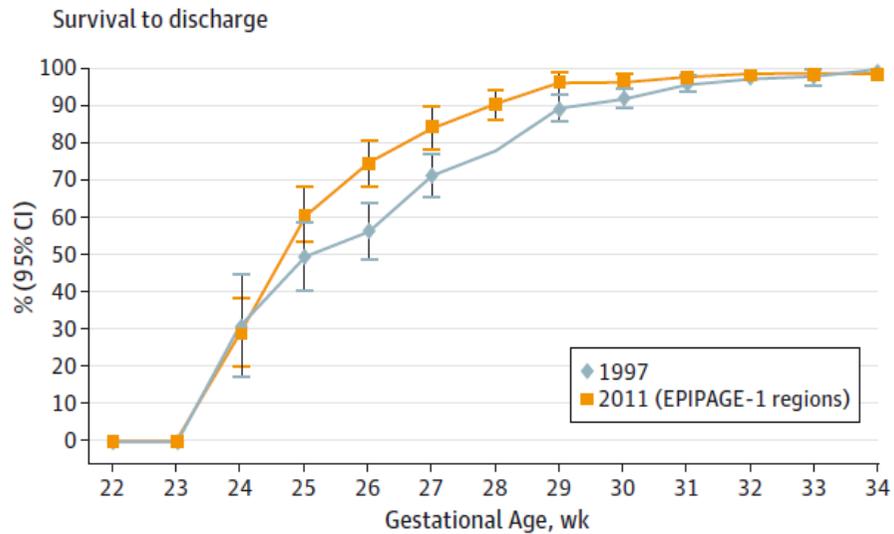
10%

<28SA

Très grande
prématurité

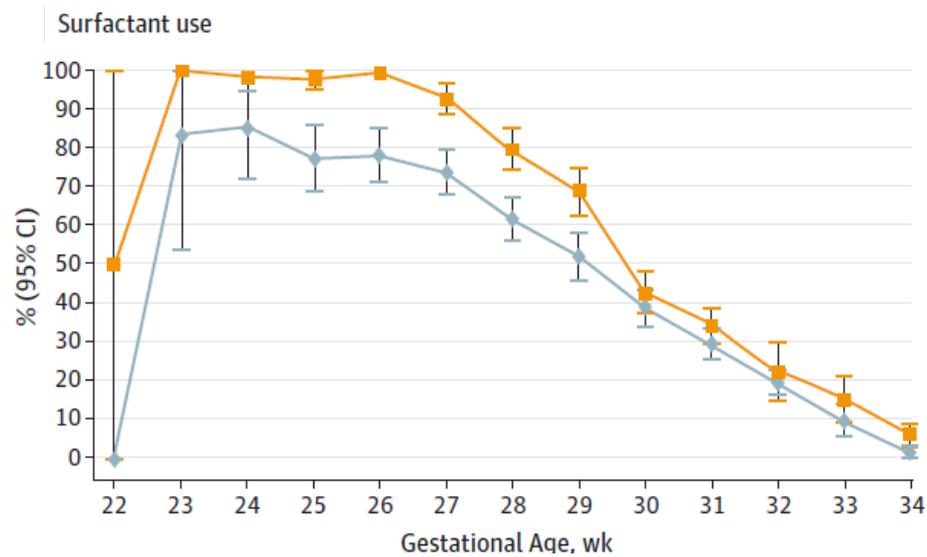
5%

Comment vont -ils?



Risques et complications

- Court terme
 - SDR (MMH)

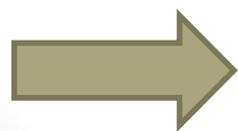


- ECUN: rare

Risques et complications

- Hémorragie intra-ventriculaire

GA WG	N	IVH grade									
		IV		III		II		I		No IVH	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
22–23	5	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	3	(60.0)
24	102	23	(22.6)	10	(9.8)	24	(23.5)	11	(10.8)	34	(33.3)
25	263	37	(14.1)	24	(9.1)	73	(27.8)	43	(16.3)	86	(32.7)
26	377	38	(10.1)	23	(6.1)	53	(14.1)	59	(15.6)	204	(54.1)
27	363	12	(3.3)	19	(5.2)	57	(15.7)	82	(22.6)	193	(53.2)
28	433	12	(2.8)	12	(2.8)	70	(16.2)	76	(17.5)	263	(60.7)
29	483	10	(2.1)	15	(3.1)	63	(13.0)	75	(15.5)	320	(66.3)
30	657	10	(1.5)	10	(1.5)	43	(6.6)	114	(17.3)	480	(73.1)
31	812	7	(0.9)	10	(1.2)	54	(6.7)	131	(16.1)	610	(75.1)
Total	3495	150	(3.8 ^b)	123	(3.3 ^b)	438	(12.1 ^b)	591	(17.0 ^b)	2193	(63.8 ^b)



Cerebral palsy (8% < 28SA), trouble neuro-développemental

A plus long terme?

