



HAL
open science

Intérêt de l'introduction précoce des lipides chez le grand prématuré

Laureline Barrielle

► **To cite this version:**

Laureline Barrielle. Intérêt de l'introduction précoce des lipides chez le grand prématuré. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01079178

HAL Id: dumas-01079178

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01079178>

Submitted on 6 Nov 2014

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>

**INTERET DE L'INTRODUCTION PRECOCE DES
LIPIDES CHEZ LE GRAND PREMATURE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Laureline BARRIELLE
Née le 18/05/1986 à Paris XIV (75)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble*
Le 28 octobre 2014

Devant le jury composé de:

Monsieur le Professeur DEBILLON, président du jury

Madame le Docteur RUBIO, directrice de thèse

Monsieur le Professeur JOUK

Monsieur le Professeur PLANTAZ

Madame le Docteur MARCUS

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

MERCI :

A Monsieur le Professeur DEBILLON de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre soutien au cours de mon internat et pour vos encouragements à poursuivre en néonatalogie.

A Monsieur le Professeur JOUK de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Votre présence me touche énormément.

A Monsieur le Professeur PLANTAZ de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Votre présence me touche énormément.

A Madame le Dr MARCUS de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Merci pour toutes les connaissances que tu as partagées avec moi durant mes stages et gardes en néonatalogie à tes côtés.

A Madame le Docteur Amandine RUBIO. Tout d'abord merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour ta disponibilité et ton aide constante, de tous les moments que ce soit pour ma thèse, mon mémoire ou tes conseils pour la nutrition dans le service. J'ai été ravie de pouvoir travailler avec toi et j'ai énormément apprécié ton savoir-faire pour la recherche clinique. J'espère pouvoir de nouveau travailler avec toi.

Aux médecins du service de médecine et réanimation néonatale : Mmes les Dr BELIN (pour ta douceur et tes conseils pour la maternité), Dr BERNE AUDEOUD (pour me faire partager le NIDCAP et plein d'autres choses), Dr BOULET (pour ton énergie permanente), Dr EPIARD (pour ta gentillesse et tes conseils) et Dr PARRA (pour ta gentillesse et ton soutien) ; Mrs les Dr ANDRINI (pour votre soutien et votre expérience) et Dr CNEUDE (pour ton humour et avoir accepté d'apprendre la danse classique). Merci pour tous vos conseils, votre confiance, votre accueil au début de l'internat. Une part de mon choix professionnel est liée à votre gentillesse.

A tous les médecins des stages dans lesquels je suis passée, merci de m'avoir appris, d'avoir été patients et d'avoir toujours pris en compte le caractère de formation de l'internat. Particulièrement Mme le Dr Aurélie DONIER (merci pour toutes ces connaissances, ta gentillesse), Mme le Dr Laili ALIN (pour avoir sauvé mon stage de cet été, pour ta gentillesse), Mme le Dr DEMAY LEGROS, les pédiatres de la clinique mutualiste, Mme le Dr Anne MILLET (pour toutes connaissances que tu m'as fait partager, ce sens de la rigueur et ta gentillesse).

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services dans lesquels j'ai pu passer, merci aux secrétaires pour leur disponibilité pour me trouver les nombreux dossiers dont j'avais besoin. Merci aux sages-femmes et auxiliaires de puériculture pour leur gentillesse et leur compréhension pendant ce dernier semestre difficile, aux infirmières et puéricultrices de réanimation et médecine néonatale pour leur gentillesse et leur soutien pendant mes premières gardes de grande. Merci également à l'équipe médicale de gynécologie obstétrique pour leur accueil.

A mes co internes, tout particulièrement Murielle (pour la danse, la gym, cette dernière ligne droite si épuisante), Clara (ta bonne humeur, tes vidéos de chats), Blandine (pour tout organiser si bien), Alexa, Delphine (pour ton soutien indéfectible et tes encouragements), Elodie (pour ton soutien dans ces moments difficiles de gardes de grande), Elise, Angelina, Charlotte, Claire et tous les autres internes de pédiatrie, d'anesthésie et de médecine générale (avec ce dernier stage où j'ai été moins disponible).

