

Prévention des complications pulmonaires et cérébrales du nouveau-né

PAR **BARTHÉLÉMY TOSELLO**, MD, PHD, SERVICE DE NÉONATOLOGIE ET SOINS INTENSIFS, ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE MARSEILLE (APHM)

La néonatalogie : une discipline récente

Avant la fin du XIX^e siècle, les nouveau-nés et nourrissons étaient grandement ignorés par la médecine. En effet, même si certains médecins les étudiaient déjà, aucune institution ne leur était dédiée et la mortalité était élevée (plus de 23 % des naissances en 1870 aux États-Unis) ⁽¹⁾. À cette période et jusqu'au milieu du XX^e siècle, les soins et la surveillance des nouveau-nés étaient considérés comme le prolongement de la grossesse et donc de la responsabilité de l'obstétricien ⁽²⁾. Ces années virent l'apparition et le développement des couveuses en France, l'instauration d'unités spécialisées sur les soins des nouveau-nés et nourrissons, la description de diverses maladies spécifiques à cette population et l'arrivée des premiers traitements ^(1,3).

Cependant, le début de la néonatalogie moderne ne survint que vers le milieu du XX^e siècle. La société américaine de pédiatrie éditait la première version des standards et recommandations pour les soins hospitaliers du nouveau-né en 1948 et quelques années plus tard, Alexandre Shaffer créa les termes « néonatalogie » et « néonatalogue » dans son ouvrage *Disease of the newborn* en 1960 ^(3,4). Dès lors, un nombre grandissant de pédiatres se consacraient uniquement à la néonatalogie amenant de grandes avancées au niveau technologique comme dans la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie du nouveau-né ^(1,4). Ainsi, le développement et la vulgarisation de moyens de surveillance biologique et mécanique, de techniques d'assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation assistée, pression positive continue) et de nouveaux traitements (corticothérapie anténatale, surfactant exogènes) ont grandement amélioré la survie des enfants prématurés et nouveau-nés en détresse vitale dès les années 1960 ⁽²⁾. Au cours de la deuxième partie du XX^e siècle, le taux de mortalité des prématurés de moins de 1 500 g est passé de 85 % à moins de 15 % ⁽¹⁾.

Épidémiologie

En France et dans de nombreux pays développés, le taux de naissances prématurées est en hausse ces dernières

années. La prématurité est passée de 5,9 % des naissances en 1995 à 7,4 % en 2010 en France ⁽⁵⁾. Entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année. Parmi eux, 85 % sont des prématurés moyens (32-37 SA), 10 % sont des grands prématurés (28-32 SA) et 5 % sont des très grands prématurés, nés à moins de 28 SA. La moyenne européenne est de 6,2 %, mais reste inférieure à la moyenne mondiale des pays plus développés qui s'élève à 7,5 %. Cette dernière valeur est influencée par le haut taux de naissances prématurées existant en Amérique du nord (10,6 %). Les variations entre pays à haut revenus s'expliquent en partie par des différences socioculturelles (âge des femmes au moment de la conception, etc.) ⁽⁶⁾.

Principales préventions primaires des complications neurologiques et respiratoires liées à la prématurité

La corticothérapie anténatale ou communément appelée « maturation pulmonaire »

L'effet bénéfique pour le poumon fœtal de l'administration anténatale de corticoïdes a été pour la première fois mis en évidence chez la brebis à la fin des années 60 par Liggins ⁽⁷⁾. L'hypothèse fut alors émise que les corticoïdes injectés à la mère pouvaient accélérer l'apparition du surfactant dans le poumon fœtal. Ces travaux expérimentaux conduisirent, trois ans plus tard, en 1972, à la publication du premier essai randomisé évaluant l'intérêt de la bétaméthasone, donnée sous la forme de deux injections de 12 mg à 24 heures d'intervalle, dose directement extrapolée des études chez

Figure 1 ▶ Le classement des naissances prématurées par âge fœtal et par région en 2010

