

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN NÉONATOLOGIE

HENNUY N (1)*, LEFEBVRE C (1)*, DE HALLEUX V (1), SNYERS D (1), TRIBOLET S (1),
VIELLEVOYE R (1), RIGO V (1)

RÉSUMÉ : Dans cet article, nous allons passer en revue les grandes avancées thérapeutiques dans le domaine de la néonatalogie au cours des dix dernières années. Nous traiterons de l'administration anténatale du sulfate de magnésium, de l'intérêt de l'hypothermie contrôlée dans le cadre de l'encéphalopathie d'origine hypoxo-ischémique, des bénéfices et modalités de la transfusion placentaire, des techniques moins invasives pour la ventilation et pour l'administration du surfactant, de la fortification du lait maternel et du concept de soins de développement. Ces avancées thérapeutiques reposent tantôt sur des nouveautés thérapeutiques, tantôt sur de nouveaux concepts et, parfois, sur de nouvelles techniques moins invasives. Elles ont permis d'optimiser la prise en charge des prématurés, mais aussi des nouveau-nés à terme.

MOTS-CLÉS : Neurodéveloppement - Adaptation à la naissance - Soins de développement - Fortification du lait maternel - Prématurité

THERAPEUTIC ADVANCES IN NEONATOLOGY

SUMMARY : In this article, we will review major therapeutic advances in neonatology over the past ten years. We will discuss the antenatal administration of magnesium sulfate, the interest of hypothermia in the context of hypoxic ischaemic encephalopathy, the benefits and modalities of placental transfusion, less invasive techniques for ventilation and administration of the surfactant, possibilities to fortify breast milk and the concept of developmental care. These therapeutic advances are sometimes based on new therapeutics, sometimes on new concepts and, sometimes, on new less invasive techniques. They have made it possible to optimize the care of premature babies but also of term newborns.

KEYWORDS : Neurodevelopment - Adaptation to birth - Developmental care - Fortification of breast milk - Prematurity

INTRODUCTION

La néonatalogie a connu une évolution fulgurante dans les années 1960 et 1970 avec, entre autres, l'arrivée de la photothérapie, de l'alimentation parentérale, de la CPAP («Continuous Positive Airway Pressure») et de la ventilation mécanique. Dans la décennie 90, on observe la généralisation de la corticothérapie anténatale et du surfactant. Au cours des dix dernières années, le domaine de la néonatalogie n'a pas connu de telles révolutions. Cependant, quelques innovations thérapeutiques, telles que le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) et l'hypothermie, dont le but commun est de diminuer le risque de séquelles neurologiques, ont vu le jour. Le moment optimal pour clamber le cordon a donné lieu à un regain d'intérêt, conduisant à une gestion plus physiologique de la troisième phase du travail avec la systématisation de la transfusion placentaire, soit par clampage retardé, soit par «milking» (traite du cordon). D'autres prises en charge ont été optimisées telles que les techniques de ventilation non invasives et d'administration du surfactant ou encore la nutrition avec la fortification du lait maternel. Enfin,

des soins centrés sur l'enfant et sa famille se sont développés grâce au programme NIDCAP («Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program»). L'objet du présent article est de décrire brièvement ces différentes évolutions de pratique.

NEUROPROTECTION PAR SULFATE DE MAGNÉSIIUM

La prévention des séquelles neurologiques affectant les enfants nés grands prématurés (< 32 semaines) demeure un enjeu majeur en médecine périnatale. Parmi ces séquelles, l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) impacte la qualité de vie des enfants et de leur famille.

L'administration anténatale de $MgSO_4$ en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP) a démontré, au travers d'essais cliniques et de leur méta-analyse, sa capacité à diminuer le risque combiné de décès ou d'IMOC dans cette population (1). Ces études ont, également, permis d'établir le bon profil de sécurité de cette stratégie (2) alors qu'une augmentation de la mortalité postnatale avait été observée antérieurement après utilisation de doses élevées de $MgSO_4$ en traitement tocolytique, pratique démontrée inefficace désormais.

Les mécanismes sous-tendant la neuroprotection conférée par le $MgSO_4$ demeurent imprécis, mais pourraient impliquer la stimulation de la synthèse de «brain-derived neurotrophic factor»

(1) Service de Néonatalogie, CHU Liège, Belgique.
*contribution à part égale

capable de stimuler la neurogenèse, de réguler les phénomènes d'apoptose et d'inhiber les processus excitotoxiques et neuroinflammatoires à l'origine des lésions cérébrales. Par ailleurs, le $MgSO_4$ semble capable de soutenir la réponse vasculaire à l'hypoxie et d'équilibrer la balance entre apport et consommation cérébrale en oxygène (3).