- Respiratoire: DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE
 - Cerebral Palsy ou trouble neuro-développemental: 20 à 60%
 - Ré hospitalisations plus fréquentes
 - VEMS diminué à 15 ans
- Neuro-cognitif:
 - IQ à 19 ans?

	VLBW, n=55		Non-CP VLBW, n=51		Comparison, n=81
	Mean, (SD or range)	p value (vs comparison)	Mean (SD or range)	p value (vs comparison)	Mean (SD or range)
Full-scale IQ	88 (13)	<0.001	89 (13)	<0.001	101 (12)
Verbal IQ	87 (11)	<0.001	87 (11)	<0.001	98 (12)

A plus long terme?

- Sous scores:

WAIS-III subtests	VLBW (n=55), mean (SD)	Comparison (n=81), mean (SD)	p value
Verbal subtests			
Vocabulary	8.4 (2.1)	9.8 (2.1)	<0.001
Similarities	7.6 (2.4)	9.4 (3.3)	0.001
Information	9.0 (3.1)	10.4 (2.7)	0.007
Arithmetic	6.9 (2.7)	9.8 (3.0)	<0.001
Digit span	7.5 (2.4)	8.3 (2.2)	0.025
Letter-number sequencing	6.8 (2.8)	7.9 (2.3)	0.038
Comprehension	8.2 (2.0)	10.1 (1.9)	<0.001
Performance subtests			
Picture completion	9.3 (3.1)	10.6 (2.5)	0.010
Block design	9.0 (3.8)	12.5 (2.9)	<0.001
Matrix reasoning	9.5 (3.3)	11.6 (2.3)	<0.001
Digit symbol	7.1 (2.7)	8.9 (2.5)	<0.001
Symbol search	9.2 (3.7)	10.9 (2.6)	0.003
Picture Arrangement	8.0 (3.2)	9.9 (2.7)	<0.001

- Mais aussi plus de :
 - Troubles de l'attention
 - Mauvaises insertions sociales
 - Troubles psychiatriques, spectres autistiques.....

Et le « late preterm »?

- Par rapport aux NN à terme
 - Risque « classe spécialisée »: 1,3-2,8
 - Risque de redoublement : 1,3-2,2
 - Plus de difficultés de langage et de lecture
 - A 6, 10 et 15 ans: IQ < full term
- A l'âge adulte: peu de données mais.....
 - Risques augmentés:
 - 30% maladies psychiatriques
 - 50% troubles autistiques
 - 30 à 80% troubles envahissants du comportement...

Prévention post-natal

- Environnement:
 - soins de développement
 - soins parents enfants
 - limitation stress: auditif, visuel
- Thérapeutique:
 - Citrate caféine:
 - À 18 mois: diminution des DBP, rétinopathies, survie sans séquelle à 18 mois
 - Moins de handicap moteur à 11 ans....

Stratégie anténatale

- Prévenir prématurité
- CAN
- Protection cérébrale Sulfate Mg

Prévenir la prématurité

Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences

CNGOF 2016

- Conseils de vie et règles hygiéno-diététiques
- Cerclage
- Mesure longueur du col
- Hospitalisation en cas de menace d'accouchement prématuré
- Tocolyse
- Antibiothérapie en cas de rupture prématurée des membranes....