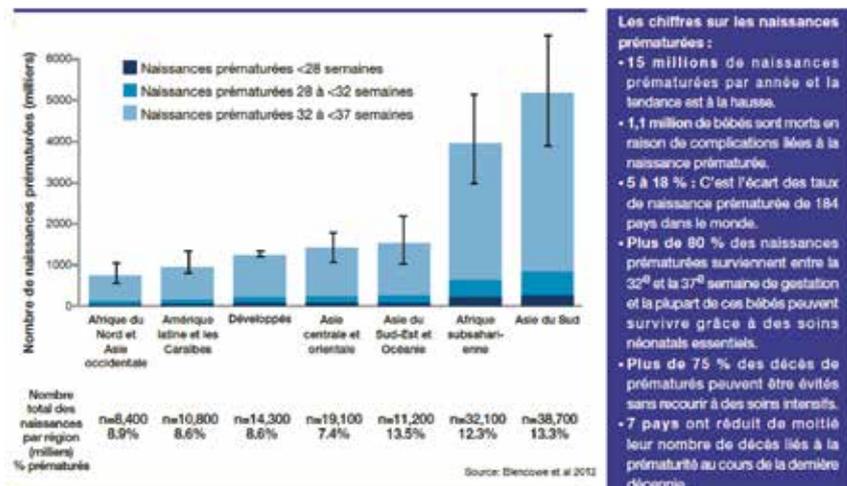


Figure extraite : http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_execsum_fr.pdf?ua=1

Tableau 1 ► Incidences des complications neurologiques chez le grand prématuré

(adapté de Larroque B et al, Lancet, 2008; 371 (9615): 813-20)

DÉFICIT	< 33 SA	A terme
Moteur - CP	9 %	0.1 %
Cognitif		
MPC < 70 %	12 %	3 %
MPC 70-84 %	21 %	8 %
MPC > 85 %	67 %	89 %
Sensoriel		
Visuel modéré	2 % (1.4-2.8)	< 0.1 %
Visuel sévère	0.7 % (0.4-1.3)	< 0.1 %
Auditif sévère	0.4 % (0.2-0.9)	< 0.1 %
Handicap	39 %	11 %

CP: Cerebral Palsy - MPC: Mental Processing Composite

la brebis, pour prévenir la maladie des membranes hyalines chez plus de 1 000 fœtus à risque de naissance prématurée⁽⁸⁾. En raison de résultats parfois discordants avec ceux de l'essai princeps, il fallut attendre la méta-analyse de Patricia Crowley en 1995⁽⁹⁾, pour que les bénéfices pulmonaires, neurologiques et digestifs associés à ce traitement soient définitivement acceptés par la communauté scientifique.

C'est finalement au décours d'une conférence de consensus du National Institute of Health reprenant ces résultats que l'ensemble des sociétés savantes recommandèrent que ce traitement soit administré aux patientes à risque d'accouchement prématuré⁽¹⁰⁻¹³⁾. Les bénéfices associés à l'administration d'une cure anténatale de bétaméthasone sont désormais rapportés

par la dernière méta-analyse de la Cochrane Collaboration⁽¹⁴⁾. L'administration anténatale de corticoïdes est associée à une réduction très significative de 40 % des maladies des membranes hyalines (MMH), de 51 % des hémorragies intra-ventriculaires (HIV), de 54 % des entérococolites ulcéro-nécrosantes (EUN) et de 32 % de la mortalité néonatale⁽¹⁴⁾.

À ce jour, en France et en Europe, plus de 85 % des femmes accouchant d'enfant grand prématuré ont été traitées par des corticoïdes anténatals^(15, 16). L'administration anténatale de corticoïdes avant 34 SA reste à ce jour unanimement considérée comme le progrès le plus important réalisé dans la prise en charge anténatale des complications de la prématurité ces cinquante dernières années.

Néanmoins, il a été montré que l'administration anténatale de corticoïdes pouvait être responsable chez les animaux nouveau-nés exposés de :

- déficit de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien^(17, 18),
- anomalies du métabolisme glucidique chez le mouton^(19, 20),
- d'hypertension artérielle chez le mouton⁽²⁰⁾,
- de retard de myélinisation du système nerveux central⁽²¹⁾,
- anomalies de la croissance^(22, 23).

L'extrapolation des résultats de ces études animales à l'espèce humaine est difficile.

► Le sulfate de magnésium anténatal à visée neuroprotectrice

En obstétrique, le sulfate de magnésium (MgSO₄) a été et est toujours utilisé, notamment aux États-Unis, comme agent tocolytique même si plusieurs essais ont démontré son inefficacité sur la prolongation de la grossesse et sur son corollaire, la baisse de la mortalité néonatale. En revanche et sans connaître précisément son mode d'action, il est utilisé dans l'indication de prééclampsie sévère⁽²⁴⁾.

Le rôle neuroprotecteur du MgSO₄ a été démontré par les premières études cliniques observationnelles^(25, 26), par son rôle biologique (anti-inflammatoire et réduction de la production de radicaux libres⁽²⁷⁾) et par les modèles expérimentaux animaux reproduisant une anoxo-ischémie notamment⁽²⁸⁾.

