



HAL
open science

Comparaison de la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée entre deux centres de Néonatalogie de niveau III, Grenoble et Québec

Chloé Epiard

► To cite this version:

Chloé Epiard. Comparaison de la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée entre deux centres de Néonatalogie de niveau III, Grenoble et Québec. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745302

HAL Id: dumas-00745302

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745302v1>

Submitted on 25 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Comparaison de la prise en charge nutritionnelle des
prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée entre deux
centres de Néonatalogie de niveau III, Grenoble et Québec**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Chloé EPIARD
Née le 3 août 1983 à Annecy

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble *
Le 11 octobre 2012

Devant le jury composé de :
Monsieur le Professeur DEBILLON, Président du Jury
Monsieur le Professeur PLANTAZ
Monsieur le Professeur FONTAINE
Madame le Docteur MARCUS, Directrice de thèse
Mademoiselle le Docteur HULLO

*La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme étant propres à leurs auteurs.

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophthalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur DEBILLON, vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez recevoir ma plus profonde gratitude. Merci de l'intérêt que vous portez à l'encadrement et à la pédagogie auprès des internes et du soutien que vous nous apportez tout au long de notre internat. Merci de la confiance que vous m'accordez pour occuper le poste d'Assistant-Chef de Clinique dans votre service.

A Monsieur le Professeur PLANTAZ, merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Soyez assuré de toute mon admiration et de mon profond respect. Merci pour votre engagement et votre dévouement auprès des internes de pédiatrie.

A Monsieur le Professeur FONTAINE, pour l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse et en acceptant de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur MARCUS, tu as accepté de m'encadrer dans ce travail et je t'en remercie. Merci pour tes conseils. Je suis ravie de faire mes débuts en tant que vrai docteur à tes côtés.

A Mademoiselle le Docteur HULLO, Eglantine, tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse. Tu m'as connue à mes tout débuts et tu fais depuis partie de mes « modèles ». Merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre et surtout cette méthodologie hors pair ! Le tout dans la bonne humeur et les fous rires quasi-quotidiens, bref travailler avec toi est un pur plaisir.

A tous les médecins que j'ai côtoyés durant ma formation et qui m'ont appris ce beau et passionnant métier qu'est celui de pédiatre.

Une mention spéciale au **Dre Bélanger** (Québec) sans qui ce travail n'existerait pas : un immense merci ! J'ai énormément apprécié de travailler à vos côtés, un grand sourire à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit, ne changez rien. Un merci également à tous les docteurs de l'UNN, une super équipe dynamique qui m'a beaucoup appris !

A **mes parents**, un grand merci ne suffirait pas pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne peux pas dire que la vocation vienne de vous mais vous m'avez transmis le goût d'apprendre et la volonté d'y arriver, et aussi la passion des voyages... Merci pour ce soutien inconditionnel (et merci papa pour les graphiques !).

A **ma sœur Romy**, juste parce que c'est toi. Y'a pas de mots... Une complicité hors normes. Même à plusieurs milliers de kilomètres, ça ne change rien... c'est ça d'être sœurs !

A **Arnaud**, même si la pédiatrie c'est pas aussi bien que l'orthopédie, tu as dû te faire à l'idée d'être avec une pédiatre... pas facile tous les jours ! Merci d'être là, merci pour ton amour, ton soutien et les beaux moments passés à tes côtés.

A **mes grands-parents**. A Manou qui m'a toujours soutenue et encouragée. A Mamie Madeleine, garde cette forme olympique, venir à Chamonix est toujours un vrai bonheur ! A mes papis, je sais que vous êtes fiers, vous me manquez.

A ma **famille**, les oncles et tantes, les cousins-cousines, ma marraine Vaness'. La famille y'a que ça de vrai !

A **Marygolotte**. Avec moi depuis le début, on s'est bien trouvé. Je ne passerai pas en revue les innombrables périodes vécus ensemble, ces incroyables soirées, ces fous rires, ces grandes discussions. Une vraie amie au quotidien et pour longtemps. Reviens-nous vite de la Réunion.

A **Jojo**, plus qu'une co-interne, une véritable amie. Que dire...pfff ! Malgré quelques « lacunes culturelles », ton sens de l'humour rattrape tout ça. Avec Pedro et Bidulator vous formez une fine équipe, changez pas !

A **Elsa**, une belle amitié. Tu m'as fait découvrir la chaleur de la Réunion, je t'ai initiée aux douceurs climatiques du Québec. A **Anne-Cé**, ta bonne humeur est contagieuse, c'est un vrai plaisir de passer du temps avec toi !

A mes **co-internes de Pédiatrie**, Amélie, Julien, François, la fouguese Mag, Mumu, Marie C., Cécile,...ces années à vos côtés resteront un super souvenir !

A mes **co-internes de Médecine Gé** : Marie K. (et tes inoubliables imitations !), Lauranne (et ton fameux bref !), Auré et Tom (et les burger parties), les filles des urgences péd... de belles rencontres !

A **Clémence**, anesthésiste malgré elle mais pédiatre dans l'âme (le « ah bah d'accord... » restera mythique)

A tous les **potes de médecine**, connus sur les bancs de la P1 jusqu'à l'internat, ces années d'études restent un bon souvenir grâce à vous. Aux copines, Mél, Carine, Julie, Mathilde, Ségo, Aline, re-Mary, etc... nos chemins ont pris des tournures différentes mais toujours prêtes à se retrouver pour des WE à la mer ou à la montagne, l'amitié n'a pas de limites. Aux gars, Tibo (un grand merci pour les stats !), grand Ben, Julien...une fine équipe !

A **Anne-Laure et Maude**, les deux compères du A2, au top les filles !

Liste des abréviations

SA : semaines d'aménorrhée

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition

ESPEN : European Society for Parenteral and Enteral Nutrition

CHU : centre hospitalo-universitaire

CVO : cathéter veineux ombilical

PKT : prémacath

VVC : voie veineuse centrale

VVP : voie veineuse périphérique

UNN : unité néonatale

HMF : human milk fortifier

pc : percentile

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RCEU : retard de croissance extra-utérin

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie,
Obstétrique et Gynécologie

MMH : maladie des membranes hyalines

CPAP : continuous positive airway pressure

IMF : infection materno-foetale

HIV : hémorragie intraventriculaire

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

ET : écart-type

MAP : menace d'accouchement prématuré

SOMMAIRE

Résumé en français	p12
Résumé en anglais	p13
1/ Introduction	p14
2/ Généralités	p15
2.1/ L'alimentation parentérale	p15
2.2/ L'alimentation entérale	p16
3/ Etude	p17
4/ Matériel et Méthodes	p17
4.1/ Présentation des deux centres et de leurs pratiques nutritionnelles	p17
4.1.1/ Le service de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble.....	p17
4.1.2/ L'Unité Néonatale (UNN) du Centre Hospitalo-Universitaire de Laval à Québec	p19
4.2/ Population étudiée	p22
4.3/ Recueil de données	p22
4.4/ Analyses statistiques	p24
5/ Résultats	p24
5.1/ Données périnatales	p24
5.2/ Données morphométriques à la naissance	p25
5.3/ Pathologies des 28 premiers jours	p26
5.4/ Voies d'abord veineux	p28
5.5/ Alimentation parentérale	p29
5.6/ Alimentation entérale	p29
5.7/ Données morphométriques à J28 et à 36 semaines d'âge conceptionnel	p30
5.8/ Apports parentéraux, entéraux et totaux à J1, J8, J15 et J28	p32
6/ Discussion	p35
6.1/ Méthodologie et biais	p35
6.2/ Principaux résultats	p36
6.2.1/ Population	p36
6.2.2/ Données morphométriques à J28	p37
6.2.3/ Critère principal : croissance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel	p37
6.2.4/ Critères secondaires	p41

6.3/ Perspectives	p43
7/ Conclusion	p45
8/ Bibliographie	p47
9/ Annexes	p51
Annexe 1 : courbes Audipog filles et garçons	p51
Annexe 2 : fiche de recueil de données	p53
Annexe 3 : composition des différents solutés standardisés de nutrition parentérale disponibles dans le service de néonatalogie du CHU de Grenoble	p56
Serment d’Hippocrate	p57

Résumé

La prise en charge nutritionnelle des extrêmes prématurés joue un rôle primordial dans leur croissance et leur développement. L'objectif de la nutrition est de tenter d'atteindre une croissance post-natale se rapprochant de celle du fœtus normal de même âge gestationnel avec un développement fonctionnel satisfaisant.

Objectifs : Comparer la prise en charge nutritionnelle d'extrêmes prématurés de moins de 28 SA hospitalisés dans deux services de Néonatalogie de niveau III en comparant la croissance et le taux de retard de croissance extra-utérin à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et évaluer les facteurs pouvant influencer ces résultats.

Méthodes : Etude rétrospective comparative évaluant la croissance et la prise en charge nutritionnelle de prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée hospitalisés dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Grenoble (n=20) et dans l'Unité Néonatale du CHU de Québec (n=20) en 2010 et 2011.

Résultats : Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne l'âge moyen (26 SA + 3 jours dans les deux groupes), le sexe et les données morphométriques à la naissance. On note un taux de césarienne plus élevé dans le groupe Québec (70% vs 35% ; p=0,03). On retrouve une durée d'intubation et de ventilation mécanique significativement plus longue pour Québec (33 jours vs 19 jours ; p < 0,01) sans différence significative concernant le taux de dysplasie broncho-pulmonaire, et un taux de sepsis secondaire plus important pour Québec (75% vs 35% ; p = 0,01). Il n'y a pas de différence en ce qui concerne le taux de retard de croissance extra-utérin à 36 semaines d'âge post-conceptionnel (80% pour Grenoble vs 65% pour Québec ; p = 0,48), les poids moyens se trouvant au 6^{ème} percentile pour Grenoble et au 10^{ème} percentile pour Québec. La durée d'alimentation parentérale ne diffère pas entre les deux groupes (34 jours vs 36 jours ; p = 0,75). L'alimentation entérale est débutée de façon plus précoce pour le groupe Grenoble (2,3 jours vs 6,1 jours ; p < 0,01).

Conclusion : La prise en charge nutritionnelle ne paraît pas optimale dans les deux groupes malgré des apports proches des recommandations. Une tendance à un moindre taux de RCEU se dégage pour Québec. Des analyses complémentaires sont nécessaires pour évaluer ces résultats à plus grande échelle et étudier le devenir neurologique, métabolique et cardiovasculaire de ces enfants à plus long terme.

Summary

The nutritional management of extreme preterm plays a key role in their growth and development. The goal of nutrition is to achieve postnatal growth approximating that of the normal fetus of the same gestational age with satisfactory functional development. Objectives: To compare the nutritional management of preterm infants less than 28 weeks hospitalized in two Neonatology Units level III by comparing the growth rate and growth retardation extrauterine at 36 weeks post-conceptual age and evaluate the factors that influence these results.

Methods: A retrospective study evaluating the comparative nutritional management of preterm infants less than 28 weeks of gestation admitted to the neonatal intensive care unit of the Grenoble University Hospital (n = 20) and in the Neonatal Unit of the University Hospital of Quebec (n = 20) in 2010 and 2011.

Results: The two groups were comparable with regard to mean age (26 weeks + 3 days in both groups), sex and morphometric data at birth. There is a higher cesarean rate in the Quebec group (65% vs 35%, p = 0.03). We find a longer duration of intubation and mechanical ventilation for Québec (33 days vs 19 days, p <0.01) with no significant difference in the rate of bronchopulmonary dysplasia, and sepsis rate more important for Quebec (75% vs 35%, p = 0.01). There was no difference regarding the rate of stunting extrauterine at 36 weeks post-conceptual age (80% for Grenoble vs 65% for Québec ; p = 0.48), the average weight being the 6th percentile for Grenoble and 10th percentile for Quebec. The duration of parenteral nutrition did not differ between the two groups (34 days vs 36 days, p = 0.75). Enteral nutrition was started at an earlier stage in the Grenoble group (2.3 days vs 6.1 days, p <0.01).

Conclusion: The nutritional management does not seem optimal in both groups despite intakes close to recommended levels. A trend towards a lower rate of RCEU emerges for Quebec. Additional analyzes are needed to evaluate these results on a larger scale and study the neurological, metabolic and cardiovascular outcome of those children in the longer term.

1/ INTRODUCTION

La mortalité néonatale des prématurés, et en particulier celle des extrêmes prématurés nés avant 28 semaines d'aménorrhée (SA), a diminué très significativement au cours des dernières décennies. L'amélioration de la prise en charge nutritionnelle, entre autres, joue un rôle fondamental dans cette avancée. De par son retentissement général, la nutrition aborde de nombreux enjeux tels que la croissance et la qualité de la croissance, le développement cérébral et neurosensoriel, le développement pulmonaire, la tolérance digestive et le devenir métabolique et cardiovasculaire [1]. Le lien entre croissance, évolution du périmètre crânien et devenir neurodéveloppemental est désormais clairement établi et les efforts en termes de qualité de la croissance ne doivent pas négliger cet aspect primordial [2]. De plus, une mauvaise croissance post-natale du périmètre crânien est fortement associée à un mauvais développement neurologique et à un risque de paralysie cérébrale [3]. La prise en charge du nouveau-né prématuré a évolué notamment grâce aux progrès techniques réalisés (administration de Surfactant, ventilation à haute fréquence, ventilation non-invasive, traitement du canal artériel, utilisation des antibiotiques...). De ce fait, la nutrition est parfois négligée et passe au second plan durant les premières semaines de vie, alors qu'une prise en charge nutritionnelle optimale, à une période où le nouveau-né est vulnérable et en phase de catabolisme intense, semble indispensable afin d'éviter un retard de croissance extra-utérin aux conséquences à long terme.

Selon les recommandations de l'American Academy of Pediatrics, l'objectif de nutrition de ces enfants prématurés serait d'atteindre un taux de croissance postnatale se rapprochant de celui d'un fœtus normal au même âge gestationnel [4].