A mes amis de la faculté (Charlotte, Sylvain, François C, Johanna, Anaëlle, Cécile B, Eléonore, Jean-Rémi, Marion, Renaud, Kevin, Guillaume, François B, Benoit, Cécile B...) pour tous ces week ends, repas improvisés, vos mails qui éclairent mes journées.

A Anne Magali mon amie d'enfance, l'amitié résiste à la distance, merci pour ton accueil avec tes chats et pour ton écoute.

A Ariane, ma voisine, pour ta gentillesse, ton écoute, nos soirées films.

A ma belle-famille (particulièrement Marie), pour votre gentillesse, votre accueil chaleureux en Bretagne et votre soutien.

A ma famille : grands parents, oncles et tantes, cousins et petits cousins, pour tout votre soutien au cours de ces longues années d'études. Tout cela m'a été très précieux et d'une grande aide. Savoir que je peux toujours compter sur vous est une force pour avancer dans la vie.

A mes parents, pour avoir cru en moi depuis le début, m'avoir toujours encouragée, soutenue dès le plus jeune âge. Avoir été jusque-là n'aurait pas été possible sans votre soutien. J'espère continuer à vous rendre fière.

A mon frère, pour avoir toujours été là, être le mec le plus sympa qu'il m'ait été donné de rencontrer. (Tu te marieras avant moi, mais je garde mon statut d'ainée, je serai la première thésée !!) Et à Eugénie pour ta gentillesse !

Et enfin à Jean, pour ton soutien, tes conseils, ta présence à mes côtés chaque jour, ton humour, ta patience pendant ces années où les heures de boulot se sont enchainées. Merci pour ces moments précieux avec toi. Enfin la fin de ces longues études pour nous deux, nous avons tant de choses à faire, à vivre ensemble.

Je souhaite dédier cette thèse à ma tante Claude POUTCHKOVSKY née BARRIELLE et à mon oncle le Dr Michel POUTCHKOVSKY. Vous êtes et serez toujours dans mes pensées.

Liste des abréviations

AG : âge gestationnel

CPAP : pression positive continue nasale

DBP : dysplasie broncho pulmonaire

ECUN : entérocolite ulcéro nécrosante

HIV : hémorragie intra ventriculaire

LMPV : leucomalacie péri ventriculaire

PC : périmètre crânien

PN : poids de naissance

QI : quotient intellectuel

RCEU : retard de croissance extra utérin

RCIU : retard de croissance intra utérin

SA : semaines d'aménorrhée

Sommaire

1. INTRODUCTION	
2. MATERIEL ET METHODES	
2.1. POPULATION D'ETUDE	
2.1.1. Critères d'inclusion	
2.1.2. Critères d'exclusion	
2.2. RECUEIL DES DONNEES	
2.3. ANALYSE STATISTIQUE	
3. RESULTATS	
4. DISCUSSION	
5. CONCLUSION	
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

INTERET DE L'INTRODUCTION PRECOCE DES LIPIDES CHEZ LE PREMATURE

Titre court: LIPIDES PRECOCES CHEZ LE PREMATURE

Early introduction of lipids in the preterm

L.Barrielle^{1,2}, A.Rubio^{2,3,4}, L.Marcus¹, C.Epiard^{1,2}, T.Debillon^{1,2}

1. Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique, CHU de Grenoble, CS217, F-38000 Grenoble, France
2. Université Joseph Fourier, F-38000 Grenoble, France
3. Clinique Universitaire de Pédiatrie, CHU de Grenoble, F-38000 Grenoble, France
4. INSERM, U836, F-38000 Grenoble, France

Résumé

Du fait de leur apport énergétique et en acides gras essentiels, les lipides sont essentiels dans la nutrition du grand prématuré. Cependant leur introduction était souvent retardée du fait d'inquiétudes par rapport à leur tolérance. Cette étude vise à montrer les bénéfices d'une introduction précoce des lipides sur la croissance du grand prématuré, et à évaluer sa tolérance.