Tableau 2 ► DESIGN DES CINQ ESSAIS RANDOMISÉS

Essais	Femmes (n)	Fœtus (n)	AG d'inclusion	Protocole MgSo4	Follow-up
ActoMgSO4 (30)	1062	1255	< 30 SA	Vs placebo ¹	2 ans*
PreMag (31)	573	688	< 33 SA	Vs placebo ²	2 ans**
Beam (32)	2241	2444	24-31 SA	Vs placebo ³	2 ans*
MagNet (33)	149	165	24-33 SA	Vs placebo ⁴	Non reporté
MagpieTrial (34)	1544	1593	< 34 SA	Vs autre tocolytique ⁵	18 mois***

1. MgSO₄ 4 g sur 20 min suivi par entretien de 1 g/h jusqu'à 24 h ou naissance.

2. MgSO₄ 4 g sur 20 – 30 min une fois.

3. MgSO₄ 6 g sur 20 – 30 min suivi par entretien de 2 g/h.

4. MgSO₄ Bolus de 4 g suivi par entretien de 2 – 3 g/h.

5. Autre tocolytique: ritodrine, terbutaline, nifédipine ou indométhacine.

* évaluation du développement moteur par la GMFC, retard mental par échelle de Bayley II.

** score de développement moteur et cognitif par questionnaire standardisé.

*** évaluation clinique et échelle de Bayley.

■ En 1997, le premier essai ACTOMgSO₄ australien avait prouvé une réduction significative des séquelles neurologiques de type motrices chez les enfants à l'âge de deux ans⁽²⁹⁾. Depuis, cinq essais randomisés ont permis d'asseoir solidement l'efficacité du MgSO₄ anténatal dans la protection du cerveau en développement. Quatre essais ont utilisé le MgSO₄ comme thérapeutique neuroprotectrice du nouveau-né (ActoMgSO₄, PReMag, Beam et MagNet) et le cinquième essai concernait la prévention de l'éclampsie, associant des données sur le devenir néonatal (Magpie Trial) (tableau 1).

■ La méta-analyse de Doyle LW et al en 2009 (6 145 fœtus au total dont 4 446 fœtus issus des quatre essais

avec neuroprotection foetale recherchée) démontre que l'administration anténatale de MgSO₄ aux femmes à risque d'accouchement prématuré réduit significativement le risque de paralysie cérébrale chez leurs enfants (risque relatif IRR 0,69; 95 % intervalle de confiance ICI 0,54 à 0,87; cinq essais; 6145 nourrissons). Le nombre de mères à traiter est de 63 pour prévenir une séquelle neuromotrice grave à type de paralysie cérébrale à 18-24 mois (IC 95 % = 39-172). Cependant les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative concernant le critère de mortalité (IRR 0,69; 95 % ICI 0,80-1,12; cinq essais; 6 145 nourrissons), mais avec une grande hétérogénéité (I₂ = 45 %) entre les études, influencée par l'étude MagNet. Sur le critère combiné mortalité + paralysie cérébrale, le MgSO₄ ne montrait pas de différence significative (RR = 0,94; IC 95 % = 0,78 – 1,12 – 5 essais; 6 145 enfants), différence significative retrouvée en comparant les quatre essais à visée neuroprotectrice (RR = 0,85; IC 95 % = 0,74 – 0,98 – 4 essais; 4 446 enfants).

Les critiques apparentes de cette méta-analyse sont l'hétérogénéité des essais dans le protocole d'administration de MgSO₄ (âge gestationnel, durée, posologie) et dans l'évaluation neurologique à 18-24 mois (clinique, GMFC, questionnaire parental). De plus, les causes d'accouchement prématuré sont multiples et pourraient fausser les bénéfices du MgSO₄. Enfin, deux autres méta-analyses viennent confirmer les précédents résultats ^(35, 36).

Suivi à long terme, à l'âge scolaire, des deux cohortes PreMag et ActoMgSO₄

- Pour l'essai français PreMag ⁽³⁷⁾, la moyenne de suivi est de onze ans (range, 7-14 ans). Environ 70 % de la cohorte initiale a été suivie à long terme soit n = 431 (431 sur 616 survivants dont 10 enfants perdus de vue à 2 ans et 175 enfants à 10 ans). Concernant le critère de jugement composite (mortalité et devenir neurologique), les auteurs ne retrouvent pas de différence significative. Néanmoins, même si non significatif et rien ne peut facilement être expliqué par le hasard, le groupe exposé au MgSO₄ anténatal présente des résultats en faveur d'un bénéfice du MgSO₄.
- Concernant l'essai ActoMgSO₄ ⁽³⁸⁾, les conclusions sont sensiblement comparables avec son homologue français. L'essai ActoMgSO₄ présente les données de 669 des 867 survivants suivis, soit 23 % de perdus de vue. La moyenne de suivi est de 8,4 ans (+/- 1,0). Les auteurs rapportent moins de décès dans le groupe MgSO₄ (14 % contre 17,6 %), différence pouvant être due au hasard (p = 0,08). Cette étude n'apporte aucun bénéfice sur les variables étudiées (neurologique, cognitive, comportementale, croissance...) à l'âge scolaire mais ne fait état d'aucun effet délétère à long terme.