Il paraît donc essentiel de déterminer la stratégie nutritionnelle la plus efficace pour optimiser les thérapeutiques et leur utilisation, et pour essayer d'obtenir la meilleure évolution en termes de croissance et de développement. L'objectif est d'arriver à une alimentation entérale totale le plus rapidement possible, mais, chez ces extrêmes prématurés ayant une immaturité du système digestif, l'alimentation parentérale demeure incontournable.

2/ GENERALITÉS

2.1/ L'alimentation parentérale

L'alimentation parentérale représente le premier moyen d'apports nutritionnels chez les extrêmes prématurés, du fait d'une immaturité des fonctions digestives.

Les recommandations actuelles en termes de nutrition parentérale chez le prématuré sont celles émises par l'European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition (ESPGHAN) et par l'European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) en 2005 [5]. Concernant les macronutriments, les grands principes qui en ressortent sont les suivants :

- débiter l'apport en acides aminés dès le premier jour de vie (au minimum 1,5 g/kg/j) puis augmenter régulièrement, quotidiennement et rapidement jusqu'à 3,5 à 4 g/kg/j. Des apports plus élevés, de l'ordre de 3 g/kg/j, dès le premier jour de vie sont bien tolérés et peuvent être utilisés ;
- débiter les apports en glucose à 7,2 à 8,6 g/kg/j et les augmenter de 1 à 2 g/kg/j en fonction de la glycémie jusqu'au maximum de 14 à 17 g/kg/j. En cas d'hyperglycémie, il faut assurer un apport minimum de 8,6 g/kg/j et utiliser de l'insuline exogène.
- introduire les lipides dès que possible et avant 72 h de vie à la dose de 0,5 à 1 g/kg/j et les augmenter progressivement jusqu'à 3 à 4 g/kg/j.

Un apport précoce et suffisant en protéines est recommandé. Plusieurs articles le démontrent et notamment en ce qui concerne l'amélioration de la croissance [6], une diminution du recours à l'insulinothérapie [7] ainsi qu'une augmentation de l'index neuro-développemental à 18 mois [8] sans intolérance à court terme. Le déficit en protéines peut être un important facteur contribuant à une mauvaise croissance extra-utérine. Les études ont prouvé qu'un apport parentéral d'acides aminés peut améliorer la balance protéique voire améliorer la production de protéines. Il existe des données sur la sécurité et l'efficacité à court terme des apports protéiques précoces mais les effets à long terme sont moins connus [9].

Concernant les apports glucidiques, les études montrent qu'un apport énergétique important a un effet positif sur la croissance (poids, taille, périmètre crânien) [10].

Pour les apports lipidiques, les auteurs rapportent l'importance d'une supplémentation précoce en lipides durant les deux premières semaines de vie pour le développement neurologique à l'âge d'un an chez les prématurés ayant un très petit poids de naissance [11].

Il est clairement démontré la relation entre petit poids de naissance, prématurité et mauvaise croissance fœtale avec un risque augmenté de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte avec risque cardio-vasculaire accru [12, 13].

2.2/ L'alimentation entérale

Le grand prématuré présente une immaturité digestive à la naissance et lors des premières semaines de vie, et possède très peu de réserves énergétiques. Aussi, l'introduction de l'alimentation entérale a longtemps été retardée, du fait de cette immaturité digestive et du risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante. Il a été démontré que l'alimentation entérale précoce chez les enfants prématurés n'augmentait pas la mortalité ni le risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante, et au contraire apporte des avantages nutritionnels [14]. Un apport oral minimal permet de stimuler les sécrétions enzymatiques intestinales ainsi que le péristaltisme. Les études soulignent donc l'intérêt d'un début précoce, avec un apport entéral total atteint plus rapidement. Il n'y a pas d'augmentation du risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante [15, 16] et par ailleurs, cela permet de diminuer le risque de sepsis [17]. L'alimentation entérale précoce prévient l'atrophie muqueuse et villositaire et la diminution de l'activité enzymatique qui a lieu lorsque l'enfant est à jeun. L'alimentation trophique (ou « trophic feeding », « priming feeds », « minimum enteral feeds ») consiste à apporter précocement de petites quantités de lait à intervalles réguliers (environ 10 à 25 ml/kg/j) et permettrait d'aider la maturité du tractus gastro-intestinal et de prévenir l'atrophie intestinale chez les enfants nés prématurément. Les dernières recommandations concernant l'alimentation entérale proviennent de l'ESPGHAN en 2010 [18] avec comme objectif principal d'aboutir à une croissance similaire à la croissance fœtale associée à un développement fonctionnel satisfaisant (tableau 1). L'allaitement maternel reste au premier plan et est à encourager.

Tableau 1 : Recommandations ESPGHAN 2010 pour l'alimentation entérale

Calories	110–135 kcal/kg par j
Protéines	Poids < 1000 g : 4–4,5 g/kg/j Poids 1000–1800 g : 3,5–4 g/kg/j
Lipides	4,8–6,6 g/kg/j
Glucides	11,6–13,2 g/kg/j

3 / ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, réalisée dans les services de Néonatalogie du CHU de Grenoble et de Québec. Cette étude a pour but de comparer la prise en charge nutritionnelle entérale et parentérale des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée, hospitalisés dans ces deux centres de Néonatalogie de niveau III, en 2010 et 2011.

L'objectif principal est de comparer la qualité de la croissance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel dans nos deux populations en comparant le taux de retard de croissance extra-utérin à cette période. Les objectifs secondaires sont de comparer les apports reçus dans ces deux populations par rapport aux recommandations actuelles, de comparer les différences de pratiques en terme d'alimentation parentérale et entérale et d'évaluer les autres facteurs intervenant dans la prise en charge néonatale des prématurés qui pourraient influencer nos résultats.

Nous avons obtenu l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche du CHUQ pour la réalisation de cette étude à Québec.

4/ MATERIELS ET METHODES

4.1/ Présentation des deux centres et de leurs pratiques nutritionnelles

4.1.1/ Le service de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble

Ce service accueille les nouveau-nés prématurés à partir de 24 semaines d'aménorrhée et les nouveau-nés à terme nécessitant des soins particuliers. Le nombre d'admissions est d'environ 550 à 600 nouveau-nés par an, répartis dans les services de Réanimation Néonatale (12 places), Médecine Néonatale et Soins Intensifs (22 places). La prise en charge nutritionnelle est codifiée par un protocole qui est présenté aux internes à chaque début de stage (tableau 2).

En ce qui concerne l'alimentation parentérale, la prescription est élaborée par le médecin ou l'interne à partir du protocole du service. Plusieurs solutés standardisés sont

disponibles dans ce centre : Pediaven NN1, Pediaven NN2, NN5, NP100 dont la composition est adaptée à différents stades de l'alimentation parentérale (annexe 3). Le Pediaven NN1 est un mélange binaire utilisé dans les 24-48 premières heures de vie et est composé de glucides (100g/L), acides aminés (15g/L) et d'ions (calcium, pas de sodium ni potassium). Il apporte 460 kcal/L et est adapté aux enfants prématurés et à ceux nés à terme, sur voie centrale ou périphérique. Le Pediaven NN2 est utilisé en relais du Pediaven NN1 et est composé de glucides (100g/L), d'acides aminés (17g/L) et d'ions ; il apporte 470 kcal/L. Le NN5 (glucides 120g/L, acides aminés 20g/L) et le NP 100 (glucides 150g/L, protides 20g/L) sont utilisés une fois que l'alimentation parentérale est bien tolérée et que l'on a atteint les apports spécifiques en macronutriments. D'autres solutés « à la carte » peuvent être préparés par la pharmacie de l'hôpital et permettent d'ajuster les besoins en macronutriments, ions, vitamines et oligo-éléments à chaque enfant en fonction de ses besoins. Ces solutés, préparés de façon individuelle, sont intéressants chez les très petits poids de naissance.

Le protocole de prise en charge nutritionnelle parentérale du nouveau-né prématuré dans le service est basé sur les recommandations de l'ESPGHAN et de l'ESPEN de 2005. Il est conseillé de débiter les apports hydriques à 80 ml/kg/j avec augmentation de 10 ml/kg/j jusqu'à 160-170 ml/kg/j, voire jusqu'à 200 ml/kg/j chez les extrêmes prématurés et les très petits poids de naissance. Les apports glucidiques sont à débiter à raison de 8 à 10 g/kg/j pour les poids inférieurs à 1200g et de 10 à 12 g/kg/j pour les autres, avec une augmentation de 2 g/kg/j jusqu'à atteindre 16 à 18 g/kg/j. La tolérance est surveillée par des glycémies capillaires initialement puis réalisation de bandelettes urinaires quotidiennes à la recherche d'une glycosurie. Les apports protéiques sont initiés dès le premier jour de vie à 1g/kg/j et augmentés par paliers de 0,5 g/kg/j jusqu'à 3-4 g/kg/j. La surveillance s'effectue par le dosage de l'urée sanguine et par le rapport calorico-azoté qui doit se trouver entre 25 et 35 kcal/g de protéines. Pour les apports lipidiques, il est conseillé de les débiter à 0,5 g/kg/j dès le deuxième jour de vie, et de réaliser une augmentation progressive par paliers de 0,5 à 1 g/kg/j jusqu'à 3-3,5 g/kg/j. Il n'existe actuellement pas de solutés standards avec mélange ternaire adaptés à la néonatalogie, les lipides sont donc administrés en parallèle. La surveillance s'effectue par le dosage des triglycérides sanguins. L'alimentation parentérale est arrêtée lorsque la nutrition entérale est supérieure à 100-120 ml/kg/j avec une bonne tolérance digestive et que le lait (maternel ou féminin) est enrichi en protéines.

Concernant les voies d'abord utilisées, un cathéter veineux ombilical est posé rapidement après la naissance puis un cathéter épicutanéocave (ou prémacath) est installé

durant les premiers jours de vie.

En ce qui concerne l'alimentation entérale, elle est initiée le plus tôt possible (dès le premier jour de vie) et le lait maternel est privilégié chaque fois que possible. Pour les moins de 28 SA et moins de 1000g, la quantité initiale est de 8 x 1 à 2 ml/j, l'augmentation est quotidienne (environ 10 à 20 ml/kg/j). La tolérance est évaluée par la surveillance des résidus gastriques avant chaque alimentation, l'examen abdominal et le transit. Le lait maternel recueilli dans le service est traité par le lactarium de la région. Pour les nouveau-nés dont la mère ne souhaite pas ou ne peut pas allaiter, du lait de femme issu de banques de lait est utilisé jusqu'à atteindre un poids de 1500g et/ou 32 SA ; un relais est ensuite fait par du lait pour prématurés jusqu'à 3 kg. Les hydrolysats de protéines de lait de vache sont réservés à des cas précis (allergie prouvée aux protéines du lait de vache, entérocolite ulcéro-nécrosante, chirurgie digestive...). L'enrichissement du lait maternel ou du lait de femme est initié à partir de 80 ml/kg/j d'apports entéraux bien tolérés avec de l'Eoprotine 2% puis de l'Eoprotine 4% (tableau 4). Un complément par ajout de lipides est utilisé lorsque la croissance n'est pas satisfaisante.

4.1.2/ L'Unité Néonatale (UNN) du Centre Hospitalo-Universitaire de Laval à Québec

Ce service accueille chaque année environ 1000 nouveau-nés. Concernant l'alimentation parentérale, les solutés sont prescrits par le médecin ou le résident selon le protocole du service (tableau 3) et préparés dans la pharmacie qui se trouve au sein de l'UNN. Les prescriptions sont validées par le pharmacien de l'unité. Les solutés standards ne sont pas utilisés chez les prématurés.

En ce qui concerne l'alimentation parentérale : les apports liquidiens sont initiés à 60-70 ml/kg/j et augmentés de 10 à 20 ml/kg/j jusqu'à un apport de 140 à 150 ml/kg/j. L'apport glucidique est de 6 à 11,5 g/kg/j dès J1, il est augmenté de 1 à 3 g/kg/j jusqu'à 15 à 17 g/kg/j. La surveillance repose sur des glycémies (surtout au début de l'alimentation parentérale) et la recherche d'une glycosurie. Les apports protéiques sont débutés à 2 g/kg/j dès le premier jour, puis augmentés de 0,5 à 1 g/kg/j jusqu'à 3,5 g/kg/j, voire 4 g/kg/j si le rythme de croissance est insuffisant. Les lipides sont également débutés dès le premier jour de l'alimentation parentérale à 1 g/kg/j et augmentés de 0,5 à 1 g/kg/j jusqu'à une valeur visée à 3 g/kg/j. Une surveillance hebdomadaire des triglycérides est effectuée de façon à vérifier la tolérance.

L'alimentation parentérale peut être arrêtée lorsqu'elle apporte 40 ml/kg/j ou moins.

Les voies d'abord utilisées sont les cathéters veineux ombilicaux puis selon le cas des voies veineuses périphériques ou des cathéters épicutanéocaves, ou d'emblée des voies veineuses périphériques.

En ce qui concerne l'alimentation entérale, le lait maternel est privilégié autant que possible. Il n'y a actuellement pas de banque de lait de femme au CHU de Québec. Dans les cas où l'allaitement maternel n'est pas possible, un lait pour prématurés est utilisé. Un protocole individuel d'alimentation entérale (« plan d'alimentation précoce ») est suivi, dans la mesure du possible, pour chaque enfant en fonction de sa catégorie de poids : 400-600g ; 601-800g ; 801-1100g ; 1101-1300g ; 1301-1500g ; 1501-1750g. Le principe consiste à débiter par une alimentation trophique durant 1 à 3 jours selon la catégorie de poids, puis augmentation progressive des volumes d'alimentation entérale (chaque jour, le médecin prescrit l'apport liquidien total et l'infirmière ajuste le débit de la perfusion de nutrition parentérale). Un enrichissement par du « Human Milk Fortifier » (HMF) est introduit à partir de 100 ml/kg/j d'apports entéraux initialement à demi-dose puis à dose complète le lendemain, sans augmentation de la quantité. L'HMF se présente sous forme de sachet de 0,9 g, à mélanger à 25 ml de lait maternel (permet un ajout de 0,13 calories/ml). Ceci apporte 0,25 g de protéines, 0,09 g de lipides et 0,45g de glucides supplémentaires pour 25 ml de lait maternel (tableau 4).