CAN

- Premières études : année 1970
- Réduction risque de MMH (SDR)
 - une augmentation de l'activité enzymatique, notamment celle de la cytidylphosphocholine transférase (CPCT), augmentation de la quantité d'ARNm transcrit du gène de la CPCT et du gène de l'acide gras synthase: élévation de la concentration intracellulaire des acides gras précurseurs
 - favorise l'incorporation de précurseurs dans les composants essentiels du surfactant comme le phosphatidylglycérol
 - transport cytoplasmique, maturation et excrétion dans l'alvéole

CAN: les certitudes

- <34SA
- Menace d'accouchement prématuré « imminent »
- 1 cure de corticostéroïdes (bethaméthasone)
- Respiratoire: survenue d'un SDR néonatal

Study or subgroup	Corticosteroids	Control	Risk Ratio M-	Weight	Risk Ratio M-
Total (95% CI)	3913	3851		100.0 %	0.66 [0.56, 0.77]

- Hémorragie intra-ventriculaire

Study or subgroup	Corticosteroids	Control	Risk Ratio M-	Weight	Risk Ratio M-
Total (95% CI)	3068	3025		100.0 %	0.55 [0.40, 0.76]

- ECUN

Study or subgroup	Corticosteroids	Control	Risk Ratio M-	Weight	Risk Ratio M-
Total (95% CI)	2380	2322		100.0 %	0.50 [0.32, 0.78]

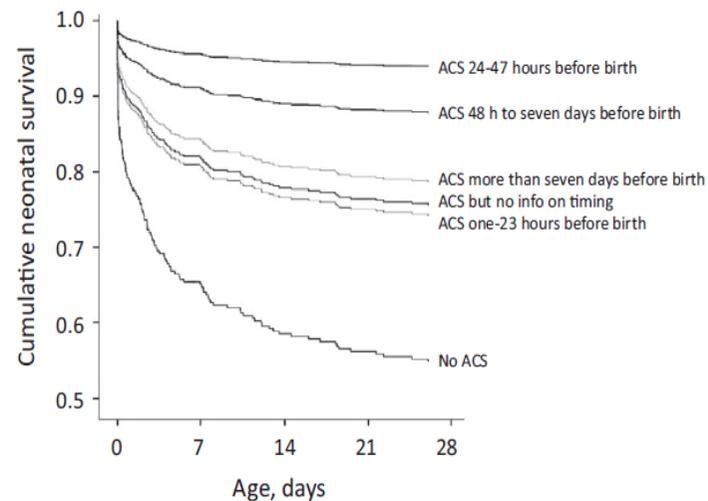
CAN: les certitudes

- Mais aussi:
 - Mortalité néonatale
 - Infections précoces
 - Utilisation de surfactant exogène.....
- Pas d'effet: dysplasie broncho-pulmonaire
- Développement à long terme???

Study or subgroup	Corticosteroids	Control	Risk Ratio	Weight	Risk Ratio
Total (95% CI)	135	138		100.0 %	0.24 [0.01, 4.95]

CAN: importance du timing

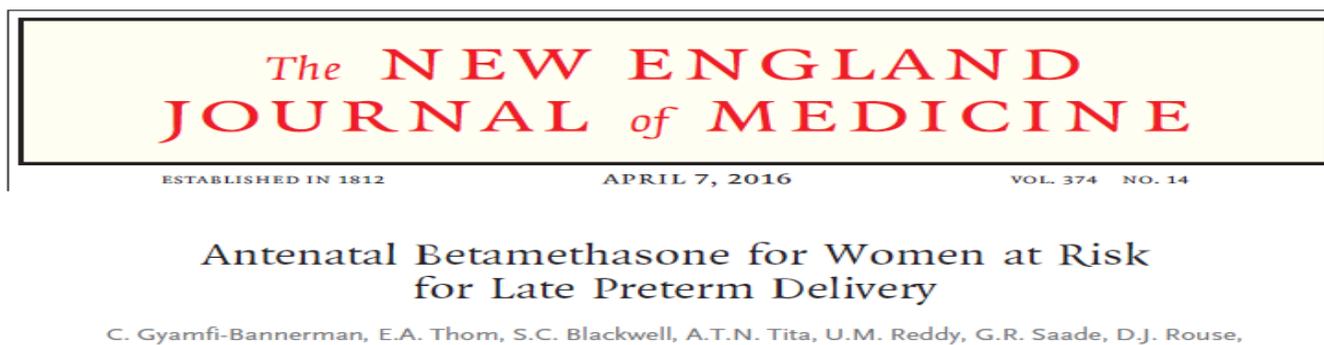
- Optimal : >24h et < de 7 jours



- 1 cure = 2 injections espacées 12 ou 24h?
- Cures multiples :
 - 2^{ème} cure 14 à 21 jours après une première si récurrence MAP
 - + de 2 cures: risques à long terme +++