Les résultats à 18-24 mois de l'administration anténatale de MgSO₄ chez les femmes en menace d'accouchement prématuré avant 33 SA permettent une réduction significative des séquelles neuromotrices graves de type paralysie cérébrale, d'après les conclusions des méta-analyses récentes. Individuellement, ni l'étude PreMag ni ActoMgSO₄ ne peuvent rapporter une réduction significative à deux ans

Les résultats à 18-24 mois de l'administration anténatale de MgSO₄ chez les femmes en menace d'accouchement prématuré avant 33 SA permettent une réduction significative des séquelles neuromotrices graves de type paralysie cérébrale.

de paralysie cérébrale. Il est important de noter qu'il n'y a pas d'effet secondaire sévère de l'utilisation du MgSO₄ chez la femme en per-partum. De même, les différents essais ne rapportent pas d'effet délétère significatif chez les enfants du groupe « MgSO₄ » par rapport au groupe contrôle. Ainsi, les effets bénéfiques du MgSO₄ à deux ans ne sont a priori pas contrebalancés par des potentiels effets délétères à long terme. Par contre, nous pouvons être critiques de l'efficacité d'une thérapeutique périnatale sur le devenir neurodéveloppemental des enfants à 10 ans sans tenir compte d'éléments intercurrents pouvant grever ou améliorer le devenir. Rappelons que les termes d'inclusion, les causes de prématurité, les doses et les durées du MgSO₄ sont différents entre les essais, et donc un risque de séquelles neurologiques variables en fonction du contexte périnatal. Le pourcentage de suivi dans chacun des essais peut également être pourvoyeur de biais de sélection. Les commentaires de Doyle et al en réponse à Marret S. dans JAMA développent la nécessité d'une plus large cohorte avec un suivi à long terme pour démontrer les bénéfices escomptés ⁽³⁸⁾.

En conclusion, le MgSO₄ est actuellement utilisé dans plusieurs unités françaises à la lumière de ces données rassurantes sur son efficacité. Le protocole actuellement préconisé est l'administration, en bolus, 4 g de MgSO₄ suivi d'une dose d'entretien de 1 g par heure pendant 12 heures chez les femmes en menace d'accouchement prématuré avant 33 SA ⁽³⁹⁾. Enfin, une collecte des données à l'échelle internationale sur le devenir à long terme des enfants ayant bénéficié du MgSO₄ anténatal est un enjeu majeur pour affirmer l'innocuité de cette thérapeutique et d'en asseoir solidement l'efficacité.

Attendue, la méta-analyse portée par *Antenatal Magnesium IPD International Collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence [AMICABLE]* ⁽⁴⁰⁾ a répondu l'an dernier en mettant en évidence une réduction significative du taux de décès et de *cerebral palsy* (RR 0.86, 95 % CI 0.75 to 0.99, 4,448 babies, 4 trials), with no significant heterogeneity (p = 0.28). Le nombre nécessaire de femme/nouveau-né à traiter était de 41 pour prévenir un décès ou une *cerebral palsy* ⁽⁴¹⁾.

Le clampage tardif et milking du cordon

Le clampage retardé du cordon fait aujourd'hui partie des recommandations de la Cochrane ⁽⁴²⁾ et de l'American College of Gynecology Obstetrics depuis 2012 ⁽⁴³⁾ dans la prise en charge du nouveau-né prématuré. En comparaison au clampage immédiat du cordon, cette transfusion de 10 à 30 ml/kg augmente de manière significative le taux d'hémoglobine et l'hématocrite initiaux (3.26 [1.79, 4.74]), l'hémodynamique précoce (inotropes pour tension artérielle

basse, 0.42 [0.23, 0.77]) et diminue les taux d'hémorragie intraventriculaire (0.59 [0.41, 0.85]), de transfusion postnatale (0.61 [0.46, 0.81]) et d'entérocolite ulcéro-nécrosante (mais intervalle de confiance large, 0.62 [0.43, 0.90]) et n'a pas d'effet sur la prise en charge chirurgicale des ECUN^(42, 44).

Dans sa méta-analyse, Rabe et al⁽⁴²⁾ ne retrouve pas de diminution significative du taux d'hémorragie intra-ventriculaire sévère (0.68 [0.23, 1.96]), de leucomalacie péri-ventriculaire (1.02 [0.19, 5.56]) et de la mortalité globale (0.63 [0.31, 1.28]). Une seconde méta-analyse de Backes⁽⁴⁵⁾ reposant sur 369 articles de 1965 à 2013 retrouve des résultats similaires (sauf en termes de survie globale qui est significativement meilleure), confirmant le caractère indispensable de la procédure de clampage retardé⁽⁴⁶⁾.