Pour la surveillance de la tolérance digestive, les résidus gastriques ne sont pas réalisés systématiquement ; ils ne sont réalisés qu'en présence d'un ou plusieurs des signes suivants : abdomen distendu ou dur, vomissements, sang dans les selles, apnées et bradycardies significatives inhabituelles. L'alimentation entérale est suspendue temporairement si l'enfant présente des vomissements (plus de 2/24h, bilieux ou sanglants), un abdomen dur ou érythème sur la paroi abdominale, ballonnement avec augmentation du périmètre abdominal, rectorragies, apnées et bradycardies, instabilité hémodynamique.

Tableau 2 : Protocole de nutrition au CHU de Grenoble

	Apports glucidiques 1g de glucide = 4 Kcal	Apports lipidiques 1g de lipide = 9 Kcal	Apports protidiques 1g de protéine = 4 Kcal
Début	8 à 10g/kg/j pour < 1200g 10 à 12 g/kg/j pour les autres	0,5 g/kg/j dès J2	dès J1 : 1g/kg/j
Augmentation	par palier de 2 g/kg/j, jusqu'à 16 à 18 g/kg/j	par palier de 0,5 à 1g/kg/j jusqu'à 3 à 3,5 g/kg/j	par palier de 0,5 g/kg/j, jusqu'à 3 à 4 g/kg/j, à adapter en fonction de la croissance
Mode d'administration		<u>IV</u> : Clinolécic en continu sur 24h dans tubulure opaque <u>PO</u> : Liprocil 1%, Liquigen 2%	<u>IV</u> : Primène 10% <u>PO</u> : Eoprotine 2 à 4% à partir de 80 ml/kg/j d'apports entéraux bien tolérés (20% de protéine)
Surveillance	Dextro X3/j pdt 48h, à recontrôler 2h après l'arrêt de la perf Glycosurie X1/équipe si NP	Dosage TG /2sem si apports totaux >3g/kg/j (N<250 mg/dl)	Taux d'urée sanguine (cf)
Précautions particulières	Attention aux augmentations hydriques rapides, surveiller les apports glucidiques	CI : sepsis sévère non contrôlé Ictère sévère Thrombopénie < 60000 DR grave	Eoprotine : riche en phosphore (stop phocytan) et très hyperosmolaire (troubles digestifs, ECUN) Respecter le rapport calórico azoté : 25-35 Kcal/g de protéine (apporter 1g de prot pour 25 à 35 cal de gluc et lip) IRénale : restriction protidique 0.5 à 1g/kg/j

Tableau 3 : Protocole de nutrition au CHUL de Québec

	LIQUIDES	ACIDES AMINÉS	DEXTROSE	LIPIDES
Jour 1 de l'AP	Selon la quantité reçue dans les dernières 24 h	2 g/kg/j	Selon la quantité reçue dans les dernières 24 h (minimum 6 g/kg/j)	1 g/kg/j
Augmentation quotidienne	10 à 20 mL/kg/j	0,5-1 g/kg/j	1 à 3 g/kg/j	0,5-1 g/kg/j
Objectifs visés	140 à 150 mL/kg/j (ou plus chez grands prématurés)	3-3,5 g/kg/j	15 à 17 g/kg/j	3 g/kg/j
Évaluation de la tolérance	Poids, densité urinaire, débit urinaire	croissance	Glycémie, glycosurie	Triglycérides (< 3 mmol/L)

Tableau 4 : Enrichissement du lait maternel (pour 100 ml) :

	Eoprotine 4%	HMF
Protéines (g)	0,7	1
Lipides (g)	0	0,36
Glucides (g)	2,8	1,8
Energie (cal)	14	14

4.2/ Population étudiée

Ont été inclus 20 enfants nés avant 28 SA (jusqu'à 27 SA + 6 jours) et hospitalisés dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Grenoble en 2010 et 2011 et 20 enfants nés avant 28 SA et hospitalisés à l'Unité Néonatale du Centre Mère-enfant du CHU Laval à Québec en 2011 pour lesquels toutes les données nécessaires ont pu être recueillies. Ont été exclus de l'étude : les enfants décédés avant 28 jours de vie et/ou 36 semaines d'âge post-conceptionnel, les enfants transférés avant 36 semaines d'âge post-conceptionnel dans un autre centre hospitalier, les enfants présentant une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s).

4.3/ Recueil de données

En ce qui concerne le centre de Grenoble, les données ont été recueillies à partir des dossiers archivés des enfants grâce à une fiche de recueil (annexe 2).

En ce qui concerne le centre de Québec, les données ont été recueillies par le Dr Sylvie BELANGER à partir des dossiers archivés des enfants grâce à la même fiche.

Ces données ont été réunies secondairement dans un tableau Excel.

Les données recueillies concernaient :

- les caractéristiques des nouveau-nés : date de naissance, âge gestationnel, sexe
- les caractéristiques de la mère et de la grossesse : grossesse simple/multiple, cause de la prématurité (menace d'accouchement prématuré, chorioamniotite, prééclampsie, métrorragies, retard de croissance intra-utérin), corticothérapie anténatale et nombre de doses, naissance in/outborn, mode d'accouchement.
- les caractéristiques morphométriques des enfants à la naissance : poids (en grammes), taille (en cm), périmètre crânien (en cm). Ces données ont été rapportées sur les courbes Audipog afin d'avoir une estimation en percentiles (pc). Présence ou non d'un retard de croissance intra-utérin défini par un poids de naissance inférieur ou égal au 10^{ème} percentile.
- les principales pathologies des 28 premiers jours :
 - ✓ respiratoires : maladie des membranes hyalines (MMH), bronchodysplasie (définie par une oxygénodépendance et/ou un support ventilatoire à J28), durée

de ventilation mécanique, durée de ventilation non invasive (CPAP), corticothérapie post-natale,

- ✓ infectieuses : infection materno-fœtale (IMF) confirmée (hémoculture, placenta ou liquide gastrique positifs en bactériologie, associé à un syndrome inflammatoire), sepsis secondaire et germe (défini par une hémoculture positive),
 - ✓ cardiaques : canal artériel (traitement médical par anti-inflammatoires non stéroïdiens/traitement chirurgical),
 - ✓ digestives : entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) (définie à partir du stade II de Bell, traitement médical/chirurgical),
 - ✓ neurologiques : hémorragie intra-ventriculaire (HIV) (grade 2 et plus).
- les différentes voies d'abord utilisées et leur durée : cathéter veineux ombilical, voie veineuse périphérique, cathéter épicutanéocave, autre voie veineuse centrale.
 - la nutrition parentérale : date d'introduction des protéides et des lipides, durée totale, type de produit, recours à une insulinothérapie et durée.
 - la nutrition entérale : date d'introduction, type de lait utilisé durant les 28 premiers jours de vie, enrichissement et date d'introduction, quantité d'apports entéraux au moment du début de l'enrichissement.
 - la croissance post-natale : date de rattrapage du poids de naissance, poids, taille et périmètre crânien à 28 jours, poids à 36 semaines d'âge post-conceptionnel. Ces données ont également été rapportées sur les courbes Audipog afin d'avoir une estimation en percentiles.
 - les apports parentéraux, entéraux et totaux en volume, protéides, lipides, glucides et calories à J1, J8, J15 et J28.

Les courbes de croissance utilisées sont les courbes « Audipog », mises à jour récemment à partir de données recueillies entre 1999 et 2005 (annexe 1). Elles sont accessibles sur le site internet : http://www.audipog.net/courbes_morpho.php

4.4/ Analyses statistiques

Les données ont été recueillies dans un classeur Excel. Les deux groupes ont été comparés sur chacune des caractéristiques. Pour les variables qualitatives nous avons utilisé le test de chi2 ou le test exact de Fisher. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé le t-test de student et pour les données anthropométriques une analyse de variance (ANOVA). Pour l'ensemble des tests le risque alpha a été fixé à 0.05. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview® (SAS®).

5/ RESULTATS

5.1/ Données périnatales

Les données périnatales recueillies sont résumées dans le tableau 5.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux centres en ce qui concerne l'âge gestationnel à la naissance (26 SA + 3j, écart-type (ET) +/- 7,3 j, extrêmes 24 SA + 1 j à 27 SA + 6 j pour Grenoble versus 26 SA + 3j, ET +/- 6,5 jours, extrêmes 24 SA + 3 j à 27 SA + 6 j pour Québec ; $p = 0,95$) et le sexe (9 filles et 11 garçons pour Grenoble, sex ratio 1,22 versus 11 filles et 9 garçons pour Québec, sex ratio 0,82 ; $p = 0,53$). Il n'existe pas de différence significative ($p = 0,67$) concernant les motifs de prématurité dont la principale cause est la menace d'accouchement prématuré (MAP) (10 naissances soit 50 % des enfants pour Grenoble, 14 naissances soit 70% pour Québec), puis la prééclampsie (4 naissances soit 20% pour Grenoble, 3 naissances soit 15% pour Québec) et viennent ensuite les métrorragies (3 naissances soit 15% pour Grenoble, 2 naissances soit 10% pour Québec), la chorioamniotite (2 naissances soit 10% pour Grenoble, 1 naissance soit 5% pour Québec) et une prématurité induite pour retard de croissance intra-utérin dans la population grenobloise (soit 5%). On ne retrouve pas non plus de différence significative en ce qui concerne le nombre d'enfants issus de grossesse gémellaire (7 enfants soit 35% pour Grenoble versus 10 enfants soit 50% pour Québec ; $p = 0,34$), la corticothérapie anténatale (18 enfants soit 90% pour Grenoble versus 15 enfants soit 75% pour Québec ; $p = 0,41$), le nombre de naissances outborn (2 enfants soit 10% pour Grenoble versus 5 enfants soit 25% pour Québec ; $p = 0,41$). Il existe par contre une différence statistiquement significative entre les deux centres en ce qui

concerne le mode d'accouchement avec un taux de césarienne plus élevé dans le groupe de Québec (7 enfants soit 35% pour Grenoble versus 14 enfants soit 70% pour Québec ; p = 0,03)

Tableau 5 : Données périnatales

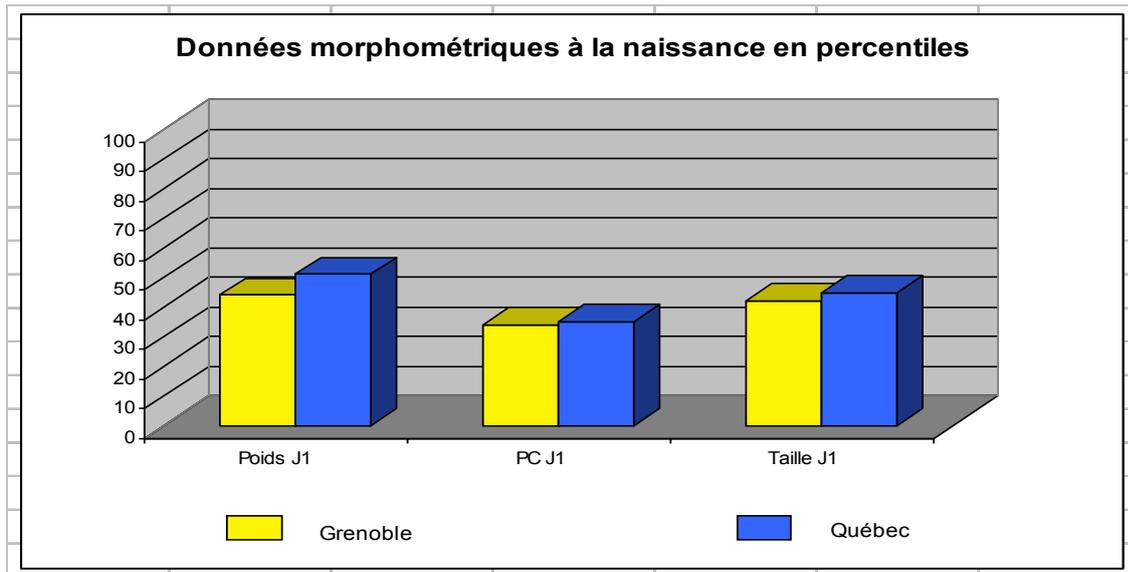
	GRENOBLE	QUEBEC	p
âge	26SA+3j (+/- 7,3j)	26SA+3j (+/- 6,5j)	0,95
sexe :			0,53
Masculin n(%)	11 (55)	9 (45)	
Féminin n(%)	9 (45)	11 (55)	
Cause de prématurité :			0,67
MAP n(%)	10 (50)	14 (70)	
Chorioamniotite n(%)	2 (10)	1 (5)	
Prééclampsie n(%)	4 (20)	3 (15)	
Métrorragies/HRP n(%)	3 (15)	2(10)	
RCIU n(%)	1 (5)	0	
Grossesse gémellaire n(%)	7 (35)	10 (50)	0,34
Corticothérapie anténatale n(%)	18 (90)	15 (75)	0,41
Naissance outborn n(%)	2 (10)	5 (25)	0,41
Mode d'accouchement :			0,03
césarienne n(%)	7 (35)	14 (70)	
voie basse n(%)	13 (65)	6 (30)	

5.2/ Données morphométriques à la naissance

Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant le poids de naissance (44^{ème} pc +/- 27 pc pour Grenoble versus 51^{ème} pc +/- 30 pc pour Québec ; p = 0,42). Dans le groupe Grenoble, 4 enfants (20%) présentent un retard de croissance intra-utérin (RCIU), défini par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile. On en compte 3 (soit 15%) pour le groupe Québec sans différence significative (p = 1).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le périmètre crânien à la naissance (34^{ème} pc +/- 24 pc pour Grenoble versus 35^{ème} pc +/- 25 pc pour Québec ; p = 0,86), ni la taille de naissance (42^{ème} pc +/- 28 pc pour Grenoble versus 45^{ème} pc +/- 32 pc pour Québec ; p = 0,78). (Graphique 1)

Graphique 1 : Données morphométriques à la naissance



	Grenoble	Québec	p
Poids en pc (ET)	44 (+/- 27)	51 (+/- 30)	0,42
PC en pc (ET)	34 (+/- 24)	35 (+/- 25)	0,86
Taille en pc (ET)	42 (+/- 28)	45 (+/- 32)	0,78

5.3/ Pathologies des 28 premiers jours

Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

✓ Sur le plan respiratoire

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux centres concernant le taux de maladie des membranes hyalines (20 enfants soit 100% pour Grenoble versus 19 enfants soit 95% pour Québec ; $p = 0,31$), le taux de bronchodysplasie pulmonaire (19 enfants soit 95% pour Grenoble versus 18 enfants soit 90% pour Québec ; $p = 0,55$), la durée de ventilation non invasive (30 jours dans les deux groupes ; $p = 0,9$), le recours à une corticothérapie post-natale (3 enfants soit 15% pour Grenoble versus 7 enfants soit 35% pour Québec ; $p = 0,14$). Par contre, il existe une différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée d'intubation et de ventilation invasive (19 jours +/- 13 jours pour Grenoble versus 33 jours +/- 16 jours pour Québec ; $p < 0,01$).