Méthodes : Cent trente-deux enfants ≤ 32 SA ont été inclus dans cette étude avant-après. Les lipides ont été introduits de façon précoce (avant 24 heures de vie, n=59) ou tardive (au troisième jour de vie, n=73). Les apports nutritionnels et la croissance pondérale ont été recueillis au cours du séjour. La tolérance était évaluée sur le plan clinique, biologique et sur la tolérance glycémique.

Résultats : La perte de poids maximale était moindre dans le groupe des lipides précoces (7,4 versus 9,3%, $p = 0,008$), ainsi que le délai de reprise du poids de naissance (8,0 versus 9,6, $p = 0,005$). Le poids à la sortie était également plus important dans ce groupe ($p = 0,026$). Il n'y avait pas de critère de mauvaise tolérance clinique ou biologique (cholestérolémie, triglycérides). Le nombre de glycémies capillaires > 10 mmol/l était significativement plus faible dans le groupe des lipides précoces (1,3 versus 3,6, $p=0,025$). Le taux de complications associés à la prématurité était identique dans les 2 groupes.

Conclusion : L'apport précoce de lipides chez le grand prématuré permet donc une plus faible perte de poids initiale et une meilleure croissance. Cette introduction précoce est bien tolérée.

Abstract

Lipids are essential for the nutrition of premature neonates, as they provide energy and essential fatty acids. However their time of infusion is often delayed due to concerns regarding their tolerance. This study aims to assess the impact of early lipid infusion and their tolerance in premature neonates.

Methods: We compared 132 neonates having received lipids before 24 hours of life (early lipid infusion, n=59) or during the third day (late lipid infusion, n=73). The nutritional intakes and the growth were registered during their hospital stay. Clinical and biological tolerance was studied, along with glyceemic tolerance.

Results: The 2 groups did not differ in gestational age, birth weight and gender. The lipid initial dose was between 0,5 and 1g/kg/d. The maximal weight loss was significantly lower in the early lipid infusion group (7.4 versus 9.3%, $p = 0.008$), with less time required to regain birth weight (8.0 versus 9.6, $p = 0.005$), despite identical perfusion volumes. The weight at hospital discharge was greater in the early lipid infusion group (2707 vs 2521g, $p = 0.026$). There were no criterions for poor clinical or biological tolerance. Glucose tolerance seemed better in the “early lipid infusion” group, with significantly less capillary glycaemia over 10 mmol/l per patient (1.3 versus 3.6, $p=0.025$). The rates of complications associated with prematurity were identical in both groups.

Discussion: Initial weight loss is often thought to be due to relative dehydration. Here we showed that early lipid intake reduces this initial weight loss, thus hinting that some part of malnutrition is involved.

Conclusion: Early lipid infusion for the premature neonate allows a lower initial weight loss and a better growth until discharge. Furthermore, it is well tolerated.

1. INTRODUCTION

L'incidence de la prématurité augmente progressivement depuis les dernières décennies ; elle a été accompagnée d'une diminution de la mortalité des prématurés, en particulier des extrêmes prématurés [nés avant 28 semaines d'aménorrhée(SA)]. La correction des morbidités liées à la prématurité s'est donc imposée comme sujet majeur de préoccupation dans les services de néonatalogie.

L'une des morbidités les plus fréquemment observées chez les prématurés est le retard de croissance extra utérin (RCEU, 30 à 90% des prématurés) [1, 2]. Le RCEU a pour origine une carence protéino énergétique, liée à des apports diminués par rapport à ceux reçus durant la vie intra utérine. Cette restriction de croissance a des effets négatifs sur la santé de l'enfant, par exemple en augmentant la dysplasie broncho pulmonaire [3], ou à plus long terme en augmentant le risque de rattrapage pondéral excessif avec une surmortalité cardiovasculaire à l'âge adulte [4, 5]. Une petite taille staturale a également été rapportée [6], ainsi qu'une dysfonction rénale du fait de mauvaise croissance néphronique [7, 8]. Des effets négatifs ont également été retrouvés sur le plan neurologique avec dans les modèles animaux une altération de la croissance cérébrale, des neurones et des synapses, conduisant à une diminution de la taille du cerveau, et, chez l'homme, à une diminution des capacités cognitives et des capacités d'apprentissage [9]. Par ailleurs, chez l'homme, une amélioration significative de capacités cognitives a été mise en évidence par Isaacs et al chez des enfants prématurés âgés de 8 ans et ayant reçu une nutrition optimisée versus nutrition standard en période néonatale. Cette amélioration portait à la fois sur le QI global, le QI performance et le QI verbal [10] ; ce dernier score était notamment corrélé au volume du noyau caudal de ces enfants [11]. Des résultats similaires sur le développement cognitif chez le nourrisson et le jeune enfant ont été retrouvés par d'autres auteurs [3, 12, 13].