Le clampage retardé est également associé à un pic de bilirubine plus élevé (15.01 [5.62, 24.40]) dans les différentes études mais sans majoration significative du recours à la photothérapie (1.21 [0.94, 1.55]).

À long terme, cette transfusion initiale qui prévient l'anémie du prématuré, renforce également son capital ferrique à six semaines⁽⁴⁷⁾. Cette augmentation des réserves en fer a déjà été prouvée chez le nouveau-né à terme, notamment par Andersson et al. Cet auteur a rapporté, à 4 mois de suivi, un taux de ferritine et de fer significativement plus élevés dans le groupe clampage retardé (respectivement 117 g/L vs 81 g/L, $P < 0.001$ et 1 (0.6 %) v 10 (5.7 %), $P = 0.01$, RR réduction 0.90; nombre nécessaire à traiter = 20 (17 to 67))⁽⁴⁸⁾. De plus, le suivi neuro-développemental à quatre ans de cette cohorte suédoise de 263 enfants apporte des bénéfices manifestes sur le devenir, notamment dans les domaines de la motricité fine et la sociabilité et en particulier chez le garçon⁽⁴⁹⁾. Chez le nouveau-né prématuré, à 18-22 mois, le clampage retardé était protecteur pour le score moteur < 85 du Bayley Scales of Infant Development, 3^e Édition (OR 0.32, 95 % CI 0.10-0.90, $P = 0.03$)⁽⁵⁰⁾. En comparant le clampage retardé du cordon au milking, Rabe et al rapporte une absence de différence significative sur le score de Bayley à deux et trois ans. Néanmoins dans cette étude, à trois ans, les scores moteur et du langage des filles sont significativement plus élevés que les garçons⁽⁵⁰⁾.

Enfin, le passage de cellules de l'immunité lors de la transfusion et leurs potentiels effets sur l'immunité et la neuro-protection proposés par certains auteurs sont encore peu étudiés⁽⁵¹⁾.

Ainsi, un délai avant clampage de 30 secondes à 1 minute est recommandé sur la base des différentes méta-analyses. Plusieurs études se sont intéressées au fait de prolonger la durée avant clampage au-delà de 2 minutes montrant une amélioration proportionnelle à ce délai des constantes hémodynamiques, notamment une augmentation du débit de la veine cave supérieure (un débit faible à la naissance semble être un facteur de risque de trouble neurodéveloppemental futur)⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

La principale difficulté de la mise en place du clampage retardé en salle de naissance est le besoin de réanimation notamment chez le nouveau-né prématuré. D'autres stratégies se sont alors développées comme le milking.

Le milking ou traite du cordon, émerge d'une volonté et d'une nécessité de réanimer plus efficacement les nouveau-

La différence notable entre le clampage retardé et le milking est le transfert actif et dans un délai plus court d'un volume sanguin supplémentaire par la technique de milking.

nés, notamment prématurés⁽⁵⁵⁾. Cette technique se définit, selon une revue Cochrane de 2012⁽⁴²⁾ comme la traite du cordon vers l'ombilic sur 20 cm, en 2 secondes, 2 à 5 fois avant clampage. En alternative, la traite du cordon après clampage rapide, à une distance éloignée, mais variable, de l'ombilic est une variante de la procédure⁽⁵⁶⁾.

La différence notable entre le clampage retardé et le milking est le transfert actif et dans un délai plus court d'un volume sanguin supplémentaire par la technique de milking⁽⁵⁷⁾. La technique optimale de ce geste reste encore à préciser. De plus, peu d'études se sont intéressées à la quantité de sang transfusé lors du geste de milking. Hosono et al ont estimé qu'une longueur de 30 cm de cordon ombilical contenait 17.5 +/- 5.5 (8.9 à 29 ml)/kg de sang résiduel chez le nouveau-né prématuré⁽⁵⁸⁾. Cependant il existe une différence de volume transfusé entre la technique de milking avant et après clampage. Après le clampage, le volume transfusé correspond au volume résiduel dans le segment restant du cordon ombilical. Avant clampage, le volume transfusé par les traites répétées s'additionne-t-il à un volume supplémentaire lié au remplissage des vaisseaux ombilicaux et dépendant des contractions utérines ?

De plus, une étude rétrospective a comparé la traite après clampage vs. plusieurs traites avant clampage, les auteurs ne montraient pas de différence entre les deux techniques notamment sur le taux de transfusion du nouveau-né pendant l'hospitalisation et sur les taux de morbidité liés à la prématurité⁽⁵⁹⁾.