Les modalités optimales d'administration de $MgSO_4$ restent, toutefois, à définir. Les principales études incluses dans les méta-analyses utilisaient, en effet, des critères d'inclusion, d'exclusion et des schémas d'administration distincts. Actuellement, les recommandations émanant des principales sociétés obstétricales diffèrent sensiblement (4). La plupart s'accorde, cependant, sur l'administration d'une dose de charge de 4 g, suivie d'une perfusion continue de 1 g/heure durant 12-24 heures. Des données expérimentales suggèrent que l'administration d'une dose unique précoce chez les mamans en MAP, suivie d'une seconde dose au moment de l'accouchement, pourrait permettre d'initier les mécanismes neuroprotecteurs précités, tout en réduisant l'importance de l'exposition maternelle et fœtale (3, 5). Ceci nécessite, toutefois, d'être démontré dans des études prospectives.

L'HYPOTHERMIE CONTRÔLÉE

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique est responsable de 15 à 25 % des décès néonataux et de 25 à 30 % des séquelles majeures (6). L'hypothermie contrôlée est, actuellement, la seule neuroprotection efficace. Lorsqu'elle est initiée dans les 6 heures après l'événement ischémique, elle permet de réduire les lésions cérébrales chez les nouveau-nés de plus de 36 semaines, en limitant la mort neuronale retardée (7). Ses mécanismes neuroprotecteurs sont multifactoriels, avec une diminution du métabolisme énergétique cérébral, de la production de radicaux libres et de la réaction inflammatoire (6).

Durant 72 heures, le nouveau-né est maintenu à une température cible de 33,5 à 34°C (8). Cette cible, choisie sur base d'études animales, permet une diminution des lésions cérébrales, tout en limitant les effets secondaires (9). Elle peut être obtenue par un refroidissement sélectif de la tête ou du corps entier. Ce dernier semble minimiser le gradient de température entre la périphérie cérébrale et les régions centrales (7-9).

L'hypothermie thérapeutique est indiquée chez les nouveau-nés : de plus de 36 semaines;

nés dans un contexte d'hypoxie défini par un score d'Apgar ≤ 5 à 10 minutes de vie, nécessitant une réanimation continue à 10 minutes de vie incluant la ventilation et/ou une acidose sévère (pH < 7 ou base excès > 16 mmol/l) dans les 60 minutes après la naissance; présentant des signes neurologiques d'encéphalopathie modérée à sévère sur base des critères de Sarnat ou du score de Thompson (état léthargique, hypotonie, réflexes archaïques anormaux, absence de succion, convulsions,...) (6-8). Enfin, le monitoring de la fonction cérébrale par électroencéphalogramme d'amplitude peut, également, confirmer l'atteinte en montrant des anomalies du tracé de fond (6).

L'hypothermie contrôlée permet une réduction significative du taux de décès, de séquelles graves (paralysie cérébrale, cécité, handicap sévère) et de retard neurodéveloppemental à 18 mois (6-9). On note, également, une diminution significative du nombre d'anomalies cérébrales à l'IRM (7).

LA TRANSFUSION PLACENTAIRE : «WAIT A MINUTE»

Le clampage du cordon n'est pas un acte anodin. Il engendre, en effet, des modifications physiologiques dont l'importance varie en fonction du moment où il est réalisé. Depuis plusieurs années, un changement important des pratiques obstétricales a permis d'évoluer vers la réalisation d'une transfusion placentaire systématique. En effet, les recommandations internationales préconisent un clampage tardif du cordon au-delà de 30 secondes pour tous les nouveau-nés prématurés et nés à terme ne nécessitant pas de réanimation (ILCOR, OMS).

De nombreuses publications ont démontré les bénéfices du clampage tardif du cordon, avec une amélioration de la stabilité hémodynamique initiale, une diminution du nombre de transfusions néonatales et une réduction des comorbidités (hémorragie intraventriculaire, entérocolite nécrosante) (10, 11). Selon plusieurs études récentes, le milking, ou traite du cordon, est une alternative acceptable et rapide au clampage tardif du cordon en cas de manœuvre de réanimation nécessaire. Les bénéfices rencontrés sont similaires à ceux du clampage tardif, sans toutefois augmenter le risque de complications (10).