CAN et late preterm

- Pourquoi ?
 - 60 à 70% des NN prématurés
 - Morbidité +++ (coût)



- Randomisation, double-aveugle: 1400 patientes/groupe

Table 2. Neonatal Respiratory Outcomes.*

Outcome	Betamethasone (N=1427)	Placebo (N=1400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Primary outcome†	165 (11.6)	202 (14.4)	0.80 (0.66–0.97)	0.02
CPAP or high-flow nasal cannula for ≥2 continuous hr	145 (10.2)	184 (13.1)	0.77 (0.63–0.95)	0.01

CAN et late preterm

- Pas plus de
 - Ventilation mécanique
 - ECMO
 - Décès
- Diminution de la morbidité respiratoire toutes les 35 femmes traitées

Recommandations pour la pratique clinique :Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences

CNGOF 2016

- Après 34 SA, il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander l'administration systématique de corticoïdes anténatale (grade B), mais une cure pourra toutefois être discutée dans les situations à haut risque de détresse respiratoire sévère, en particulier en cas de césarienne programmée (grade C).

CAN en conclusion

- Certitudes:
 - < 34SA
 - 1 cure de béthamétasone
 - > 24h et < 7 jours

- Incertitudes:
 - 2^{ème} cure
 - > 34SA

Sulfate de Magnésium: un accident?

- Utilisation depuis les années 70 comme...tocolytique
- Plusieurs méta analyses: pas d'argument pour recommander son utilisation
- Pré-Eclampsie/Eclampsie ++++
- 2 études observationnelles:
 - CP et MgSO₄:
 - Pré-éclampsie: OR 0,14
 - Sans pré-éclampsie: OR 0,25
 - CP et Mg SO₄: OR 0,11
 - MR et Mg SO₄: OR 0,30 (ns)

Sulfate de Magnésium: physiologie

- Protection cellulaire:
 - Blocage canaux glutamate Ca^{++} dép
 - Stabilisant des membranes
 - Antioxydant
- Effets hémodynamiques:
 - Augmentation du flux sanguin cérébral
 - Diminution des fluctuations de la PA
- Diminution cytokines pro-inflammatoires:
 - Diminution activation NF KB
 - Diminution TNF beta et IL6

Sulfate de Magnésium: physiologie (passage placentaire)

- 111 femmes: indications multiples (pré-éclampsie, tocolyse, neuroprotection)
- Bolus 4g puis entretien 2g/h
- Prélèvements sang maternel + sang veine ombilicale à la naissance

➔ Ratio Magnésémie VO/ Sang Maternel: **0,94 (+/- 0,15)**

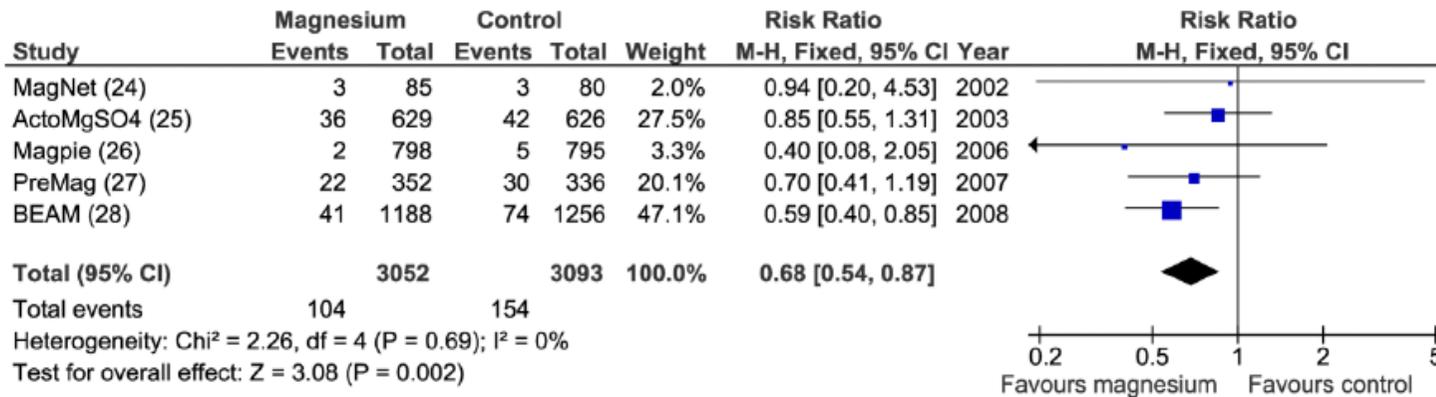
Sulfate de Magnésium: neuroprotection des nouveau-nés prématurés ?