La première étude randomisée et contrôlée est l'étude d'Hosono⁽²⁰⁾ consistant à effectuer trois traites de deux à trois secondes dans un intervalle inférieur à 30 secondes avant clampage du cordon; l'auteur conclut à une technique simple non coûteuse et aux bénéfices comparables au clampage retardé^(44, 46, 52). Depuis, plusieurs études randomisées contrôlées et méta-analyses se sont intéressées à son influence chez le prématuré à court et à long terme⁽⁵⁵⁾.

De façon précoce, la traite du cordon améliore l'hémodynamique du nouveau-né avec une majoration du flux de la veine cave supérieure⁽⁵⁶⁾, une meilleure hémoglobine initiale, une tension artérielle systolique et diastolique supérieure ainsi qu'une diurèse meilleure pendant les 24 premières heures de vie⁽⁶⁰⁾. Le flux dans la veine cave supérieure apparaît être un marqueur important de l'adaptation; en revanche, il n'est pas retrouvé d'amélioration de l'oxygénation cérébrale (NIRS)⁽⁶¹⁾. Sur le moyen terme, le taux de transfusion comparée au clampage immédiat du cordon est moindre sans pour autant constater de majoration des effets indésirables (photothérapie)^(59, 62, 63). À long terme, les méta-analyses sont en faveur d'une diminution du taux de dysplasie broncho-pulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée⁽⁵⁷⁾, d'une diminution des hémorragies intraventriculaires tous stades confondus

et d'une diminution de la mortalité en comparaison au clampage immédiat du cordon^(57, 64, 65). Le milking est une technique simple dont l'efficacité semble comparable au clampage retardé du cordon. Une étude s'est intéressée à l'intérêt de combiner le clampage retardé au milking, mais elle ne retrouve pas d'avantage supplémentaire par rapport à un clampage retardé bien réalisé⁽⁶⁶⁾. Une alternative à la technique du milking, qui est jusque-là un geste réalisé par les obstétriciens ou les sages-femmes, a été proposée sous forme d'un clampage immédiat à 30 cm de la base du cordon puis la traite de celui-ci par le néonatalogiste au cours de la prise en charge de l'enfant en salle de naissance⁽⁵⁷⁾. Les bénéfices semblent similaires sur le devenir à court et long terme et cette technique semble adaptée en cas de difficultés obstétricales ou de besoin rapide de réanimation⁽⁶⁷⁾.

Les premières études concernant le devenir neuro-développemental regroupent des résultats contradictoires liés notamment à des biais de populations et de perdus de vue. Il n'y a pas de différence significative par rapport au clampage retardé sur le plan cognitif, moteur et du langage jusqu'à 3,5 ans, néanmoins pour les filles des domaines explorés par les tests neuro-développementaux (moteur et langage) sont en faveur du milking⁽⁶⁸⁾.

La fin d'année 2017 a été marquée par la publication dans *The New England Journal of Medicine* de l'étude randomisée contrôlée du Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group incluant 25 centres de 7 pays différents (1 566 nouveau-nés < 30 SA randomisés et évalués). Les auteurs ont montré dans le groupe clampage tardif une non-réduction de leur critère composite (taux de morbi-mortalité

Le bénéfice de la transfusion placentaire n'est plus à démontrer chez le nouveau-né prématuré : amélioration de l'hémodynamique néonatale, diminution des besoins transfusionnels et des taux de complications neurologiques.

à 36 SA d'âge corrigé) malgré une diminution significative de la mortalité à 36 SA ($p = 0.03$; mais non significative après ajustement)⁽⁶⁹⁾. De façon contemporaine, les mêmes auteurs ont publié une méta-analyse en début d'année 2018 comprenant 2834 nouveau-nés de moins de 37 SA issus de 18 RCT (y compris APTS study⁽⁶⁹⁾)⁽⁷⁰⁾. Le clampage retardé d'au moins 60 secondes a réduit le risque relatif de mortalité avant la sortie de l'hôpital de 32 % ($p = 0.006$) et d'être transfusé durant le séjour de 19 % ($p < 0.001$).

Ainsi, le bénéfice de la transfusion placentaire n'est plus à démontrer chez le nouveau-né prématuré : amélioration de l'hémodynamique néonatale, diminution des besoins transfusionnels et des taux de complications neurologiques (hémorragie intraventriculaire).

L'amélioration de l'adaptation initiale du nouveau-né contribue à la diminution du temps de l'hospitalisation et donc à en diminuer les complications et le coût financier. •

Texte présenté aux Assises de Sages-femmes 2018, Marseille.

Avec leur aimable autorisation.