De plus, la transfusion placentaire permet une augmentation du taux sérique en fer chez le nouveau-né. L'anémie hypochrome représente un problème de santé publique dans les pays

en voie de développement et sa prévalence en Europe est loin d'être négligeable (3 à 7 %). Le fer est aussi un nutriment indispensable à la croissance staturo-pondérale et au développement des systèmes immunitaire et neurologique (12). Les études ne retrouvent pas d'effets secondaires chez la mère, notamment aucune augmentation des hémorragies du post-partum.

Pour permettre une transition plus physiologique, la réanimation à cordon intact (RCI) a été développée pour permettre l'initiation de la respiration avant de clamber le cordon. Effectivement, l'étude de Bhatt et coll. (13) a démontré, chez des agneaux, que l'initiation de la ventilation avant le clampage du cordon permettait de soutenir la transition en augmentant le flux sanguin pulmonaire. Les bénéfices et la faisabilité de cette technique ont déjà été démontrés en clinique pour les nouveau-nés porteur d'une hernie diaphragmatique congénitale (14). En ce qui concerne les prématurés, de nombreuses études sont en cours pour évaluer les effets de cette prise en charge. Cette stratégie de RCI est en cours d'implantation dans notre service.

LA VENTILATION NON INVASIVE

Les techniques de ventilation font partie de l'arsenal thérapeutique du néonatalogue en raison de la forte incidence des pathologies respiratoires chez le nouveau-né. Même si les modes de ventilation mécanique (VM) sont toujours plus performants et moins délétères pour le poumon en croissance, leurs effets néfastes se manifestent sous la forme d'une maladie insidieuse : la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Cette dernière est une pathologie multifactorielle, mêlant des facteurs inflammatoires anté- et postnataux. Il est aujourd'hui bien établi que limiter l'agression mécanique du poumon en améliore le pronostic. Dans cette optique, plusieurs modes de ventilation non invasive ont émergé. D'abord créés dans un but de sevrage de la VM, ils sont, aujourd'hui, utilisés en première intention. Les nouveaux générateurs pour la ventilation nasale en pression positive continue (CPAP) par masque ou canules nasales offrent un débit variable, améliorant la stabilité de pression (15) et diminuant le travail respiratoire. C'est le dispositif le plus largement utilisé. La ventilation nasale en pression positive intermittente est une technique émergente. Elle n'a pas montré de supériorité en comparaison à la CPAP, en raison de l'hétérogénéité des interfaces et des modes de ventilation possibles (16). La ventilation nasale intermittente à flux variable (mode biphasique) est un mode à deux

niveaux de pression. Le but est principalement d'optimiser l'hématose. Enfin, les lunettes à haut débit permettent l'administration de gaz réchauffés et humidifiés, à un débit élevé, en générant une pression positive continue (17). Leur principal bénéfice est la limitation des zones de pressions des interfaces sur le visage, parfois responsables de plaies. Ce dernier dispositif est régulièrement utilisé lors du sevrage de la ventilation non invasive. L'ensemble de ces techniques permettent, aujourd'hui, de nous adapter aux besoins du patient au cours de son évolution et, ainsi, de limiter un maximum le recours à la VM et de réduire drastiquement le recours aux drogues sédatives.

NOUVELLES APPROCHES D'ADMINISTRATION DU SURFACTANT

La maladie des membranes hyalines (MMH) est, principalement, causée par un déficit en surfactant. L'incidence de cette pathologie augmente avec le degré de prématurité. La prise en charge de la MMH repose sur les techniques de ventilation et, depuis les années 90, sur l'administration endotrachéale de surfactant exogène, qui a permis de diminuer à la fois la mortalité et la morbidité respiratoires. Cependant, la majoration du risque de DBP, associée à la ventilation endotrachéale et la mise en évidence du bénéfice lié à une approche non invasive de type CPAP, ont conduit à réévaluer la balance entre le bénéfice du surfactant précoce et le risque lié à la ventilation invasive. La technique INSURE (intubation, surfactant, extubation) a permis d'avancer, mais les bénéfices retrouvés dans les études restent limités (18). Plus récemment, les techniques dites LISA («Less Invasive Surfactant Administration») consistent à positionner un cathéter ou une sonde de petit calibre dans la trachée et à instiller le surfactant chez un nouveau-né en ventilation spontanée. Différentes études ont permis de démontrer une réduction du recours à la ventilation mécanique ainsi que du risque de DBP, que ce soit en comparaison avec l'approche traditionnelle ou avec l'INSURE (19). Cette approche a, ainsi, été rapidement adoptée en Europe. Cependant, différents aspects du LISA nécessitent d'être explorés plus en détail, que ce soit le choix du cathéter (20), l'absence ou les modalités de la sédation et le seuil auquel intervenir. Bien que cette technique évite l'usage d'un tube endotrachéal, elle nécessite toujours une laryngoscopie, un geste clairement invasif. D'autres approches sont, donc, à l'étude pour éviter ce geste. L'aérosolisation n'a, à ce jour, pas tenu ses promesses (21). L'administration pharyngée

