**APNEES DE LA PREMATURITE ET CAFEINE**

*The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012*

*T.Lacy Gomella 2013*

*NeoReviews Vol.14 No.11 November 2013*

*UpToDate 2015*

**MECANISME DES APNEES DU PREMA**

* Pic au 7ème jour de vie
* Immaturité des centres respiratoires du tronc cérébral (myélinisation incomplète)
* Réponse particulières du prématuré à
  + L’hypercapnie : Chez l’adulte, une baisse la PCO2 de seulement > 3 mmHg entraine une pauses respiratoire compensatoire alors que chez le nouveau-né prématuré, il suffit d’une baisse de la PCO2 de 1,3 mm Hg pour que surviennent des apnées => **2x plus sensible** !
  + L’hypoxémie : auhmente intialment la FR pendant 1-2 minutes puis baisse de la FR en dessous de la valeur de départ et aggravation des apnées.
* Les apnées **sont corrélées avec des lésions SNC**
* Les bradycardies accompagnent 70% des apnées qui durent > 20 secondes

**FREQUENCE DES APNEES**

Inversement proportionnelle à l’âge gestationnel

* + 100% < 29 SA (et/ou 1000 g)
  + **54%** entre 30-31 SA
  + **15%** entre 32-33 SA
  + **7%** entre 34-35 SA
  + Quasi 0% dès 44 SA

**TYPE D’APNEES**

* **15-25%** **CENTRALES**
  + - * Prématurité
      * **Sepsis**
      * **Hypoglycémie**/-calcémie ou hypo/hyper-magnésémie
      * **NEC**
      * Convulsions
      * CA
      * Hémorragies SNC
      * Hypoxie/acidose
      * An. Température
      * An. Développement SNC
      * TTT médicamenteux maternelle à l’accouchement : Narcose ou ttt par Mg sulfate.
  + **15-25%** **OBSTRUCTIVES**
    - Nasales (obstruction par lait, méconium, atrésie choanes)
    - Laryngée, trachéales (post-intubation, papillome, hémangiome, sténose, malacie, goitre).
    - Bronchique (compression, malformation vasculaire ou broncho, kyste, séquestre.
  + **50 -70% MIXTES**
    - Débute en général comme une apnée centrale puis est suivie par des mouvements respiratoires inefficaces (type obstructif)
  + **Autres :** Les apnées **REFLEXES** vagale (passage d’une SNG, RGO, défécation)

**DIAGNOSTICS DIFFERENTIEL A PRENDRE EN COMPTE DE TRAITER UNE APNEE DE LA PREMATURITE**

* Sepsis
* NEC
* CA persistant
* Hypoglycémie
* Anémie mal tolérée
* Hémorragie cérébrale vs encéphalopathie
* Troubles électrolytiques
* Acidose métabolique
* Crise convulsive
* Canal artériel persistant
* Trouble thermique
* Obstruction mécanique (encombrement nasal, mauvais positionnement)

**BILAN POSSIBLE**

* **Regarder l’historique enregistré sur le monitoring pour** voir si:
  + - * Effort respiratoire (lutte) **avant** => apnée obstructive
      * Apnée sans effort suivie d’une bradycardie => apnée centrale
      * Bradycardie d'emblée => probable reflexe vagal (penser au RGO, douleur)
* FSC, CRP si doute clinique de sepsis ou recherche d’anémie du prématuré
* Iono (Na, K, Ca, Mg), glycémie,
* Gazométrie (acidose respiratoire, acidose métabolique)
* Rx thorax (pneumothorax, MMH, fausses route, surcharge sur canal artériel)
* US SNC (hémorragie cérébrale)
* EEG type monibrain (convulsion)

**TRAITEMENTS DE BASE**

Mesures générales:

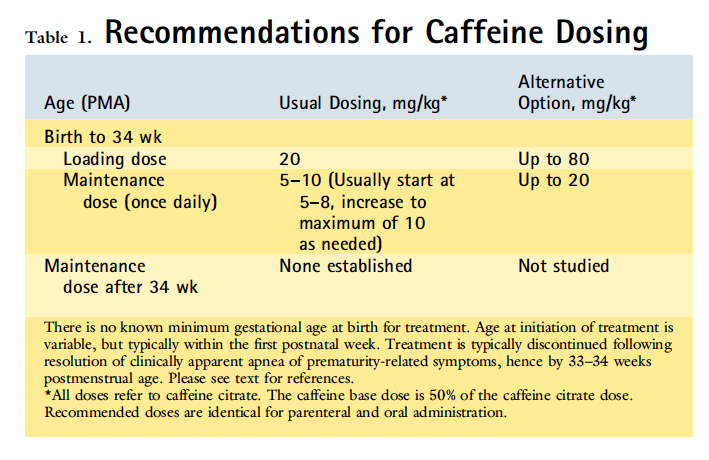
* + Eviter les distensions gastriques (repas trop abondant vs trop rapide)
  + Température neutre
  + Aspiration des sécrétions nasales
  + Position ventrale
  + Alimentation en continu (gastroclyse)
  + Corriger une éventuelle anémie du prématuré
  + Augmenter la FiO2 à 25% et monitorer la PaO2
  + Aspiration
  + Stimulation tactile/Ventilation au masque
  + CPAP
  + Intubation si pas de réponse au traitement médicamenteux ni à la CPAP