RÉFÉRENCES

- Lusky RC. *A century of neonatal medicine*. Minn Med. 1999; 82 (12): 48-54.
- Salle BL, Vert P. *Chronique historique néonatalogie : passé et présent*. Bull Acad Natl Med. 2013; 197 (6): 1231-1242.
- Neonatology on the Web. *Timeline of Neonatology*. Neonatology.org. <http://www.neonatology.org/history/timeline.html>. Published 2015. Accessed October 11, 2016. 80.
- Philip AGS. *The evolution of neonatology*. Pediatr Res. 2005; 58 (4): 799-815.
- Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group. *Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study*. JAMA Pediatr. 2015; 169 (3): 230-8.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. *The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity*. Bull World Health Organ. 2010; 88 (1): 31-38.
- Liggins GC. *Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids*. J Endocrinol 1969; 45: 515-23.
- Liggins GC & Higgins RN. *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*. Pediatrics 1972; 50: 515-25.
- Crowley PA. *Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 322-35.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 246-52.
- ACOG committee opinion. *Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation*. Number 147; December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1995; 48: 340-2.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal corticosteroid to reduce neonatal morbidity and mortality*. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_7.pdf
- Senat MV. *Corticosteroid for fetal lung maturation: indication and treatment protocols*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31: 5S105-13.
- Roberts D & Dalziel S. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004454.
- Serenius F, et al. *Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden*. JAMA 2013; 309: 1810-20.
- Ancel PY, et al. *Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study*. JAMA Pediatr 2015; 169: 230-8.
- Dunn E, Kapoor A, Leen J, Matthews SG. *Prenatal synthetic glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal regulation and pregnancy outcomes in mature female guinea pigs*. J Physiol 2010; 588: 887-99.
- Hauser J, Dettling-Artho A, Pilloud S, Maier C, Knapman A, Feldon J, et al. *Effects of prenatal dexamethasone treatment on postnatal physical, endocrine, and social development in the common marmoset monkey*. Endocrinology 2007; 148: 1813-22.
- Moss TJ, Dettling-Artho A, Pilloud S, Maier C, Knapman A, Feldon J, et al. *Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 281: R960-70.
- Gwathmey TM, Shaltout HA, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. *Glucocorticoid-induced fetal programming alters the functional complement of angiotensin receptor subtypes within the kidney*. Hypertension 2011; 57: 620-6.
- Antonow-Schlörke I, Helgert A, Gey C, Coksaygan T, Schubert H, Nathanielsz PW, et al. *Adverse effects of antenatal glucocorticoids on cerebral myelination in sheep*. Obstet Gynecol 2009; 113: 142-51.
- Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. *The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late gestation fetal sheep*. J Endocrinol 2002; 174: 27-36.
- Long NM, Shasa DR, Ford SP, Nathanielsz PW. *Growth and insulin dynamics in two generations of female offspring of mothers receiving a single course of synthetic glucocorticoids*. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 203.e1-8.
- Mercer BM, Merlino AA, *For the Society for Maternal-fetal Medicine*. Magnesium sulfate for pre-term labor and pre-term birth. Obstet Gynecol 2009; 114: 650-68.