La mise en place d'une nutrition optimale pour le prématuré est donc devenue une des priorités dans les services de néonatalogie avec pour objectif d'éviter la carence protéino énergétique.

L'introduction des lipides dans la nutrition du prématuré a longtemps été faite de façon retardée du fait d'inquiétudes concernant sa tolérance et d'éventuels effets indésirables (cholestase, majoration du

risque infectieux). Deux revues systématiques sur les bénéfices de l'introduction précoce des lipides [14, 15] n'avaient pas montré d'effets indésirables en termes de mortalité ou de morbidité, mais n'avaient pas retrouvé de gain en termes de croissance. Par contre l'étude très récente de Fischer et al [16] a montré que l'augmentation des apports cumulés en lipides durant la première semaine de vie était associée à une meilleure croissance pondérale jusqu'au 28^{ème} jour de vie.

Les dernières recommandations internationales ([17] EPSGHAN 2005) n'émettaient pas de recommandations pour le délai d'introduction des lipides, et les pratiques varient énormément d'un service à l'autre, voire au sein d'un même service. Une étude observationnelle multicentrique européenne récente a montré que les apports lipidiques et protéiques durant les premiers jours étaient souvent inférieurs aux recommandations [18].

Nous avons donc mené une étude avant après visant à comparer la croissance de prématurés recevant des apports précoces de lipides (avant la 24^{ème} heure de vie) comparée à celle de prématurés recevant des lipides à partir du 3^{ème} jour de vie, ainsi qu'à comparer la perte de poids maximale entre ces deux groupes.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Population d'étude

Nous avons étudié rétrospectivement les données des patients hospitalisés en médecine et réanimation néonatale du CHU de Grenoble durant l'année 2011 et de façon prospective celles des patients hospitalisés en 2013. Avant l'année 2013, les lipides étaient introduits à partir du troisième jour de vie ; à partir de janvier 2013, cette introduction était faite plus précocement, avant la 24^{ème} heure de vie. Deux groupes de patients ont ainsi été définis : le groupe « lipides J3 » et le groupe « lipides J0 ». Les critères d'inclusion étaient : nouveau-nés prématurés ≤ 32 SA, hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHU de Grenoble pendant au moins un mois, ayant reçu une nutrition parentérale

pendant plus de cinq jours. Les critères d'exclusion étaient : les malformations congénitales, le décès au cours des 5 premiers jours de vie.

2.2 Recueil des données

Pour chaque enfant, les données suivantes ont été recueillies : âge gestationnel, poids de naissance (PN) avec percentile (selon les courbes AUDIPOG, voir annexe), taille et périmètre crânien de naissance (PC), présence d'un retard de croissance intra utérin (RCIU, défini comme poids de naissance $\leq 10^{\text{ème}}$ percentile sur les courbes AUDIPOG), sexe, pourcentage de perte de poids maximale, jour du nadir pour le poids, délai avant la reprise du PN, poids à J28, à 36 SA d'âge corrigé (AC), à la sortie, présence d'un RCEU (défini par un poids inférieur au $10^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge corrigé). Le délai d'introduction des lipides (en heures suivant la naissance) et la durée de la nutrition parentérale ont également été recueillis, avec les apports caloriques, hydriques, lipidiques, glucidiques et protidiques à J2, J5 et J8. La tolérance glucidique a également été étudiée avec le nombre de glycémies capillaires supérieures à 8,3 mmol/L et 10mmol/L, la nécessité de traiter par insuline et le nombre de jours sous insuline. La tolérance biologique a été étudiée avec la mesure du cholestérol total et des triglycérides à J8. L'émulsion lipidique utilisée était la même pour tous les patients (Clinoleic®).