✓ Sur le plan infectieux

Il n'existe pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne le taux d'infections materno-fœtales prouvées entre les deux groupes (3 enfants soit 15% à Grenoble versus 1 enfant soit 5% à Québec ; $p = 0,29$). Cependant, on note une différence statistiquement significative concernant le taux de sepsis secondaires, avec une plus grosse proportion de sepsis dans le groupe Québec avec 15 enfants (75%) contre 7 pour Grenoble (35%) ($p = 0,01$). Pour le groupe Québec, les sepsis surviennent en moyenne vers J21 (de J11 à J49). Nous ne disposons pas de cette donnée pour le groupe Grenoble.

✓ Sur le plan cardiaque

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le taux d'enfants ayant présenté un canal artériel persistant et ayant été traités médicalement (18 enfants soit 90% traités médicalement dans les deux groupes ; $p = 1$) et/ou chirurgicalement (3 enfants soit 15% pour Grenoble et 6 enfants soit 30% pour Québec ; $p = 0,26$).

✓ Sur le plan digestif

Il n'y a pas de différence significative concernant le taux d'entérocolite ulcéro-nécrosante, que ce soit celles traitées médicalement (1 enfant soit 5% pour Grenoble versus 3 enfants soit 15% pour Québec ; $p = 0,60$) que chirurgicalement (1 enfant soit 5% pour Grenoble versus 2 enfants soit 10% pour Québec ; $p = 1$).

✓ Sur le plan neurologique

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les hémorragies intraventriculaires (grade II et plus), le groupe de Grenoble en compte 3 (soit 15%) versus 5 (soit 25%) dans le groupe de Québec ($p = 0,70$).

Tableau 6. Principales pathologies des 28 premiers jours

	Grenoble	Québec	p
MMH n(%)	20 (100)	19 (95)	0,31
Bronchodysplasie n(%)	19 (95)	18 (90)	0,55
Durée d'intubation en jours	19 (+/- 13)	33 (+/- 16)	< 0,01
Durée de CPAP en jours	30 (+/- 12)	30 (+/- 9)	0,9
Corticothérapie post-natale n(%)	3 (15)	7 (35)	0,14
IMF n(%)	3 (15)	1 (5)	0,29
Sepsis secondaire n(%)	7 (35)	15 (75)	0,01
Canal artériel (méd) n(%)	18 (90)	18 (90)	1
Canal artériel (chir) n(%)	3 (15)	6 (30)	0,26
ECUN (méd) n(%)	1 (5)	3 (15)	0,60
ECUN (chir) n(%)	1 (5)	2 (10)	1
HIV (grade II et plus) n(%)	3 (15)	5 (25)	0,70

5.4/ Voies d'abord veineux

Les 20 enfants (100%) du groupe Grenoble ont bénéficié d'un cathéter veineux ombilical (CVO). Pour Québec, il y a eu pose de cathéter veineux ombilical chez 15 enfants (75%). Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes avec un nombre plus élevé de cathéters veineux ombilicaux pour le groupe Grenoble ($p = 0,02$). La durée moyenne des CVO est de 4 jours pour Grenoble (ET +/- 1,4 jours) et de 7 jours pour Québec (ET +/- 2 jours), cette différence est significative avec $p < 0,01$.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la durée de la voie centrale (29 jours +/- 17 jours pour Grenoble versus 22 jours +/- 10 jours pour Québec ; $p = 0,43$). Il y a cependant une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) concernant le nombre de cathéters centraux avec un nombre plus élevé pour Grenoble (20 enfants soit 100%) contre 5 enfants (25%) pour Québec ($p < 0,01$). On note par ailleurs un nombre plus élevé de voies veineuses périphériques dans le groupe Québec (20 enfants) contre 0 enfants pour Grenoble. Pour Québec, on relève 6 enfants ayant

bénéficié exclusivement de voies veineuses périphériques, sans mise en place de voie centrale. (tableau 7)

Tableau 7 : Voies d'abord veineux et durée

	Nb Grenoble	Nb Québec	p	Durée Grenoble	Durée Québec	p
CVO	20 (100%)	15 (75%)	0,02	4 j (+/-1,4)	7 j (+/-2)	< 0,01
PKT ou VVC	20 (100%)	5 (25%)	< 0,01	29 j (+/-17)	22 j (+/-10)	0,43
VVP	0	20 (100%)	/	/	30 j (+/-14)	/

5.5/ Alimentation parentérale

Le début d'introduction des protéines par voie parentérale est significativement plus précoce à Grenoble (1 jour +/- 0,2 j) qu'à Québec (1,6 jour +/- 0,8 j) avec $p = 0,003$. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'introduction des lipides (2,7 j +/- 0,9 j pour Grenoble versus 2,4 j +/- 1,4 j pour Québec ; $p = 0,29$), la durée totale d'alimentation parentérale (34 jours +/- 21 j pour Grenoble et 36 jours +/- 19 j pour Québec ; $p = 0,75$).

Il existe une différence significative concernant le recours à l'insulinothérapie entre les deux groupes (9 enfants soit 45% pour Grenoble versus 2 enfants soit 10% dans le groupe Québec ; $p = 0,01$). La durée moyenne d'insulinothérapie est d'environ 4 jours dans les deux populations.

5.6/ Alimentation entérale

Il y a une différence significative en ce qui concerne le début de l'alimentation entérale entre nos deux groupes (2,3 jours pour Grenoble versus 6,1 jours pour Québec ; $p < 0,01$). Les enfants ont reçu du lait maternel ou du lait de femme durant les 28 premiers jours de vie pour le groupe Grenoble et du lait maternel ou du lait pour prématurés pour le groupe Québec. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le début de l'enrichissement qui a été débuté en moyenne à J23 dans les deux groupes ($p = 0,86$) avec un écart-type de +/- 8 jours pour Grenoble et +/- 10 jours pour Québec.

L'enrichissement est introduit lorsque l'on a atteint en moyenne 99 ml/kg/j d'apports entéraux (extrêmes 55 – 130 ml/kg/j ; ET +/- 18 ml/kg/j) pour Grenoble. Nous ne disposons pas de ces renseignements pour le groupe Québec.

5.7/ Données morphométriques à J28 et à 36 semaines d'âge post-conceptionnel

Ces données sont représentées par des « boîtes à moustaches » ou « box-plot » (graphiques 3, 4, 5)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le poids moyen à J28 (19^{ème} pc +/-17 pc pour Grenoble versus 21^{ème} pc +/- 19 pc pour Québec ; p = 0,68), le périmètre crânien à J28 (6^{ème} pc +/- 5,9 pc pour Grenoble versus 4^{ème} pc +/- 6 pc pour Québec ; p = 0,33) et la taille à J28 (18^{ème} pc +/- 12 pc pour Grenoble versus 19^{ème} pc +/- 21 pc pour Québec ; p = 0,75).

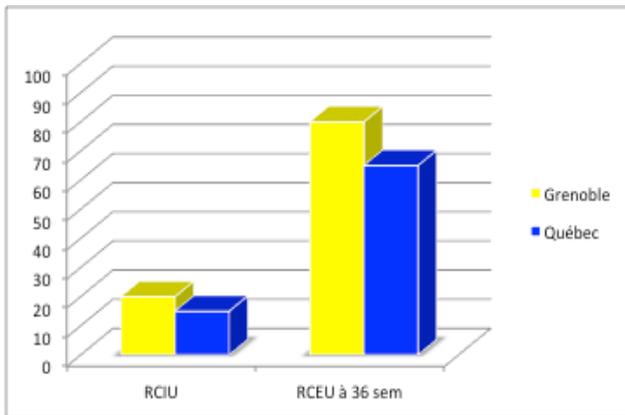
Il n'y a pas de différence significative concernant la date de rattrapage du poids de naissance entre les deux groupes (9j +/- 3j pour Grenoble versus 10j +/- 4j pour Québec ; p = 0,46)

A 36 semaines d'âge post-conceptionnel, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le poids moyen (6^{ème} pc +/- 7 pc pour Grenoble versus 10^{ème} pc +/- 13pc pour Québec ; p = 0,26) et le taux de retard de croissance extra-utérin (16 enfants soit 80% pour Grenoble versus 13 enfants soit 65% pour Québec ; p = 0,48). Bien qu'on ne retrouve pas de différence statistiquement significative, on note une tendance à une meilleure croissance dans le groupe de Québec et un taux de RCEU à 36 semaines d'âge post-conceptionnel moindre (tableau 8, graphique 2).

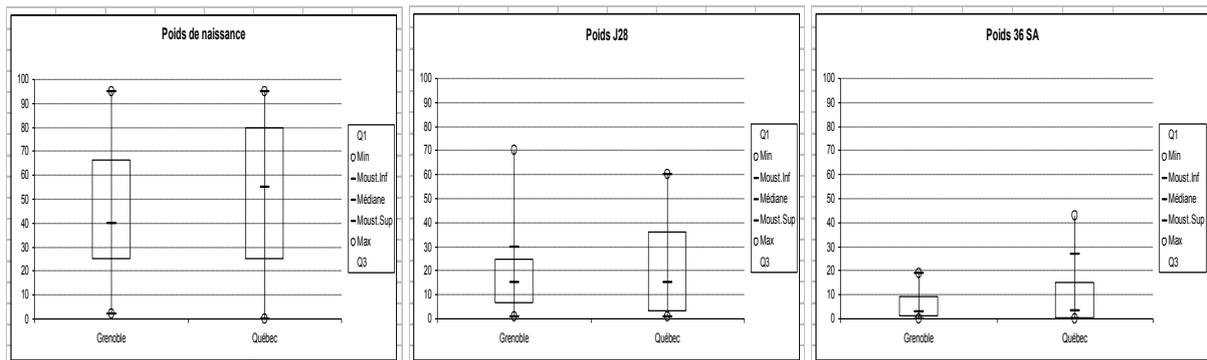
Tableau 8 : Comparaison des retards de croissance intra et extra-utérin

	Grenoble	Québec	p
RCIU n(%)	4 (20)	3 (15)	1
RCEU n(%)	16 (80)	13 (65)	0,48

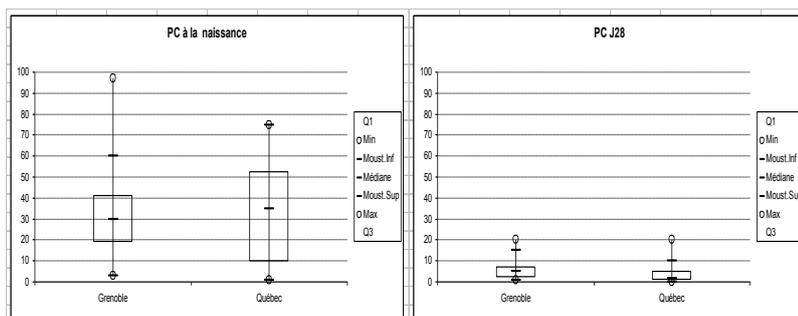
Graphique 2 : Retard de croissance intra-utérin et extra-utérin évalué à 36 semaines d'âge post-conceptionnel (en %)



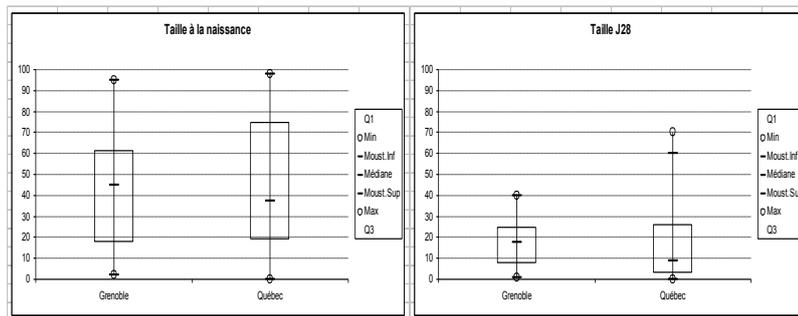
Graphique 3 : Médiane des poids à la naissance, à J28 et à 36 semaines d'âge post-conceptionnel (en percentiles)



Graphique 4 : Médiane des périmètres crâniens à la naissance et à J28 (en percentiles)



Graphique 5 : Médiane des tailles à la naissance et à J28 (en percentiles)



5.8/ Apports parentéraux, entéraux et totaux à J1, J8, J15 et J28

Les apports parentéraux, entéraux et totaux en volume, protéines, lipides, glucides et caloriques sont représentés dans le graphique 6.

Les apports en volume sont superposables dans les deux groupes avec une majorité d'apports parentéraux à J15 et une majorité d'apports entéraux à J28 avec des apports en volumes aux alentours de 140 ml/kg/j dès le 8^{ème} jour.