de surfactant à la naissance, avant les premières inspirations, est en cours d'exploration en cas de prématurité extrême (22), et pourrait limiter les laryngoscopies chez ces enfants à risque.

NOUVEAUTÉS DANS LA FORTIFICATION DU LAIT MATERNEL

L'alimentation exclusive au lait maternel (LM) et une croissance harmonieuse sont des facteurs clés permettant de réduire la morbidité néonatale et de favoriser le développement des prématurés (23). Si le LM de la propre mère est indisponible, le lait de don pasteurisé (LD) représente la meilleure alternative durant les premières semaines de vie (23). Cependant, le LM ne satisfait pas les besoins nutritionnels élevés des prématurés et nécessite une fortification (23, 24). Cet enrichissement repose sur l'ajout d'un fortifiant multicomposants de façon «standardisée». La composition nutritionnelle du LM étant naturellement variable, cette fortification «standardisée» peut s'avérer inadéquate (25). La fortification «individualisée» tient compte de cette variabilité de composition, en ajustant la fortification soit en fonction de l'utilisation métabolique des nutriments en évaluant la croissance et l'urée sérique (fortification «ajustable»), soit en fonction des valeurs cibles de composition du LM (fortification «ciblée»), avec ajout des nutriments en fonction de leurs concentrations déterminées par analyseurs de LM à spectrophotométrie infrarouge (23, 26). La fortification ciblée est particulièrement bénéfique pour le LD, moins riche en nutriments (27). Ces approches «individualisées» améliorent la croissance des grands prématurés (23, 26, 27) et suggèrent la nécessité de développer des recommandations nutritionnelles spécifiques pour les prématurés alimentés au LM, promouvant celui de la propre mère et tenant compte de l'utilisation de LD (27). La composition des fortifiants pourrait, également, encore être améliorée. Un fortifiant à base de LM prometteur, mais à l'efficacité encore controversée, existe aux Etats-Unis; néanmoins son prix prohibitif limite son utilisation (23).

LES SOINS DE DÉVELOPPEMENT : UNE NOUVELLE PHILOSOPHIE DE SOINS

Les soins de développement regroupent les stratégies environnementales et comportementales mises en place pour améliorer le devenir neurodéveloppemental des nouveau-nés à haut risque. En effet, la prématurité entraîne des modifications de l'architecture du cerveau, pouvant

conduire à des troubles du neurodéveloppement et ce, même en cas de prématurité tardive.

Le NIDCAP est un programme de soins de développement précoce (dès la naissance), intégré aux soins médicaux et infirmiers habituels, personnalisé et centré sur l'enfant et sa famille (28). Pour soutenir un développement harmonieux, ce programme vise à diminuer les stimulations inappropriées et nocives (la lumière, le bruit, la douleur, etc.) et à favoriser les comportements d'autorégulation par le soutien des fonctions motrices et végétative.

L'observation détaillée du comportement de l'enfant en réponse aux stimulations de l'environnement (avant, pendant et après les soins) permet d'établir un programme de soins individualisé, en collaboration avec les parents, dans le but de soutenir les stratégies développées par l'enfant pour rester dans un bon équilibre. Le nouveau-né est acteur de son développement et ses parents en sont des corégulateurs essentiels. La réalisation de soins en binôme aide les parents à se sentir investis d'un rôle unique, important dans l'établissement d'un système de «caregiving». De plus, l'établissement d'un lien parents-enfant de bonne qualité est crucial pour le développement à long terme (29).