Les comorbidités étudiées étaient : la dysplasie broncho pulmonaire (DBP, définie par la nécessité d'une oxygénothérapie à J28), le nombre de jours de dépendance à une ventilation [ventilation mécanique ou pression positive continue nasale (CPAP)], le nombre de jours sous oxygène, la présence d'un canal artériel perméable ayant nécessité un traitement, le nombre de jours de photothérapie, les complications neurologiques (hémorragies intra ventriculaires [HIV] de grade III ou IV et leucomalacies périventriculaires [LMPV]), les sepsis (définis par une dégradation clinique associée à la présence d'un germe dans les prélèvements et ayant nécessité un traitement), la cholestase et l'entérocolite ulcéro nécrosante (ECUN, définie selon la classification de Bell).

2.3. Analyse statistique

La répartition normale des valeurs quantitatives a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives sont présentées par la moyenne +/- déviation standard et valeurs extrêmes, et les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage. Les valeurs nominales ont été comparées avec un test exact de Fisher. La recherche de corrélations entre variables quantitatives a été effectuée avec des ANOVA en analyse univariée. En cas de $p < 0,10$, des analyses multivariées ont été réalisées. Pour comparer les données quantitatives entre les groupes "lipides J0" et "lipides J3", des tests t pour groupes non appariés ont été effectués. Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel Statview 5.0 pour Windows (Cary, NC, Etats-Unis). Un $p < 0,05$ a été retenu comme significatif.

3. RESULTATS

Cinquante-neuf nouveau-nés prématurés ont été inclus dans le groupe lipides dès J0 et 73 dans le groupe lipides dès J3. Les données démographiques des patients sont exposées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge gestationnel, de PN, de percentile du PN et de sexe.

Tableau n°1 : données démographiques des groupes étudiés

	lipides J3 (n=73)	lipides J0 (n=59)	<i>p</i>
Age gestationnel (SA)	29 ($\pm 0,3$)	28,9 ($\pm 0,3$)	0,823
PN (g)	1124 ($\pm 40,4$)	1133 (± 39)	0,117
RCIU n (%)	9 (12%)	13 (20%)	0,146
Percentile PN	50 ($\pm 3,3$)	43 ($\pm 3,8$)	0,155
Garçons n(%)	37 (53%)	24 (40%)	0,221

Données exprimées sous la forme moyenne \pm déviation standard et n (%).

Les lipides étaient débutés en moyenne à 12h de vie (± 9 h) dans le groupe « lipides J0 » et à 52h (± 29 h) de vie dans le groupe « lipides J3 » ($p < 0,0001$). Les lipides étaient débutés à des doses entre 0,5 et 1 g/kg/j. Il n'y avait pas de différence de durée de nutrition parentérale entre les 2 groupes (« lipides J3 » durée : $21j \pm 13j$, « lipides J0 » $20j \pm 11j$, $p = 0,966$) Les apports lipidiques et caloriques étaient significativement plus importants à J2, J5 et J8 dans le groupe lipides J0, de même que les apports

protidiques. Les apports glucidiques étaient semblables entre les 2 groupes. (tableau 2) La durée de la nutrition parentérale ne différait pas entre les 2 groupes ($p = 0,854$).