Pour les apports protéiques, le groupe Grenoble atteint l'objectif de 3 g/kg/j à partir de J8 et ces apports sont maintenus supérieur à cet objectif jusqu'à J28. Pour Québec, cet objectif n'est pas atteint avec des apports maximaux aux alentours de 2,8 g/kg/j. L'apport entéral de protéines à J28 atteint tout juste 2 g/kg/j dans les deux groupes, alors qu'on sait qu'à ce moment-là l'enrichissement du lait est déjà initié.

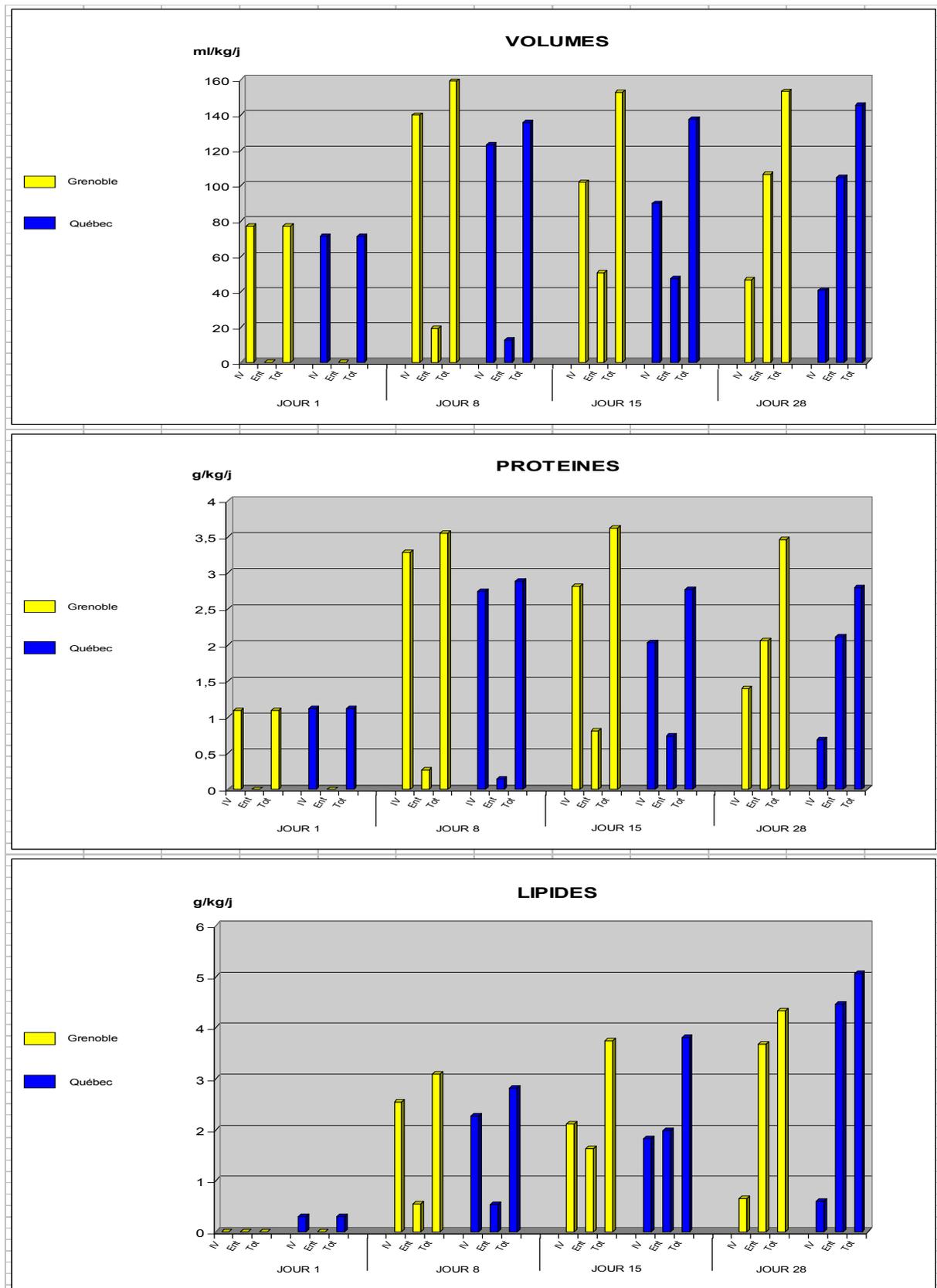
Les lipides sont débutés plus précocement dans le groupe Québec. Les objectifs sont atteints dans les deux groupes, les apports lipidiques étant supérieurs dans le groupe Québec. Ils sont majoritairement représentés par les apports entéraux à J28.

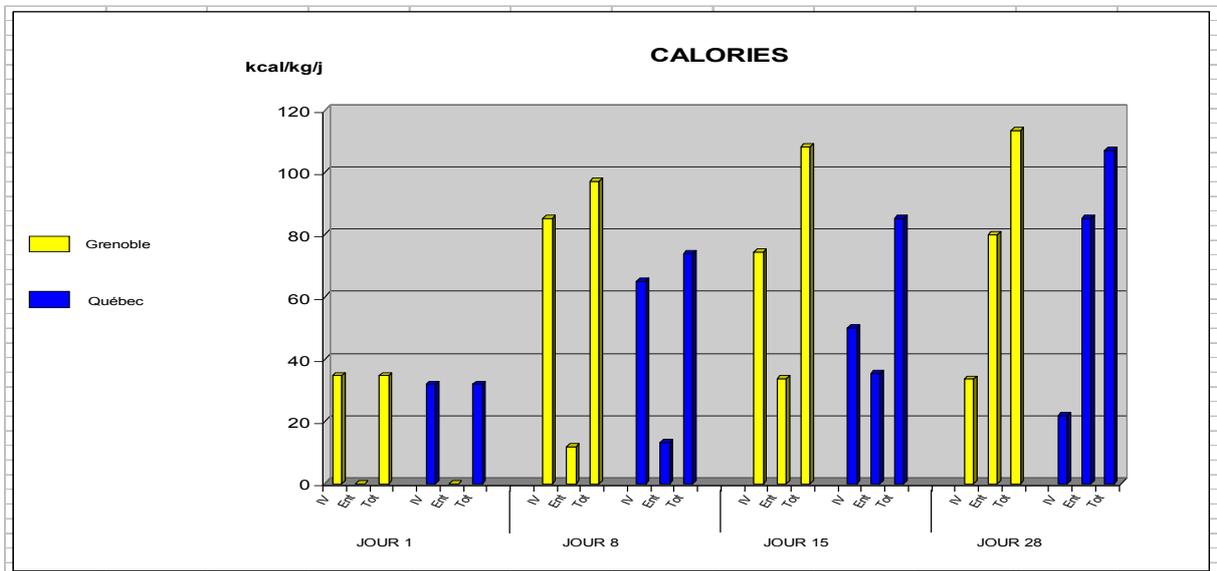
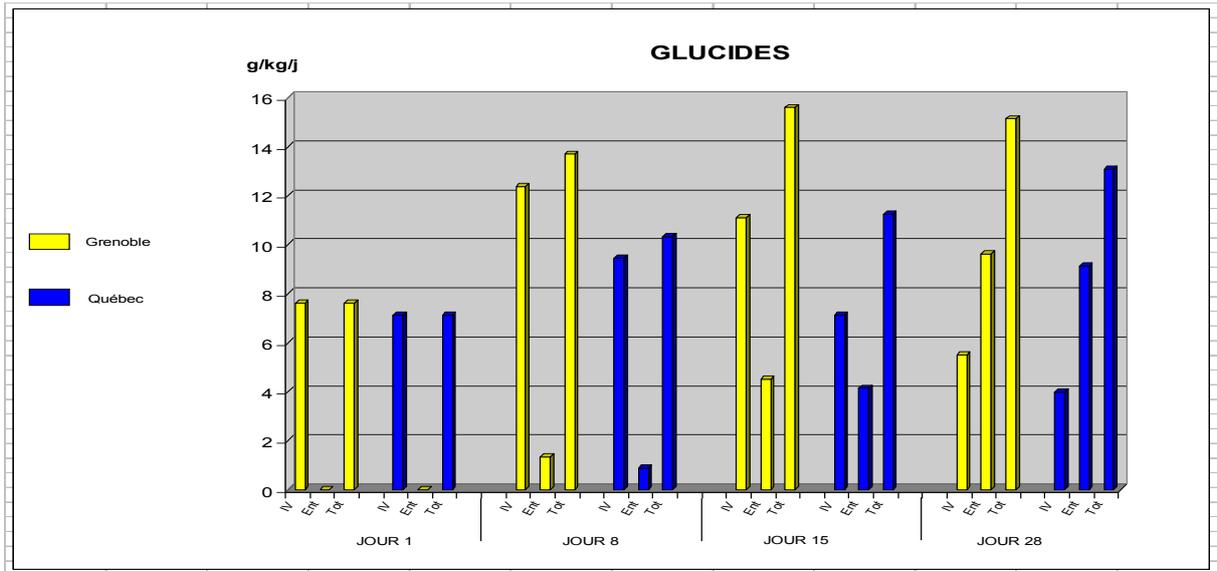
Les apports glucidiques sont globalement plus élevés dans le groupe de Grenoble. Les apports initiaux à J1 sont conformes aux recommandations dans les deux groupes.

Les apports caloriques sont superposables dans les deux groupes, avec des apports légèrement supérieurs dans le groupe Grenoble. À J28, les deux groupes dépassent les 100 kcal/kg/j (114 kcal/kg/j pour Grenoble et 107 kcal/kg/j pour Québec).

Donc au total, les apports totaux suivent globalement la même évolution dans les deux groupes avec des apports volumiques, protéiques, glucidiques et caloriques plus importants pour Grenoble, alors que le groupe Québec reçoit des apports lipidiques plus élevés.

Graphique 6 : apports (IV, entéraux et totaux) en volume, protéines, lipides, glucides et calories à J1, J8, J15, J28





6/ DISCUSSION

Notre étude ne retrouve pas de différence significative concernant le taux de retard de croissance extra-utérin à 36 semaines d'âge post-conceptionnel entre le groupe de Grenoble et celui de Québec. On note cependant une tendance à un taux de RCEU moindre pour le groupe de Québec (65% des enfants versus 80% pour Grenoble). Dans les deux groupes, des différences se dégagent concernant la durée d'intubation et de ventilation mécanique, le taux de sepsis secondaires, les voies d'abord veineux... L'étude et les résultats vont être commentés, après avoir abordé les biais et limites de ce travail.

6.1/ Méthodologie et biais

Cette étude rétrospective comparative entre deux centres de Néonatalogie de niveau III comporte certains biais et limites.

Les données issues des dossiers n'ont pas été relevées par la même personne à Grenoble et à Québec et ceci peut être à l'origine de certaines différences d'interprétation. Cependant, ceci est limité par le fait que les données sont principalement des données chiffrées, peu soumises à une interprétation subjective.

En dehors des pratiques nutritionnelles qui diffèrent entre les deux centres, de nombreuses autres pratiques, et notamment la prise en charge respiratoire, sont également différentes. Nous n'avons pas pu prendre en compte de manière exhaustive tous les facteurs impliqués et ceci peut induire un biais dans notre étude.

Une des principales limites de notre étude est le faible échantillon de chaque population. Il aurait été intéressant d'élargir cet échantillon afin d'avoir une population à étudier plus importante. Nous avons exclu les enfants décédés avant J28 et/ou 36 SA, or il aurait été intéressant d'étudier ces dossiers, et notamment les causes de décès et la prise en charge nutritionnelle, afin d'essayer de voir si certaines pratiques nutritionnelles pourraient être liées à un risque de décès plus élevé. Par ailleurs, nous avons exclu les enfants transférés dans un autre centre avant 36 SA afin d'avoir un recueil de données exhaustif. Les enfants que l'on a étudiés et qui sont restés dans un centre de niveau III, autres pour des raisons géographiques, sont potentiellement des enfants que l'on a estimé plus « fragiles » ou qui ont

été plus malades en période néonatale. Cette méthode induit un biais de sélection dans notre population. De plus, les dossiers n'ont pas été sélectionnés au hasard parmi tous les enfants nés avant 28 SA, ils ne sont donc pas totalement représentatifs de cette population.

Un autre point semble intéressant à soulever : les courbes de croissance utilisées. Nous avons choisi d'utiliser les courbes de croissance Audipog pour les deux groupes car ce sont celles utilisées en pratique courante dans le service de néonatalogie au CHU de Grenoble. Elles ont été mises à jour avec plus de 200 000 données de nouveau-nés entre 1999 et 2005, et intègrent les enfants issus de grossesse gémellaire. Il s'agit donc de courbes françaises et les résultats auraient peut-être été différents si l'on avait utilisé les courbes québécoises.

6.2/ Principaux résultats

6.2.1/ Population

En ce qui concerne les données périnatales, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre le groupe de Grenoble et le groupe de Québec, hormis un taux de césarienne significativement plus important dans le groupe de Québec. Ceci peut-être expliqué par des pratiques obstétricales différentes ou des conditions obstétricales différentes au moment de la naissance (présentation en siège, stagnation de la dilatation, anomalies du rythme cardiaque fœtal...), ce qui n'a pas été relevé dans les dossiers. Les différentes causes de prématurité sont représentées de façon similaire, avec une prédominance dans les deux groupes de la menace d'accouchement prématuré ou travail pré-terme. Nous ne retrouvons pas les mêmes données dans la littérature. L'étude de Morin et al. dresse un bilan de l'évolution des naissances avant 33SA entre 1994 et 2006 en France et des étiologies qui lui sont liées. On retrouve un taux de prématurité induite de 44% pour les prématurés de moins de 28 SA, l'hypertension artérielle maternelle représente la principale étiologie des naissances avant 33 SA [19]. Cette différence peut être expliquée par le fait que nos dossiers n'ont pas été sélectionnés au hasard et ne sont donc pas représentatifs de toutes les naissances prématurées avant 28 SA.