25. Nelson KB, Grether JK. *Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants?* Pediatrics 1995; 95: 263-9.
26. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, et al. *Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death.* Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1-6.
27. Lin CY, Tsai PS, Hung YC, Huang CJ. *L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate.* Br J Anaesth 2010; 104 (1): 44-51.
28. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. *Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant.* Semin fetal Neonatal Med 2007; 12: 311-7.
29. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group (ACTOMgSO4). *Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth: a randomised controlled trial.* JAMA 2003; 290: 2669-76.
30. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. *Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial.* JAMA 2003; 290 (20): 2669-76.
31. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*.* BJOG 2007; 114 (3): 310-8.
32. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. *A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy.* N Engl J Med 2008; 359 (9): 895-905.
33. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. *Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants.* Am J Obstet Gynecol 2002; 186 (6): 1111-8.
34. The Magpie Trial Collaborative Group. *Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2002; 359: 1877-90.
35. Conde-Agudelo A, Romero R. *Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in pre-term infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 595-609.
36. Costantine MM, Weiner SJ, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-analysis.* Obstet Gynecol 2009; 114: 354-64.
37. Marret S, Bénichou J. *Antenatal magnesium sulfate and outcomes for school-aged children.* JAMA. 2015 Jan 20; 313 (3): 306.
38. Doyle LW, Anderson PJ, Lee KJ. *Antenatal magnesium sulfate and outcomes for school-aged children--reply.* JAMA. 2015; 313 (3): 306-7.
39. Marret S. *Magnesium sulphate: an improvement in the field of preterm infant neuroprotection.* Gynecol Obstet Fertil. 2010 Feb; 38 (2): 81-2.
40. AMICABLE Group. *Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE).* Syst Rev. 2012 mars 21; 1: 21.
41. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, Marret S, Doyle LW; AMICABLE Group. *Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis.* PLoS Med. 2017; 14 (10): e1002398.
42. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. *Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes.* Cochrane Database Syst Rev 2012 15; 8: CD003248.
43. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth.* Obstet Gynecol 2012; 120: 1522-6.
44. Elimian A, Goodman J, Escobedo M, Nightingale L, Knudtson E, Williams M. *Immediate compared with delayed cord clamping in the preterm neonate: a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol 2014; 124: 1075-9.
45. Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutcheon DJ et al. *Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.* Obstet Gynecol 2014; 124: 47-56.
46. Backes CH, Rivera B, Haque U, Copeland K, Hutcheon D, Smith CV. *Placental transfusion strategies in extremely preterm infants: the next piece of the puzzle.* J Neonatal-Perinat Med 2014; 7: 257-67.
47. Yadav AK, Upadhyay A, Gothwal S, Dubey K, Mandal U, Yadav CP. *Comparison of three types of intervention to enhance placental redistribution in term newborns: randomized control trial.* J Perinatol 2015; 35: 720-4.
48. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. *Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial.* BMJ 2011; 343: d7157.
49. Mercer JS, Vohr BR, Erickson-Owens DA, Padbury JF, Oh W. *Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping.* J Perinatol 2010; 30: 11-6.
50. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W et al. *Effects of Placental Transfusion on Neonatal and 18 Month Outcomes in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial.* J Pediatr 2016; 168: 50-5.
51. Kilicdag H, Gulcan H, Hanta D, Torer B, Gokmen Z, Ozdemir SI et al. *Is umbilical cord milking always an advantage? J Matern-Fetal Neonatal Med 2016; 29: 615-8.*
52. Katheria AC, Leone TA, Woelkers D, Garey DM, Rich W, Finer NN. *The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates.* J Pediatr 2014; 164: 1045-50.
53. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. *Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants.* J Pediatr. 2004; 145: 588-92.
54. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. *Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants.* Pediatrics. 2007; 120: 372-80.
55. Katheria A, Rich W, Finer N. *Optimizing Care of the Preterm Infant Starting in the Delivery Room.* Am J Perinatol 2016; 33: 297-304.
56. Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T et al. *One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at < 29 weeks of gestation: a retrospective study.* J Perinatol 2015; 35: 590-4.
57. Al-Wassia H, Shah PS. *Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis.* JAMA Pediatr 2015; 169: 18-25.
58. Hosono S, Hine K, Nagano N, Taguchi Y, Yoshikawa K, Okada T et al. *Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants.* Pediatr Int 2015; 57: 68-71.
59. Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M. *One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at < 29 weeks of gestation: a retrospective study.* J Perinatol. 2015; 35: 590-4.
60. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Okada T, Takahashi S et al. *Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking.* Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009; 94: 328-31.
61. Takami T, Suganami Y, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Fujioka T et al. *Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation.* J Pediatr 2012; 161: 742-7.
62. Alan S, Arsan S, Okulu E, Akin IM, Kilic A, Taskin S et al. *Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born ≤ 1500 g: a prospective, randomized, controlled trial.* J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36: 493-8.
63. Dang D, Zhang C, Shi S, Mu X, Lv X, Wu H. *Umbilical cord milking reduces need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in preterm infants: Meta-analysis.* J Obstet Gynaecol Res 2015; 41: 890-5.
64. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, de Veciana M. *The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial.* J Perinatol 2013; 33: 763-7.
65. Patel S, Clark EAS, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. *Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates.* Am J Obstet Gynecol 2014; 211: 519.e1-7.
66. Krueger MS, Eyal FG, Peevy KJ, Hamm CR, Whitehurst RM, Lewis DF. *Delayed cord clamping with and without cord stripping: a prospective randomized trial of preterm neonates.* Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 394.e1-5.
67. Jelin AC, Kuppermann M, Erickson K, Clyman R, Schulkin J. *Obstetricians' attitudes and beliefs regarding umbilical cord clamping.* J Matern-Fetal Neonatal Med 2014; 27: 1457-61.
68. Rabe H, Sawyer A, Amess P, Ayers S, Brighton Perinatal Study Group. *Neurodevelopmental Outcomes at 2 and 3.5 Years for Very Preterm Babies Enrolled in a Randomized Trial of Milking the Umbilical Cord versus Delayed Cord Clamping.* Neonatology 2016; 109: 113-9.
69. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. *Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants.* N Engl J Med. 2017; 377 (25): 2445-2455.
70. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. *Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol. 2018; 218 (1): 1-18.