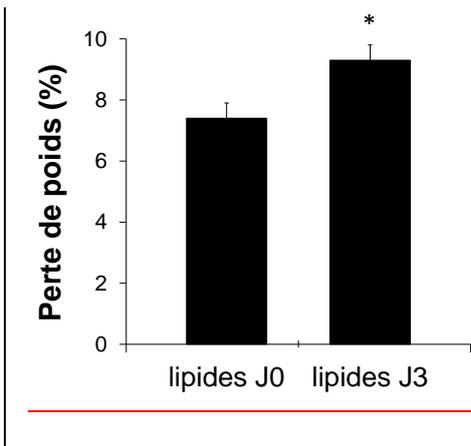
Tableau 2 : apports nutritionnels entre J2 et J8

	« lipides J3 »	« lipides J0 »	<i>p</i>
Apport lipidique			
J2	0,4 ($\pm 0,1$)	1,3 ($\pm 0,1$)	$<0,0001$
J5	2,5 ($\pm 0,1$)	3,3 ($\pm 0,1$)	$<0,0001$
J8	3,3 ($\pm 0,1$)	3,8 ($\pm 0,1$)	$0,002$
Apport calorique			
J2	46 ($\pm 0,9$)	54 ($\pm 1,5$)	$<0,0001$
J5	86 ($\pm 1,8$)	95 (± 2)	$0,0007$
J8	103 ($\pm 1,6$)	108 ($\pm 1,4$)	$0,039$
Apport protidique			
J2	1,4 ($\pm 0,3$)	1,5 ($\pm 0,3$)	$0,024$
J5	2,9 ($\pm 0,7$)	3,2 ($\pm 0,6$)	$0,007$
J8	3,4 ($\pm 0,6$)	3,7 ($\pm 0,3$)	$0,003$
Apport glucidique			
J2	9,1 ($\pm 0,2$)	8,7 ($\pm 0,2$)	$0,098$
J5	13,2 ($\pm 0,3$)	13,2 ($\pm 0,3$)	$0,96$
J8	14,9 ($\pm 0,2$)	14,8 ($\pm 0,2$)	$0,715$
Apport hydrique			
J2	102,3 ($\pm 1,6$)	97,9 ($\pm 1,5$)	$0,104$
J5	154,3 ($\pm 2,3$)	152 ($\pm 2,7$)	$0,611$
J8	169 ($\pm 2,3$)	166 ($\pm 1,5$)	$0,416$

Données exprimées en g/kg/j pour les lipides, glucides et protides, en kcal/kg/j pour les apports caloriques et en ml/kg/j pour les apports hydriques. Données exprimées sous la forme moyenne \pm DS.

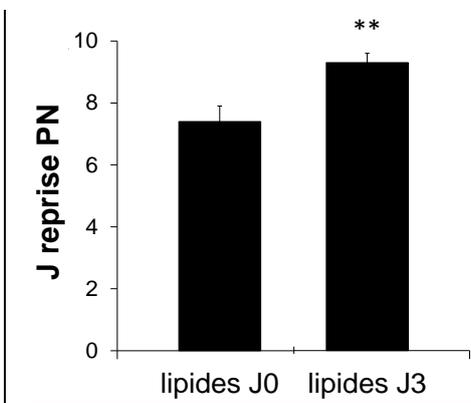
Les enfants ayant reçu de façon précoce des lipides avaient une perte de poids significativement moins importante ($7,4\% \pm 0,5\%$ versus $9,3\% \pm 0,5\%$, $p = 0,008$) (figure 1), ainsi qu'une reprise plus précoce du PN ($8,0 \pm 0,5$ versus $9,6 \pm 0,3$, $p = 0,005$) (figure 2).

Figure 1 : pourcentage de perte de poids



* $p=0.008$

Figure 2 : jour de reprise du poids de naissance



** $p=0.005$

Il existait une corrélation inverse statistiquement significative entre le pourcentage de perte de poids initiale et les apports lipidiques à J2 ($r=-0,264$; $p=0,027$), J5 ($r=-0,229$; $p=0,025$) et J8 ($r=-0,124$; $p=0,046$). De même, une corrélation inverse entre le jour de reprise du PN et les apports lipidiques à J2 ($r=-0,168$; $p=0,026$) et J5 ($r=-0,139$; $p=0,035$) a été mise en évidence. Par contre, aucune relation significative n'a été retrouvée entre les apports protidiques et la perte pondérale initiale. Seule une corrélation entre le jour de reprise du PN et le taux de protéines à J5 a été mise en évidence ($r=-0,152$; $p=0,043$).