L'implantation du NIDCAP implique un changement dans l'organisation des soins afin de préserver des phases de récupération et de sommeil, car la perturbation des cycles veille-sommeil peut impacter le développement neurosensoriel, avec une prédominance des problèmes d'attention et une émotivité négative à l'âge de 2 ans (30).

La méta-analyse Cochrane met en évidence un bénéfice du NIDCAP sur la croissance et sur les durées de ventilation, d'alimentation par sonde et d'hospitalisation, avec une diminution des coûts (31). Cependant, l'effet bénéfique sur le neurodéveloppement à moyen et long termes n'est pas clairement établi dans la littérature (32). Toutefois, ces résultats sont à nuancer, au vu de l'humanisation des soins qui rend la construction d'études contrôlées difficile.

CONCLUSION

Ces avancées thérapeutiques concernent différents domaines de la néonatalogie et ont, pour but commun, d'optimiser la prise en charge des prématurés ainsi que des nouveau-nés à terme. Les dix prochaines années devraient permettre de continuer à évoluer vers des techniques de moins en moins invasives, avec une place de plus en plus grande pour la prévention et, éga-

lement, vers des soins centrés et individualisés pour l'enfant, avec un renforcement de la parentalité dans ces circonstances particulières.

BIBLIOGRAPHIE

- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate : an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;**14**:e1002398.
- Shepherd E, Salam RA, Manhas D, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;**16**:e1002988.
- Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, et al. The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-13.
- Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, et al. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med* 2019;**47**:262-9.
- Koning G, Leverin AL, Nair S, et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;**39**:1038-55.
- Saliba E. L'encéphalopathie anoxique-ischémique du nouveau-né à terme : bases phytopathologiques de la neuroprotection. Dans: *Néonatalogie : bases scientifiques*. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson;2017;555-67.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD003311.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;**126**:771-8.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;**353**:1574-84.
- Gargani Y, Harrison CM. Umbilical cord milking in preterm infants is comparable to delayed cord clamping in providing placental transfusion. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2020; pii: edpract-2019-318341.
- Zhao Y, Hou R, Zhu X, et al. Effects of delayed cord clamping on infants after neonatal period : a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;**92**:97-108.
- van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries : a systematic review. *Ann Trop Paediatr* 2004;**24**:3-16.
- Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;**591**:2113-26.
- Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, et al. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation* 2017;**120**:20-5.
- Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, et al. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* 2001;**108**:682-5.
- Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Dans: *The Cochrane Collaboration, directeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK:John Wiley & Sons Ltd;2014.
- DeMauro SB, Millar D, Kirpalani H. Noninvasive respiratory support for neonates. *Curr Opin Pediatr* 2014;**26**:157-62.
- Stevens TP, Blennow M, Myers EW, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD003063.
- Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2016;**175**:1933-42.
- Rigo V, Debauche C, Maton P, et al. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins. *Acta Paediatr* 2017;**106**:1091-6.
- Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress : a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;**104**:F313-F9.
- O'Donnel. Prophylactic oropharyngeal surfactant for preterm infants: a randomised trial (THE POPART TRIAL). *EU Register Clinical Trial*;2016. p. EudraCT Number: 2016-004198-41.
- Arslanoglu S, Boquien CY, King C, et al. Fortification of human milk for preterm infants : update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) working group on human milk fortification. *Front Pediatr* 2019;**7**:76.
- Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**5**:CD000343.
- de Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2013;**98**:529S-35S.
- Fusch G, Kwan C, Kotrri G, et al. «Bed Side» Human milk analysis in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *Clin Perinatol* 2017;**44**:209-67.
- de Halleux V, Pieltain C, Senterre T, et al. Growth benefits of own mother's milk in preterm infants fed daily individualized fortified human milk. *Nutrients* 2019;**11**:piiE772.
- Als H, McAnulty GB. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC) : comprehensive care for preterm infants. *Curr Womens Health Rev* 2011;**7**:288-301.
- Treyvaud K, Anderson VA, Howard K, et al. Parenting behavior is associated with the early neurobehavioral development of very preterm children. *Pediatrics* 2009;**123**:555-61.
- Caravale B, Sette S, Cannoni E, et al. Sleep characteristics and temperament in preterm children at two years of age. *J Clin Sleep Med* 2017;**13**:1081-8.
- Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**4**:CD001814.
- Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP : a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* 2013;**131**:e881-893.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Henny, Service de Pédiatrie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Nadege.Henny@chrcitadelle.be