Le poids de naissance moyen (44^{ème} pc pour Grenoble versus 51^{ème} pc pour Québec) dans les deux groupes est similaire, avec un taux de RCIU semblable dans les deux groupes

(20% pour Grenoble versus 15% pour Québec). Il en est de même pour la taille (42^{ème} pc versus 45^{ème} pc) et le périmètre crânien de naissance (34^{ème} pc versus 35^{ème} pc) qui ne diffèrent pas. On ne retrouve pas de différence concernant l'âge gestationnel moyen (26 SA + 3j) et le sexe.

Nos deux populations sont donc comparables en ce qui concerne les données à la naissance.

6.2.2/ Données morphométriques à J28

Nous sommes devant des résultats qui nous interpellent. On constate que les données anthropométriques moyennes des enfants étudiés ont diminué de plus de moitié au bout de 28 jours de vie dans les deux groupes, que ce soit le poids (19^{ème} pc pour Grenoble versus 21^{ème} pc pour Québec), la taille (18^{ème} pc pour Grenoble versus 19^{ème} percentile pour Québec) ou le périmètre crânien (6^{ème} pc pour Grenoble versus 4^{ème} pc pour Québec). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre nos deux groupes à J28. Les apports que nous avons relevés paraissent adaptés et conformes aux recommandations mais chez les extrêmes prématurés, il semble inéluctable que la croissance soit diminuée à 28 jours de vie étant donné les événements intercurrents durant cette période. Un article de Salle et al. montre que chez le prématuré, fœtus ex utero, la courbe de croissance correspondant à celle du fœtus in utero ne peut être obtenue après la naissance qu'avec des apports nutritionnels beaucoup plus élevés que ceux apportés par la mère in utero du fait de la digestion, des pertes fécales, de la dépense énergétique plus élevée, des pertes insensibles [20]. Ces données à J28 sont aussi le reflet de la perte de poids initiale des premiers jours, souvent importante chez les extrêmes prématurés. Nous n'avons pas étudié le pourcentage de perte de poids et le poids minimal des enfants dans les deux groupes mais l'on remarque que la date de rattrapage du poids de naissance ne diffère pas (9 jours pour Grenoble versus 10 jours pour Québec).

6.2.3/ Critère principal : croissance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le poids à 36 semaines d'âge post-conceptionnel dans nos deux groupes. Dans les deux cas, nous arrivons à un poids inférieur ou égal au 10^{ème} percentile alors que les poids de naissance se trouvaient aux alentours du 50^{ème} percentile, avec 80% de RCEU pour Grenoble et 65% pour Québec à

36 semaines d'âge post-conceptionnel. Ceci montre que l'objectif d'obtenir une croissance semblable au fœtus normal du même âge gestationnel n'est pas atteint. En 2001, Embleton et al. évoquait le fait que les enfants prématurés accumulaient un déficit nutritionnel considérable dans les premières semaines de vie qui ne sera pas remplacé par les apports nutritionnels recommandés. Ce déficit peut être directement lié au retard de croissance post-natale [21]. En 2009, une étude de Lapillonne et al. montre les résultats d'une enquête réalisée auprès de 172 services de néonatalogie en France : la majorité des personnes interrogées connaissent les cibles visées pour les apports en macronutriments et en énergie mais le moment d'introduction et l'augmentation des apports, notamment en protéines et lipides, sont très souvent inférieurs à ceux des recommandations [22]. Ceci montre bien qu'en dépit des connaissances des praticiens et de l'existence de recommandations clairement établies concernant la nutrition parentérale, la prise en charge n'est pas optimale et mérite une attention particulière et une sensibilisation de chaque personne intervenant auprès des enfants prématurés. Il est important de noter que dans notre étude, les apports reçus sont proches des apports recommandés.

Comme nous l'avons dit précédemment, il est clair que beaucoup d'autres facteurs interviennent dans la prise en charge de ces extrêmes prématurés, mais l'optimisation de la nutrition, semble être un point crucial et accessible à une amélioration de nos pratiques. Devant ces résultats, nous avons étudié les facteurs, autres que nutritionnels, pouvant intervenir.

D'un point de vue respiratoire, le taux de maladie des membranes hyalines et le taux de bronchodysplasie pulmonaire ne diffèrent pas, alors que l'on note une différence sur la durée d'intubation et de ventilation mécanique avec une durée plus courte pour le groupe de Grenoble. On pourrait s'attendre à avoir, en contre partie, une durée plus longue de ventilation non invasive pour le groupe de Grenoble, or on retrouve une durée similaire de CPAP. Il est possible que le groupe de Grenoble ait bénéficié de l'utilisation de mélangeurs air/oxygène en relais de la CPAP, ce qui n'a pas été relevé dans le recueil de données. On peut s'interroger sur ces différences observées, notamment la durée d'intubation et de ventilation mécanique plus longue pour Québec. Il se peut que les enfants du groupe Québec aient présenté des pathologies respiratoires plus sévères ; nous n'avons pas recueilli les données concernant l'administration de surfactant ni le nombre de doses reçues pour évaluer cet aspect. Les deux services n'ont peut-être pas la même politique d'extubation, avec une

extubation plus précoce dans le groupe de Grenoble. On peut alors penser que le fait de garder les enfants intubés et ventilés de façon plus prolongée pourrait permettre d'améliorer la prise en charge nutritionnelle, et notamment profiter de ce moment où l'enfant est relativement stable pour augmenter son alimentation entérale. D'autre part, on peut s'interroger sur les conditions d'alimentation entérale lorsque l'enfant est en ventilation non invasive (ballonnement digestif, digestion plus lente,... ?). On retrouve quelques études à ce sujet, et notamment une étude de Halvrannek et al. en 2007 qui s'intéresse à la vitesse du flux sanguin intestinal pré et post-prandial chez des enfants prématurés ventilés en CPAP et montre que la vitesse moyenne et la vitesse systolique maximale sont diminuées chez les enfants sous CPAP et que ceci est susceptible d'altérer la tolérance digestive [23]. Un autre article étudie la vitesse de la vidange gastrique chez des enfants en ventilation non invasive et retrouve une vidange gastrique plus rapide que chez des enfants n'étant pas traités par CPAP [24]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la tolérance digestive lorsque l'enfant bénéficie d'une ventilation non invasive.

Une autre différence concerne la corticothérapie post-natale dont le taux ne diffère pas entre les deux groupes. Cependant, il faut noter que les deux services n'utilisent pas le même protocole avec des doses de corticoïdes par voie systémique différentes et que l'utilisation de corticoïdes par voie inhalée n'a pas été prise en compte dans cette étude. On sait que l'utilisation de corticoïdes en période néonatale peut avoir un impact sur la croissance et sur le devenir neurologique et qu'il faut utiliser les doses minimales efficaces sur une période courte [25]. Il a également été montré que la corticothérapie postnatale ainsi que la durée de ventilation mécanique sont deux facteurs de risque de survenue d'un RCEU [26]. Il aurait été intéressant de relever les doses de corticoïdes reçues, la durée et le moment de traitement dans les deux groupes et d'évaluer si cela peut affecter nos résultats.

Sur le plan infectieux, le taux de sepsis secondaires est significativement plus important dans le groupe Québec. On pouvait s'attendre à un taux d'infection moins important dans ce groupe étant donné le nombre moins important de cathéters centraux. Plusieurs facteurs seraient susceptibles d'expliquer ce résultat : l'organisation du service en elle-même avec une majorité de chambres seules à Grenoble permettant un isolement des enfants, alors qu'à Québec, ce sont des salles comptant 4 à 5 couveuses. Un article de Jones et al. paru en août 2012 met en évidence une diminution du nombre de sepsis après l'installation dans une nouvelle unité de soins intensifs, ainsi qu'une diminution significative de la sévérité

de ces sepsis [27]. La durée moyenne des cathéters veineux ombilicaux est significativement plus longue dans le groupe Québec (7 jours versus 4 jours) ; ceci pourrait expliquer le nombre de sepsis secondaires plus élevé dans le groupe de Québec, mais nous n'avons pas relevé la date de survenue des épisodes infectieux pour Grenoble, ce qui nous aurait permis de comparer les deux groupes. Il semblerait tout de même que les infections dans le groupe Québec ne soient pas des infections précoces (moyenne de survenue à J21). Une étude prospective sur 8 ans réalisée en Suisse montre que le risque de sepsis est lié à la durée de présence du cathéter ombilical [28]. De plus, les voies veineuses périphériques nécessitent d'être reposées régulièrement (diffusion de la perfusion, occlusion, durée de pose dépassée), avec parfois plusieurs tentatives de ponction. On peut se demander si ceci pourrait altérer la barrière cutanée et favoriser les bactériémies ? Les études montrent un risque de sepsis clairement présent avec les cathéters centraux (11/1000 jours de cathéters), avec un risque accru pour les petits poids de naissance et âges gestationnels inférieurs à 28 SA [29]. Un autre article compare le taux de sepsis et de mortalité entre des prématurés de moins de 30 SA et/ou de moins de 1250g bénéficiant soit d'une voie centrale (cathéter épicutanéocave) soit de voies veineuses périphériques. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les infections systémiques et la mortalité, le groupe ayant bénéficié d'une voie centrale a eu significativement moins de ponctions veineuses [30]. Il est donc difficile de conclure sur les raisons de cette différence de taux de sepsis entre les deux groupes, il est certain que les causes sont multifactorielles et que ces épisodes de sepsis viennent perturber le déroulement de la prise en charge nutritionnelle.

D'un point de vue digestif, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le taux d'entéocolite ulcéro-nécrosante entre nos deux groupes, mais nous n'avons pas étudié les dossiers des enfants décédés d'entéocolite. Il aurait été intéressant d'étudier ces dossiers et d'analyser leur prise en charge nutritionnelle afin de faire ressortir éventuellement des facteurs favorisants. De plus, nous avons retenu les cas d'entéocolite à partir du stade II de Bell, c'est-à-dire à partir du moment où il y a présence de pneumatose sur la radiographie de l'abdomen. Nous n'avons donc pas tenu compte des épisodes de « troubles digestifs » où l'enfant présente un ballonnement abdominal, une augmentation des résidus gastriques, etc... et où l'enfant est souvent mis à jeun, ce qui retarde l'avancement de la nutrition entérale. L'article de Lucchini et al. s'intéresse aux signes d'intolérance alimentaire et explique que la présence de résidus gastriques est le reflet d'une immaturité du tube digestif

et de sa mobilité et qu'il faut prendre en compte un faisceau de signes pour considérer une réelle intolérance alimentaire et suspendre totalement l'alimentation entérale [31].

Au final, il semble que la population de Québec soit plus malade que la population de Grenoble (durée d'intubation et ventilation mécanique plus longue, taux de sepsis plus important...) et pourtant il existe une tendance à un taux de RCEU plus important à Grenoble. Il se peut que d'autres facteurs interviennent et nous allons voir ce qui concerne la prise en charge nutritionnelle en elle-même.

6.2.4/ Critères secondaires

- L'alimentation parentérale

En ce qui concerne Grenoble, l'initiation de l'alimentation parentérale est conforme aux recommandations avec des apports protidiques adaptés dès J1 grâce à l'utilisation d'un soluté standardisé permettant un apport protéique d'environ 1g/kg/j. Pour Québec, les apports protidiques moyens à J1 sont également de 1g/kg/j mais avec une grande hétérogénéité (apports variant entre 0 et 2 g/kg/j), ceci étant dépendant du prescripteur, certains enfants recevant seulement une perfusion de glucosé le premier jour de vie. L'intérêt d'un soluté standardisé de nutrition parentérale apparaît ici clairement afin d'homogénéiser les pratiques et atteindre les objectifs visés. Il serait intéressant d'avoir un produit permettant d'apporter un peu plus de protéines dès le premier jour de vie (soit 1,5 g/kg/j) tout en gardant la même quantité d'apports liquidiens totaux. Une étude de Iacobelli et al. rapporte que les enfants bénéficiant d'une nutrition parentérale standardisée ont des apports en acides aminés et caloriques significativement plus importants que les enfants ayant une nutrition parentérale établie de manière individuelle [32]. Une autre étude compare les apports reçus chez des prématurés de moins de 32 SA avant et après la mise en place de solutés standardisés de nutrition parentérale. Ces solutés standardisés fournissent des apports précoces en acides aminés plus élevés que les nutriments parentéraux individuelles [33]. Il faut donc s'efforcer à assurer un apport protéique précoce suffisant, ceci afin d'optimiser la croissance [34].

Les apports parentéraux en lipides suivent la même évolution dans les deux groupes, avec cependant un apport plus précoce (dès J1) pour Québec. Les objectifs visés sont atteints dans les deux groupes avec un apport à J28 plus important pour les enfants du groupe Québec.

Dans les deux groupes, les apports glucidiques sont hétérogènes mais correspondent aux objectifs visés. L'utilisation d'insuline plus fréquente à Grenoble permet d'avoir des apports glucidiques un peu plus importants tout en maintenant des glycémies correctes. Les protocoles des deux centres et donc les critères de mise sous insuline sont différents. Les apports glucidiques sont déterminants, en complément des apports protéiques, pour assurer une croissance optimale [35].

- L'alimentation entérale

L'alimentation entérale est débutée plus précocement à Grenoble qu'à Québec de façon significative (2,3 jours pour Grenoble versus 6,1 jours pour Québec) mais l'alimentation entérale exclusive n'est pas atteinte plus tôt pour autant. On rappelle que la durée de nutrition parentérale ne diffère pas entre les deux groupes (34 jours pour Grenoble versus 36 jours pour Québec). On s'attendrait à des résultats différents du fait d'une population plus malade à Québec, d'une alimentation entérale plus précoce à Grenoble.

Pour Grenoble, on note que l'enrichissement du lait maternel est fait en moyenne plus tardivement (à partir de 99 ml/kg/j d'apports entéraux) que ce que conseille le protocole du service (80 ml/kg/j). Ces données avaient été relevées dans un deuxième temps et nous ne disposons malheureusement pas de ces résultats pour Québec. Dans le service de Grenoble, une attention plus particulière a été apportée sur l'enrichissement du lait en protéines suite à l'étude d'une interne portant sur la restriction de croissance extra-utérine des grands prématurés réalisée en 2009 [36]. L'enrichissement trop tardif en Eoprotine était associé de façon significative à la restriction de croissance extra-utérine. Des efforts ont été faits sur ce point et sont à poursuivre.