La croissance ultérieure était également meilleure dans le groupe « lipides J0 » avec un poids à la sortie du service plus important et une tendance pour le poids à 36 SA AC (tableau 3).

Tableau 3 : croissance pondérale au cours du séjour

	lipides J3	lipides J0	p
Poids J8	1196 (\pm 38)	1138 (\pm 35)	0,275
Poids J28	1684 (\pm 50)	1641 (\pm 55)	0,573
Poids 36 SA AC	2099 (\pm 36)	2450 (\pm 245)	0,145
Poids sortie	2521 (\pm 48)	2707 (\pm 59)	0,026
RCEU n (%)	26 (34%)	21 (33%)	0,967

Données exprimées en g, sous la forme moyenne \pm déviation standard, et sous la forme n (%).

Il existait une corrélation significative entre le poids à S36 AC et les apports lipidiques à J2 ($r=0,295$; $p=0,066$) et à la limite de la significativité pour J5 ($r=0,183$; $p=0,053$). Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'évolution pondérale à J8, J28, 36SA AC et à la sortie et les apports protidiques.

Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes concernant tous les paramètres étudiés hormis la durée de photothérapie (tableau 4). Il n'existait aucune association significative entre la survenue de ces comorbidités et les apports lipidiques ou protidiques à J2, J5 et J8.

Tableau 4 : comorbidités liées à la prématurité

	lipides J3	lipides J0	p
DBP n (%)	31 (41%)	31 (48%)	0,377
Durée O2	29 (\pm 3.9)	34 (\pm 4.1)	0,433
ECUN n (%)	1 (1%)	2 (3%)	0,454
Sepsis n (%)	22 (29%)	18 (28%)	0,995
Décès n (%)	5 (7%)	2 (3%)	0,368
Canal artériel perméable n (%)	20 (26%)	18 (28%)	0,732
Durée photothérapie	3 (\pm 0.3)	2 (\pm 0.3)	0,022
HIV n (%)	6 (8%)	2 (3%)	0,24
LMPV n (%)	1 (1%)	1 (2%)	0,887

Données exprimées sous la forme n (%) ou nombre de jours \pm déviation standard.

La tolérance biologique et le nombre de patients ayant présenté une cholestase étaient similaires entre les deux groupes. La tolérance glucidique était meilleure dans le groupe « lipides J0 », avec

significativement moins de glycémies capillaires > 10 mmol/L et une réduction de la nécessité de recours à l'insuline à la limite de la significativité (tableau 5).

Tableau 5 : tolérance des lipides

	lipides J3	lipides J0	p
Cholestase	2 (3%)	0 (0%)	0,194
Triglycérides (g/L) à J8	0,9 (±0,7)	1,7 (±1)	0,21
Cholestérol (g/L) à J8	1,3 (±0,2)	1,3 (±0,5)	0,819
Glycémie > 8,3 mmol/L	2,9 (±0,9)	2,9 (±0,7)	0,967
Glycémie >10 mmol/L	3,6 (±0,9)	1,3 (±0,3)	0,025
Traitement par insuline	11 (14%)	3 (5%)	0,052
Durée insulinothérapie	0,7 (±0,1)	0,2 (±0,4)	0,204

Données exprimées sous la forme n(%), ou sous la forme moyenne ± déviation standard.

La nutrition entérale était débutée de façon plus précoce dans le groupe « lipides J0 » (1,4j ±0,1 versus 2,0j ±0,2, $p=0,005$).

En analyse multivariée, en prenant en compte l'apport protidique à J2, J5 et J8, la différence de perte de poids initiale, de délai de reprise du PN, de poids de sortie et de tolérance glucidique perdaient leur significativité statistique.

4. DISCUSSION

Nous avons montré que l'apport précoce de lipides dès le premier jour de vie permettait de limiter la perte de poids initiale et d'avoir un rattrapage pondéral plus précoce que lorsque les lipides sont introduits plus tardivement. Cet effet sur le poids initial n'est pas lié à des différences d'apports hydriques car ceux-ci étaient similaires pour les 2 groupes. Ces résultats sur l'évolution pondérale des premiers jours de vie n'ont jamais été publiés dans la littérature. Par contre le bénéfice de l'introduction précoce des lipides sur la prise pondérale ultérieure (J28, 36SA d'AC) du prématuré a également été retrouvé dans l'étude de Fischer et al [16].