Table 3 Randomised controlled trials assessing the effect of magnesium sulfate on the incidence of cerebral palsy in preterm infants

Trial (reference)	Setting (centres)	Participants' gestation (N)	Magnesium sulfate regimen	
			Loading	Maintenance
MagNet ²³	USA (1)	<34 weeks (149)	4 g bolus	2–3 g/h
ActoMgSO ₄ ²⁴	Australasia (16)	<30 weeks (1062)	4 g over 20 min	1 g/h (up to 24 h)
Magpie ^{25*}	175 hospitals in 33 countries†	<37 weeks (1544)	4 g over 10–15 min	1 g/h intravenous, or 5 g every 4 h intramuscular (up to 24 h)
PreMag ²⁶	France (13)	<33 weeks (573)	4 g over 30 min	None
BEAM ²⁷	USA (20)	<32 weeks (2241)	6 g over 20–30 min	2 g/h

*The Magpie Trial evaluated whether magnesium prevented eclampsia in women with pre-eclampsia in women at all gestational ages. Subgroup data for women <37 weeks when randomised were provided for inclusion in the Cochrane review.

†Predominantly low-income and middle-income countries.



Sulfate de Magnésium: effets secondaires?

Table 4. Maternal Obstetrical Outcomes and Adverse Events Potentially Attributable to the Study Intervention.*

Variable	Magnesium Sulfate (N=1096)	Placebo (N=1145)	P Value
Obstetrical outcomes			
Gestational age at delivery — wk	29.8±3.1	29.7±3.1	0.32
Receipt of antenatal corticosteroids — no. (%)	1062 (96.9)	1116 (97.5)	0.49
Chorioamnionitis — no./total no. (%)	127/1086 (11.7)	131/1141 (11.5)	0.88
Cesarean delivery — no./total no. (%)	417/1086 (38.4)	448/1141 (39.3)	0.68
Endometritis — no./total no. (%)	74/1086 (6.8)	80/1141 (7.0)	0.85
Pulmonary edema — no./total no. (%)	8/1086 (0.7)	3/1141 (0.3)	0.11
Adverse events†			
Any adverse event — no./total no. (%)	833/1078 (77.3)	140/1125 (12.4)	<0.001
Flushing — no./total no. (%)	703/1078 (65.2)	74/1125 (6.6)	<0.001
Sweating — no./total no. (%)	307/1078 (28.5)	28/1125 (2.5)	<0.001
Pain or burning at intravenous site — no./total no. (%)	259/1078 (24.0)	29/1125 (2.6)	<0.001
Nausea or vomiting — no./total no. (%)	166/1078 (15.4)	19/1125 (1.7)	<0.001
Respiratory depression — no./total no. (%)‡	7/1078 (0.6)	3/1125 (0.3)	0.22
Infusion stopped because of adverse event — no./total no. (%)	45/1078 (4.2)	16/1125 (1.4)	<0.001