En ce qui concerne les apports protéiques par voie entérale, les deux groupes ont sensiblement les mêmes apports, bien que l'enrichissement du lait maternel soit différent entre Grenoble et Québec. En effet, l'utilisation de l'HMF permet un apport protéique plus important que l'Eoprotine 4%. Il est clairement démontré que l'enrichissement du lait maternel pour les enfants prématurés est indispensable pour optimiser leur croissance, du fait de besoins protéiques plus importants [37], la quantité idéale de protéines à ajouter reste controversée et il semblerait qu'un apport supérieur à celui de l'HMF (c'est-à-dire supérieur à 1g de protéines /100ml de lait) soit nécessaire et bien toléré [38, 39].

Les apports entéraux lipidiques sont plus importants pour le groupe Québec, possiblement du fait de l'enrichissement du lait maternel par de l'HMF qui contient des lipides.

Par ailleurs, on remarque que les apports caloriques sont corrects dans les deux groupes à J28, conformes aux recommandations (entre 110 et 135 kcal/kg/j). Les apports énergétiques nécessaires pour assurer un gain pondéral moyen de 18 à 20 g/kg/j sont estimés à plus de 120 kcal/kg/j [40].

Il aurait été intéressant de réaliser des tests statistiques pour comparer les apports de chaque nutriment reçus par chaque enfant.

6.3/ Perspectives

Il semble crucial de faire des progrès dans la prise en charge nutritionnelle de ces extrêmes prématurés, connaissant les nombreux enjeux neurologiques, métaboliques et cardio-vasculaires engagés.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé la taille et le périmètre crânien à 36 semaines d'âge post-conceptionnel. Cela nous aurait permis d'évaluer plus globalement la croissance de ces enfants. Nous n'avons pas de données sur l'évolution et la prise en charge entre J28 et 36 semaines d'âge post-conceptionnel, qui est également une période cruciale pour la croissance, et il se peut que durant cette période les apports nutritionnels des enfants du groupe Québec soient plus importants.

Il serait intéressant de mettre en place un protocole d'alimentation entérale individuel dans le service de réanimation néonatale du CHU de Grenoble afin d'homogénéiser les pratiques et afin que l'alimentation entérale soit moins « prescripteur-dépendante ». Notre étude ne fait pas ressortir les avantages éventuels d'un protocole d'alimentation entérale individualisé. Pourtant, les données de la littérature vont dans ce sens et notamment une étude de McCallie et al. montre qu'un protocole standardisé d'alimentation entérale pour les très petits poids de naissance permet d'obtenir une alimentation entérale exclusive plus précoce sans augmentation de morbidité (entéocolite, sepsis...) [41].

Dans le même sens, la diffusion de solutés standards [42] ou la modélisation des apports nutritionnels grâce à une informatisation adaptée [43] pourrait améliorer les apports nutritionnels tout en diminuant la variabilité dans la prise en charge nutritionnelle des patients, et en limitant le risque d'erreurs de prescription et de préparation. Une étude de Lapillonne et al. dresse un état des lieux exhaustif de l'utilisation des solutés standard en néonatalogie en France et montre que les solutés standard représentent un peu moins de la moitié des prescriptions de nutrition parentérale en néonatalogie en France [44]. Elle montre également qu'il existe en France un grand nombre de solutés standard différents dont un grand nombre n'est pas adapté à la nutrition du nouveau-né et du prématuré. Leur utilisation en pratique quotidienne ne permet pas de couvrir les besoins du nouveau-né ou conduit à avoir des pratiques à risque telles que l'ajout de macro- et de micronutriments. Ces constatations suggèrent que très peu de solutés répondent de façon adaptée aux exigences du prescripteur et qu'il est nécessaire de mettre au point un soluté standard ou une gamme de solutés, adapté(e) à la néonatalogie afin de mieux couvrir les besoins des nouveau-nés. Le développement de solutés ternaires de nutrition parentérale apparaît également comme une possibilité thérapeutique. Une étude parue en février 2012 évalue l'intérêt d'une solution de nutrition parentérale contenant des lipides adaptée aux besoins des enfants prématurés : les apports en macronutriments et le gain de poids sont adaptés aux recommandations, la facilité d'utilisation est un avantage à prendre en compte [45]. Ceci apparaît comme une perspective intéressante, sous réserve d'un choix de solutés adaptés à chaque catégorie de prématurés et à chaque catégorie de poids.

Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier le devenir de ces deux populations à plus long terme avec une évaluation multidisciplinaire sur le plan métabolique, cardio-vasculaire et neurologique et de connaître de façon plus précise les effets à court et long terme d'un déficit d'apports nutritionnels mais aussi d'un excès en période néonatale.

7/ CONCLUSION

La qualité de la prise en charge nutritionnelle des extrêmes prématurés conditionne leur devenir en modulant non seulement la croissance et la qualité de la croissance mais aussi tous les aspects du développement, à court, moyen et long terme. Deux grands principes de prise en charge sont primordiaux : optimiser précocement la nutrition parentérale et introduire le plus tôt possible une nutrition entérale adéquate.

Notre étude, réalisée dans les services de Néonatalogie du CHU de Grenoble et du CHU de Québec, a permis de mettre en évidence que la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 SA n'est pas optimale puisque les poids des enfants, qui se trouvent aux environs du 50^{ème} percentile à la naissance, sont inférieurs au 10^{ème} percentile à 36 semaines d'âge post-conceptionnel, malgré des apports proches des recommandations. Il faut bien évidemment prendre en compte que d'autres facteurs influencent ce résultat et notamment la prise en charge respiratoire et les pathologies intercurrentes. L'utilisation de solutés standardisés de nutrition parentérale semble être une option envisageable permettant une uniformisation des apports. D'autre part, les données de la littérature montrent qu'un protocole d'alimentation entérale individuel soit intéressant afin d'atteindre une alimentation entérale exclusive le plus précocement possible, ce qui n'a pas été mis en évidence dans notre étude. Par ailleurs, nous devons être plus rigoureux sur le début de l'enrichissement du lait maternel (à partir de 80 ml/kg/j) et poursuivre l'encouragement de l'allaitement maternel. La prise en charge nutritionnelle de ces prématurés doit donc faire partie des priorités thérapeutiques durant les premières semaines de vie et chaque professionnel amené à s'occuper de ces enfants doit être sensibilisé sur cet aspect de la prise en charge.

Il serait intéressant de réaliser une étude avec un effectif plus important pour préciser les tendances qui se dégagent à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et d'étudier l'évolution de ces enfants sur le plan neurologique, métabolique, cardio-vasculaire à plus long terme afin d'évaluer l'impact de nos pratiques.

Thèse soutenue par : Chloé EPIARD

Titre : Comparaison de la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhées entre deux centres de Néonatalogie de niveau III, Grenoble et Québec.

CONCLUSION

La qualité de la prise en charge nutritionnelle des extrêmes prématurés conditionne leur devenir en modulant non seulement la croissance et la qualité de la croissance mais aussi tous les aspects du développement, à court, moyen et long terme. Deux grands principes de prise en charge sont primordiaux : optimiser précocement la nutrition parentérale et introduire le plus tôt possible une nutrition entérale adéquate.

Notre étude, réalisée dans les services de Néonatalogie du CHU de Grenoble et du CHU de Québec, a permis de mettre en évidence que la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 SA n'est pas optimale puisque les poids des enfants, qui se trouvent aux environs du 50^{ème} percentile à la naissance, sont inférieurs au 10^{ème} percentile à 36 semaines d'âge post-conceptionnel, malgré des apports proches des recommandations. Il faut bien évidemment prendre en compte que d'autres facteurs influencent ce résultat et notamment la prise en charge respiratoire et les pathologies intercurrentes. L'utilisation de solutés standardisés de nutrition parentérale semble être une option envisageable permettant une uniformisation des apports. D'autre part, les données de la littérature montrent qu'un protocole d'alimentation entérale individuel soit intéressant afin d'atteindre une alimentation entérale exclusive le plus précocement possible, ce qui n'a pas été mis en évidence dans notre étude. Par ailleurs, nous devons être plus rigoureux sur le début de l'enrichissement du lait maternel (à partir de 80 ml/kg/j) et poursuivre l'encouragement de l'allaitement maternel. La prise en charge nutritionnelle de ces prématurés doit donc faire partie des priorités thérapeutiques durant les premières semaines de vie et chaque professionnel amené à s'occuper de ces enfants doit être sensibilisé sur cet aspect de la prise en charge.

Il serait intéressant de réaliser une étude avec un effectif plus important pour préciser les tendances qui se dégagent à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et d'étudier l'évolution de ces enfants sur le plan neurologique, métabolique, cardiovasculaire à plus long terme afin d'évaluer l'impact de nos pratiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 20/09/2012

LE DOYEN
JP. ROMANET



LE PRÉSIDENT DE THÈSE
T. DEBILLON

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE GRENOBLE

Service de Médecine Néonatale &
Réanimation Infantile

Pr Th. DEBILLON
Chef de Service

8/ BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Lapillonne, H. Razafimahefad, V. Rigourdc et al. Nutrition of the preterm infant. *Arch Pediatr*. 2011 Mar;18(3):313-23.
- [2] Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S et al. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*. 2011 Sep;39(5):579-86.
- [3] Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1534-40.
- [4] Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. *S Afr J Clin Nutr* 2011;24(3): S27-S31
- [5] Berthold Koletzko, Olivier Goulet, Joanne Hunt et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 41:S1–S4 Ó November 2005
- [6] Scattolin S, Gaio P, Betto M et al. Parenteral amino acid intakes: possible influences of higher intakes on growth and bone status in preterm infants. *J Perinatol*. 2012 Apr 19. doi: 10.1038/jp.2012.44
- [7] Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract*. 2012 Jun;27(3):399-405.
- [8] Stephens BE, Walden RV, Gargus RA et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1337-43.
- [9] Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol*. 2007 Apr;31(2):56-60.
- [10] Collins CT, Gibson RA, Miller J et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. *Nutrition*. 2008 May;24(5):451-7.
- [11] dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C et al. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012 Mar;88 Suppl 1:S25-9.

- [12] Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010 Jul 15;1(3):89-98.
- [13] Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb 28;8(5):265-74.
- [14] Pérez LA, Pradilla GL, Díaz G et al. Necrotizing enterocolitis among preterm newborns with early feeding. *Biomedica*. 2011 Oct-Dec;31(4):485-91.
- [15] Leaf A, Dorling J, Kempley S et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1260-8.
- [16] Cakmak Celik F, Aygun C, Cetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr*. 2009 Apr;63(4):580-4.
- [17] Jirapaet K, Jirapaet V, Sritipsukho S. Safety of initiating early enteral feeding with slow volume advancement in preterm infants. *J Med Assoc Thai*. 2010 Oct;93(10):1177-87.
- [18] Agostoni, C ; Buonocore, G ; Carnielli, VP et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*:
Jan 2010 - Vol 50 - Issue 1 - p 85–91
- [19] Morin M, Arnaud C, Germany L et al. Preterm birth: Evolution 1994 to 2006. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Jul 18.
- [20] B. Salle, A. Lapillonne et S. Aguila. Alimentation du prématuré à la sortie du service de néonatalogie. *JTA* 2005
- [21] Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):270-3.
- [22] Lapillonne A, Fellous L, Mokthari M et al. Parenteral nutrition objectives for very low birth weight infants: results of a national survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 May;48(5):618-26
- [23] Havranek T, Madramootoo C, Carver JD. Nasal continuous positive airway pressure affects pre- and postprandial intestinal blood flow velocity in preterm infants. *J Perinatol*. 2007 Nov;27(11):704-8.
- [24] Gounaris A, Costalos C, Varchalama L et al. Gastric emptying in very-low-birth-weight infants treated with nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):508-10.

- [25] Jarreau PH, Fayon M, Baud O et al. The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations. *Arch Pediatr*. 2010 Oct;17(10):1480-7.
- [26] Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics*. 1997 Oct ;100(4):640-6.
- [27] Alicia Rose Jones, Carl Kuschell, Susan Jacobs et al. Reduction in late-onset sepsis on relocating a neonatal intensive care nursery. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012 Aug 10.1111/j.1440-1754
- [28] Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pfister RE et al. Individualized catheter surveillance among neonates: a prospective, 8-year, single-center experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Jan;32(1):42-9.
- [29] Wong J, Dow K, Shah PS et al. Percutaneously placed central venous catheter-related sepsis in canadian neonatal intensive care units. *Am J Perinatol*. 2012 Sep;29(8):629-34.
- [30] Wilson D, Verklan MT, Kennedy KA. Randomized trial of percutaneous central venous lines versus peripheral intravenous lines. *J Perinatol*. 2007 Feb;27(2):92-6.
- [31] Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S et al. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct;24 Suppl 1:72-4.
- [32] Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A et al. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology*. 2010 Jun;98(1):84-90.
- [33] Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference ? *J Perinatol*. 2006 Oct;26(10):614-21.
- [34] Scattolin S, Gaio P, Betto M et al. Parenteral amino acid intakes: possible influences of higher intakes on growth and bone status in preterm infants. *J Perinatol*. 2012 Apr 19. doi: 10.1038/jp.2012.44.
- [35] Collins CT, Gibson RA, Miller J et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. *Nutrition*. 2008 May;24(5):451-7.
- [36] Ben Lamine S. Restriction de croissance extra-utérine du grand prématuré : Fréquence, facteurs de risque et devenir à 24 mois. Mai 2009
- [37] Kuschel CA, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000433.
- [38] Miller J, Makrides M, Gibson RA et al. Effect of increasing protein content of human

milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Mar;95(3):648-55.

[39] Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2006 Aug;165(8):512-8.