**INDICATION AU TRAITEMENT DE CAFEINE**

* **EFFETS POSITIFS DE LA CAFEINE**
  + **Diminue la dépression respiratoire lié à l’hypoxémie**
  + **Stimule la ventilation minute**
  + **Diminue les apnées du prematuré, post opératoire et secondaire aux aux bronchiolite.**
  + **Facilite l’extubation**
  + **Diminue la BDP par effet anti-inflammatoire (36% avec caféine vs 47% sans cafeine)**
  + **Diminue le risque de ROP (5,1% avec caféine contre 7,9% sans caféine)**
  + **Diminue le besoin de traiter un CA peristant (29% avec caféine contre 38% sans cafeine)**
  + **Ameliore le devenir neurologique a 5 ans (avec 40% de deficit neurologique significatiif avec caféine contre 46% sans caféine)**
* Apnées de la prématurité définie chez un enfant de < 37 SA par des pauses respiratoires de 15-20 sec avec **:**
  + Désaturations < 80% pendant > 4 secondes ou
  + Bradycardie < 2/3 de la FC habituelle
  + Changement de couleur (pâleur, cyanose)

**INTRODUCTION DE LA CAFÉINE**

* **A introduirte de routine pour TOUS les prématurés de < 1250g**
* Si possible **avant le 3ème jour de vie** et possiblement à dose de maintenant ce élévée donnerait de meilleirezs résultats
* **Dose charge:** 
  + 20 mg/kg de caféine citrate (= équivalent à 10 mg de caféine base) PO ou IVL sur 30 min.
  + NB: L’effet de la cafeine est généralement observé **4 heures apr**ès la dose de charge. En l’absence d’effet, une seconde dose de charge peut être administrée.
* **Dose d’entretien (24h après dose charge):** 
  + 5 mg/kg 1-2x/24h PO OU IVL sur 10 min.
  + **La dose d’entretien devrait être en général augmentée au delà de 33 SA** car le métabolisme de la cafeine augmente et donc le taux plasmatique baisse. **On aura donc pour un même dosage en mg/kg un taux plasmatique à 36SA 2x moins haut qu’à 32 SA.**

****

**REMARQUES**

* La biodosponibilité de la caféine per os est excellente et on peut donner la cafeine sans se soucier de la relation aux repas.
* Le taux plasmatique est stable après 5-7 jours
* Les valeurs thérapeutiques plasmatiques (entre 5-25 mg/L) sont atteintes avec la posologie habituelle dans 95% des cas. Des taux supérieurs jusqu’à 35 mg/L (180 μmol/L) sont parfois nécessaires
* Au vu de la marge thérapeutique large, il n’est pas nécessaire de mesurer ces taux hors absence d’effet ou signes cliniques de toxicité en généraé dès 10x la dose (hyperglycémie, hypertonie, convulsions, arrêt cadio-respiratoire) pour des valeurs plasmatiques au-delà de 50 mg/L (260 μmol/L).
* La demi-vie est prolongée lors de cholestase hépatique ou ttt par fluconazole
* La clairance de la caféine est augmentée par le phénobarbital et phénytoïne, l’intervalle de dose devant alors être réduit aux 12h.

**EFFETS SECONDAIRES**

* Augmente la consommation en énergie et O2 de presque 50% => surveiller que l’incubateur n’est pas trop chaud et que les apports caloriques suffisent pour prendre du poids. A noter qu’à 10-21 mois on ne note pas de difféece entre les patients traité par caféine et les autres.
* N’augmenta PAS le RGO mais **retarde la vidange gastrique**=> inconfort gastrointestinal
* Tachycardie et risque d’ayrthmie si perfusée trop rapidement (controversé)
* Tremblements
* Irritabilité

**MONITORING RECOMMANDÉ**

* Fréquence cardiaque
* Nombre et sévérité des apnées,
* Ev. taux plasmatiques (cf propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques).
* Considérer un arrêt du traitement si fréquence cardiaque > 180 battements/min

**ARRET DE LA CAFÉINE**

* 2 méthodes :
  + N’importe quand dès 5 jours sans apnées stimulées ou
  + Entre 33-34 (parfois ad 37 semaines mais les évidences après 34 semaines sont faibles…) ou ad 1800-2000 g et min. 5 jours sans apnées stimulées
  + Nb : La durée moyenne du traitement de cafeine est de 30-40 jours et l’âge moyen à l’arr’et de la caeine est de 34,4 SA.

**CAVE**

* Cela peut prendre jusqu’à 7 jours (T1/2 d’environ 100h (marge de 43-230 heures)) pour que l’enfant ai évacué totalement la caféine (dès 9 mois le T1/2 est similiare à celle de l’adulte soit 5h)=> **Ne pas libérer l’enfant pour un retour à domicile avant 4-7 jours caprès avoir stoppé la caféine !**
* Les indications à remettre la caféine sont la récidive d’apnées fréquentes, bradycardies, désaturation, nécessité d’intervention par ventilation au masque.
* Certains pensent que cela vaut la peine de prolonger la caféine ad 37 SA pour prévenir les épisodes d’hypoxémie mais il n’y a pas de recommandations reconnues actuellement pour faire cela…