Table 5. Selected Neonatal Outcomes According to Treatment Group.*

Outcome	Magnesium Sulfate (N=1174)	Placebo (N=1244)	Relative Risk (95% CI)
Birth weight — g	1410±567	1424±577	
5-Minute Apgar score <7 — no./total no. (%)	212/1171 (18.1)	229/1240 (18.5)	0.96 (0.81–1.15)
Resuscitation in the delivery room — no./total no. (%)†			0.92 (0.83–1.02)
None	194/1172 (16.6)	197/1244 (15.8)	
Oxygen bag, mask, or both	524/1172 (44.7)	520/1244 (41.8)	
Intubation	412/1172 (35.2)	487/1244 (39.1)	
Chest compressions	42/1172 (3.6)	40/1244 (3.2)	
Hypotension treated with vasopressors — no./total no. (%)	248/1171 (21.2)	265/1244 (21.3)	1.00 (0.85–1.17)
Generalized hypotonicity — no./total no. (%)	85/1171 (7.3)	88/1244 (7.1)	1.00 (0.75–1.35)
Culture-proven sepsis — no./total no. (%)	200/1171 (17.1)	220/1244 (17.7)	0.97 (0.81–1.16)
Necrotizing enterocolitis — no./total no. (%)	116/1171 (9.9)	94/1244 (7.6)	1.27 (0.97–1.66)
Retinopathy of prematurity — no./total no. (%)	263/1171 (22.5)	283/1244 (22.7)	0.98 (0.84–1.15)
Respiratory distress syndrome — no./total no. (%)	585/1171 (50.0)	656/1244 (52.7)	0.96 (0.88–1.04)
Mechanical ventilation — no./total no. (%)	613/1171 (52.3)	709/1244 (57.0)	0.92 (0.85–0.99)
Bronchopulmonary dysplasia — no./total no. (%)	213/1171 (18.2)	218/1244 (17.5)	1.03 (0.86–1.23)
Patent ductus arteriosus — no./total no. (%)	151/1171 (12.9)	173/1244 (13.9)	0.95 (0.77–1.18)
Seizures — no./total no. (%)	23/1171 (2.0)	29/1244 (2.3)	0.79 (0.45–1.38)
Findings on cranial ultrasonography — no./total no. (%)			
Any intraventricular hemorrhage	218/1112 (19.6)	252/1184 (21.3)	0.91 (0.78–1.08)
Grade III or IV intraventricular hemorrhage	23/1112 (2.1)	38/1184 (3.2)	0.64 (0.38–1.06)
Periventricular leukomalacia	21/1112 (1.9)	27/1184 (2.3)	0.83 (0.47–1.45)
Major congenital anomaly — no./total no. (%)	47/1112 (4.0)	33/1184 (2.7)	1.51 (0.97–2.33)

Sulfate de Magnésium: au total



- The neuroprotective role for antenatal magnesium sulphate therapy given to women at risk of preterm birth for the preterm fetus is now established. The number of women needed to be treated to benefit one baby by avoiding cerebral palsy is 63 (95% confidence interval 43 to 87). Given the beneficial effects of magnesium sulphate on substantial gross motor function in early childhood, outcomes later in childhood should be evaluated to determine the presence or absence of later potentially important neurological effects, particularly on motor or cognitive function.

Sulfate de Magnésium: au total

Recommandations pour la pratique clinique :Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences

CNGOF 2016

- L'administration anténatale de sulfate de magnésium (MgSO_4) intraveineux avant 32 SA réduit les taux de paralysie cérébrale et de troubles du développement moteur de l'enfant né prématuré. Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 4 g suivie d'une dose d'entretien de 1 g/h jusqu'à l'accouchement pour une durée maximale de 12 h.

Sulfate de Magnésium: au total



Août 2015

www.mcsprogram.org

Recommandations de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées

Grandes lignes et messages clés des recommandations mondiales 2015 de l'Organisation Mondiale de la Santé

Recommandation 3 : le sulfate de magnésium pour protéger le fœtus des complications neurologiques

Recommandation 3 : l'utilisation de sulfate de magnésium est recommandée chez les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré imminent avant 32 semaines d'âge gestationnel en prévention de l'infirmité motrice cérébrale chez le nourrisson et l'enfant.

- Le sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice ne devrait être administré que si l'accouchement prématuré est susceptible de survenir dans les 24 heures.
- Trois schémas posologiques (4 g par voie IV pendant 20 minutes, puis 1 g/heure jusqu'à l'accouchement ou pendant 24 heures ; 4 g par voie IV pendant 30 minutes ou bolus IV de 4 g en dose unique ; et 6 g par voie IV sur 20 à 30 minutes, puis perfusion d'entretien de 2 g/heure) ont été testés dans les essais ayant montré un effet protecteur contre l'infirmité motrice cérébrale et le décès ou l'infirmité motrice cérébrale seule.
- Les données disponibles actuellement sont insuffisantes pour recommander un schéma posologique plutôt qu'un autre.
- Cette recommandation s'applique aux grossesses uniques et multiples.
- De plus amples recherches sont nécessaires afin de déterminer si un traitement répété par MgSO₄ à des fins de neuroprotection fœtale est approprié (si l'accouchement n'intervient pas immédiatement).

Conclusions

- En 2017, l'état de santé à long terme des enfants nés prématurément dépend
 - Prise en charge maternité et néonatalogie de niveau adapté
 - Bonnes pratiques de néonatalogie
 - Bonnes pratiques anténatales:
 - Corticothérapie maturative avant 34SA
 - Sulfate de Magnésium avant 33SA