[40] Putet G, Senterre J, Rigo J, et al. Nutrient balance, energy utilization and composition of weight gain in very-low-birth-weight infants fed pooled human milk or a preterm formula. *J Pediatr* 1984 ; 105 : 79-85.

[41] KR McCallie, HC Lee, O Mayer et al. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *Journal of perinatology.* 2011 Apr;31 Suppl 1:S61-7.

[42] Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2006;165:512–8.

[43] Eleni Dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, et al. Early individualised parenteral nutrition for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F152–153.

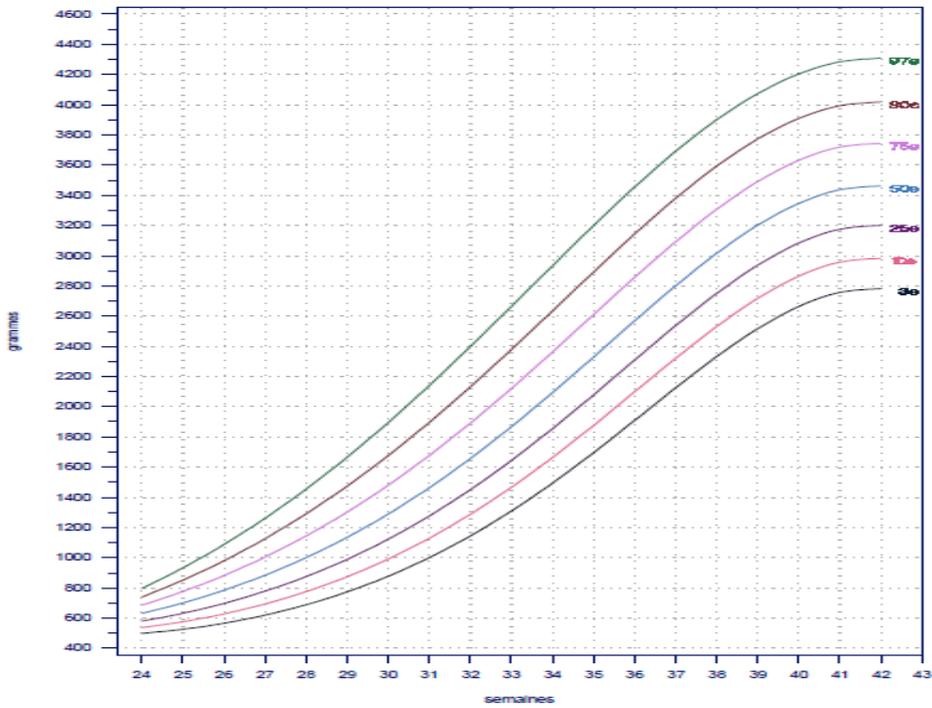
[44] Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Use of standardized parenteral solutions in French neonatal departments: results of a national survey. *Arch Pediatr* 2009;16:1329–36.

[45] Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):210-7.

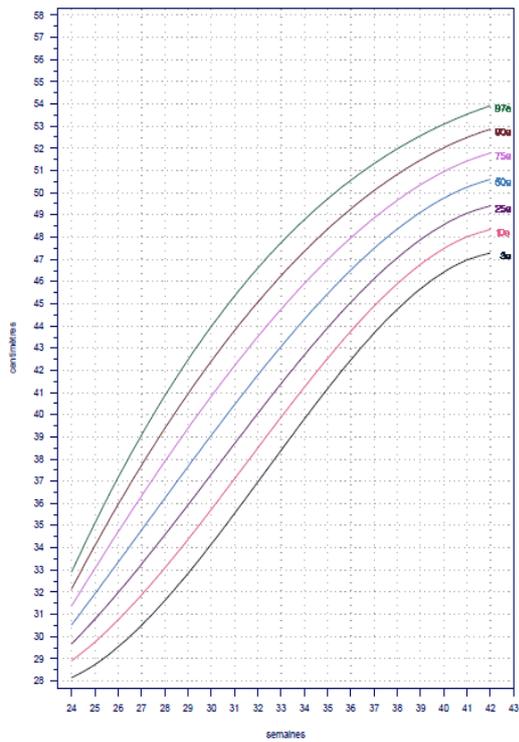
9/ ANNEXES

Annexe 1 : courbes de croissance Audipog

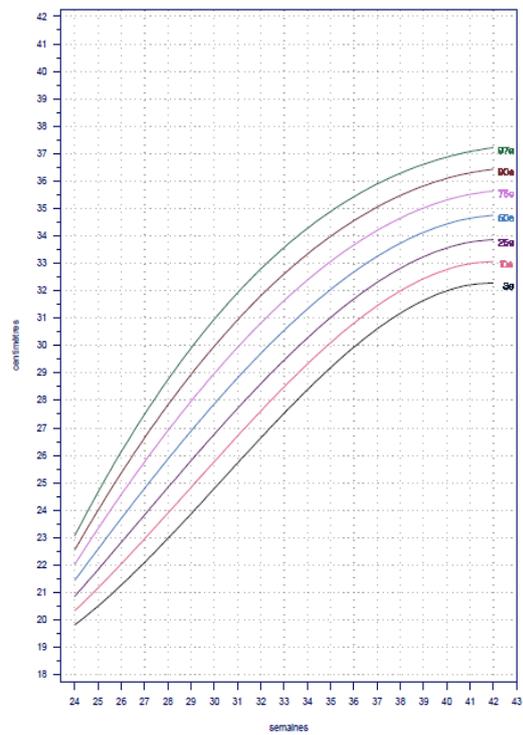
POIDS DES FILLES



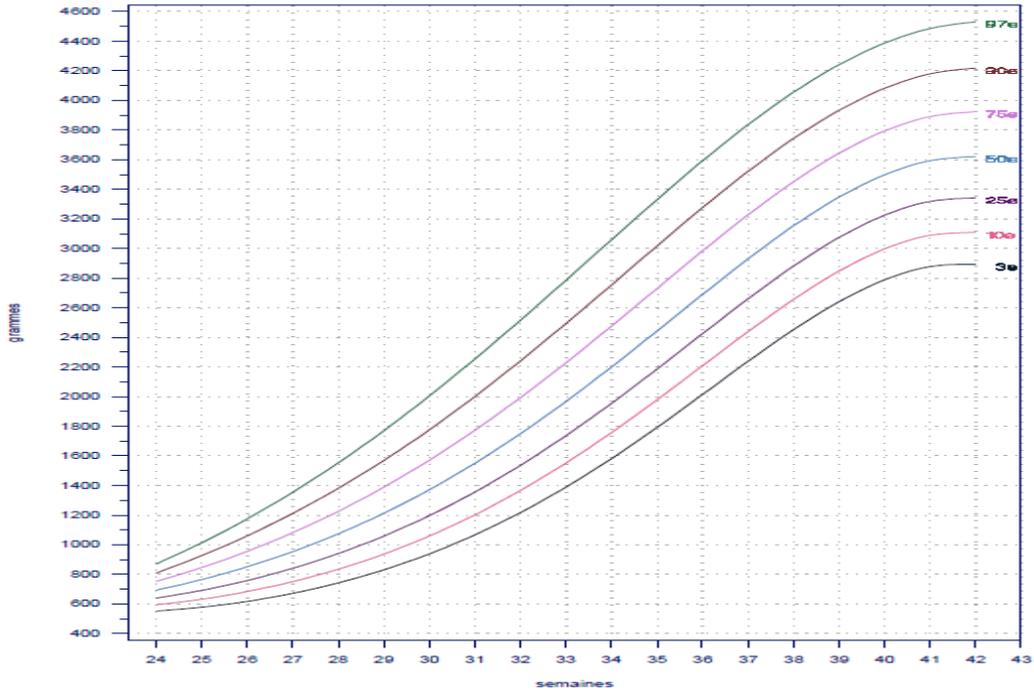
TAILLE DES FILLES



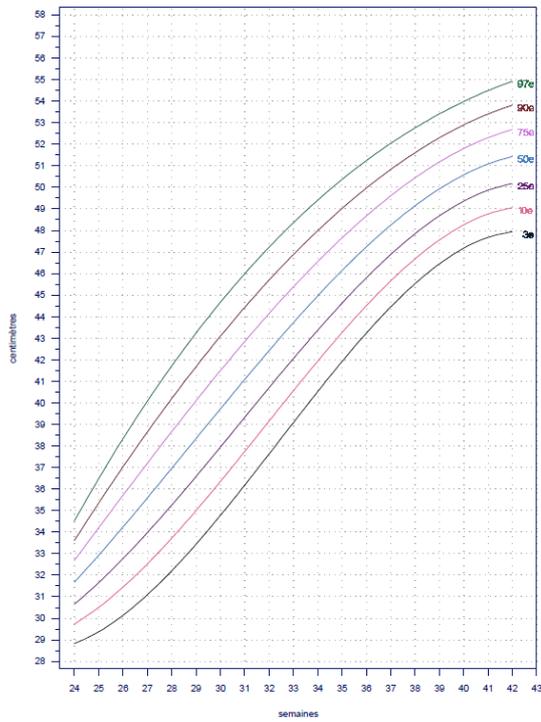
PÉRIMÈTRE CRÂNIEN DES FILLES



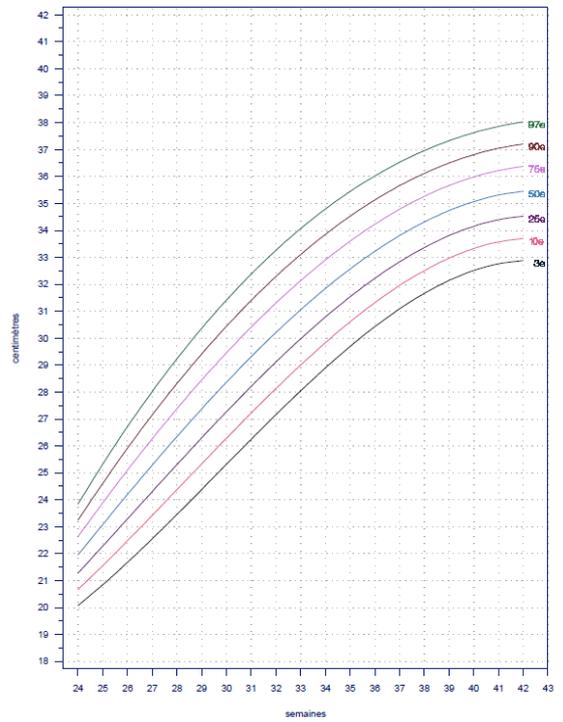
POIDS DES GARÇONS



TAILLE DES GARÇONS



PÉRIMÈTRE CRÂNIEN DES GARÇONS



Recueil de données

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Numéro de dossier :

Age gestationnel :

Sexe : Masculin Féminin

Cause(s) de la prématurité :

.....

Grossesse simple Grossesse multiple

Corticothérapie anténatale : non 1 dose 2 doses Plus de 2 doses

Inborn Outborn

Mode d'accouchement : voie basse césarienne

Poids de naissance en grammes : Percentile :

RCIU : oui non

Périmètre crânien : Percentile :

Taille : Percentile :

Principales pathologies des 28 premiers jours :

- MMH
- BDP à J28
- Infection materno-fœtale confirmée
- Sepsis secondaire Si oui, germe :
- Canal artériel (traitement médical)
- Canal artériel (traitement chirurgical)
- NEC (traitement médical)
- NEC (traitement chirurgical)
- HIV grade 2 et plus
- Décès

- Durée totale d'intubation : CPAP :
- Corticothérapie post-natale : oui non

Nutrition Parentérale :

- Voie d'abord veineux :
 CVO central durée :
- CVO périphérique durée :
- VVP durée :
- Piccline/Prémacath durée :
- Autre voie centrale durée :

- Date d'introduction des lipides IV : des protides IV :
- Date de début de l'alimentation parentérale :
- Date d'arrêt de l'alimentation parentérale :
- Durée totale de l'alimentation parentérale :
- Utilisation d'insulinothérapie : Oui Non Durée :

Jours Apports	J1			J8		
	P	E	T	P	E	T
Volume (ml/kg/j)						
Protides (g/kg/j)						
Lipides (g/kg/j)						
Glucides (g/kg/j)						
Calories (kcal/kg/j)						

Jours Apports	J15			J28		
	P	E	T	P	E	T
Volume (ml/kg/j)						
Protides (g/kg/j)						
Lipides (g/kg/j)						
Glucides (g/kg/j)						
Calories (kcal/kg/j)						

Nutrition Entérale :

- Date d'introduction de l'alimentation entérale :
- Type de lait utilisé pendant les 28 premiers jours de vie :
Lait maternel Lait de femme Lait pour prématurés Lait 1^{er} âge
Hydrolysats de protéines de lait de vache
- Enrichissement : Oui Non Date de début :
- Si oui, type d'enrichissement :
Eoprotine 2% Eoprotine 4% Liquigen/Liprocil
Dextrine maltose HMF
- Utilisation d'un protocole d'alimentation : Oui Non

Autres données :

- Poids à J28 : Percentile :
- Poids à 36 SA d'âge corrigé : Percentile :
- Périmètre crânien à J28 : Percentile :
- Taille à J28 : Percentile :
- Date de rattrapage du poids de naissance :

Annexe 3 : Composition des différents solutés standardisés de nutrition parentérale disponibles dans le service de néonatalogie du CHU de Grenoble

	PEDIAVEN 1	PEDIAVEN 2	NN5	NP 100 APHP
Glucose (g/L)	100	100	120	150
Acides aminés (g/L)	15	17	20	20
Kcal total	460	470	560	680
Na (mmol)	0	20	20	20
K (mmol)	0	17	14	20
Ca (mmol)	9,4	7,6	5	9
P (mmol)	0	9	8	11
Mg (mmol)	2,1	1,6	1,6	2
Cl (mmol)	0	20	40	20
Oligo-éléments	oui	oui	oui	non
Osmolarité (mosm/L)	753	834	900	1407



Qui dicit memorem laudes, repetitque fides
legit dicit, Hippocratisque docet
Democriti traditur Phrasibus, & Cuius prope
Cunctis an quis te tradidit ante o'p'us?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.