Les apports protidiques étaient également plus élevés dans le groupe « lipides J0 ». C'était un élément inattendu car il n'y avait pas eu de modification claire du protocole en vigueur dans le service. Bien que statistiquement significative, cette différence était très modérée (0,1 à 0,3g/kg/j). La réduction de perte pondérale initiale dans le groupe « lipides J0 » n'est pas imputable à l'augmentation des apports protidiques, comme en témoigne l'absence de corrélation significative entre ces 2 marqueurs. Néanmoins, la prise en compte des apports protidiques en analyse multivariée induisait une perte de la significativité de l'introduction précoce des lipides sur l'évolution pondérale des patients. Ceci pourrait impliquer un effet synergique entre protéines et lipides sur la prise pondérale du prématuré.

Des changements de pratiques dans le service concernant le début de la nutrition entérale sont également mis en évidence dans notre étude avec une date de début de nutrition trophique plus précoce dans le groupe « lipides J0 », soit le groupe le plus récent. Bien que les apports entéraux aient été débutés plus précocement, ceux-ci ne constituent pas un facteur de confusion pour la perte de poids initiale, étant donné que ceux-ci étaient faibles et à but uniquement trophique. Cet élément est en faveur d'une prise de conscience de l'optimisation de la prise en charge nutritionnelle du prématuré dans notre service.

La crainte d'une mauvaise tolérance des lipides introduits précocement a longtemps été un frein à la mise en place de cette pratique. Nos données permettent de montrer une très bonne tolérance clinique : il n'y a pas eu d'augmentation du taux de cholestase ou de sepsis, les autres comorbidités étaient également similaires, notamment pour les comorbidités liées au stress oxydatif (DBP, ECUN). La tolérance biologique avec la mesure du cholestérol et des triglycérides était également correcte. Ces résultats sont en accord avec d'autres études récentes sur l'absence d'effets indésirables des apports lipidiques [15].

Concernant des interrogations sur une majoration du taux d'ictère nécessitant un traitement par photothérapie [19, 20], nos données ne mettent pas en évidence de majoration de ce taux (nombre de jours sous photothérapie significativement plus faible dans le groupe « lipides J0 »). La méta analyse

réalisée par Vlaardingerbroek en 2012 [15] avait d'ailleurs montré que l'introduction précoce des lipides n'avait pas d'effet sur le taux d'ictère nécessitant un traitement par photothérapie.

La tolérance glycémique serait même améliorée, avec moins de glycémies élevées et une moindre nécessité de recourir à un traitement par insuline dans notre population (bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative) ; ce résultat diffère de celui d'une étude récente où il y avait eu un plus grand recours à l'insuline concernant le groupe avec lipides introduits dès J0 [21]. Le bénéfice de l'optimisation des apports en protéines sur la tolérance glycémique a été mis en évidence [22] confirmant le rôle de certains acides aminés sur l'insulino résistance [23, 24]. Il est possible qu'un effet synergique supplémentaire existe avec l'apport lipidique.

Notre étude présente plusieurs limites du fait de ses effectifs réduits et du caractère rétrospectif pour la moitié des données recueillies. Ceci a également induit un biais non prévisible lié aux apports protéiques différents. Par ailleurs, il aurait été intéressant d'évaluer la croissance staturale et du PC. En effet, Fischer et al retrouvent une corrélation inverse entre la date d'introduction des lipides et le PC à J28 [16]. Une autre étude s'intéressant à la croissance chez le grand prématuré avec une nutrition parentérale optimisée [25] avait également montré un bénéfice sur la croissance staturale, mais pas sur la croissance pondérale, avec là également de faibles effectifs. D'autres études sont donc à mener avec des effectifs plus importants afin de confirmer un effet sur la croissance pondérale.

5. CONCLUSION

Notre étude contribue à montrer l'intérêt de l'introduction précoce de lipides, en accord avec des données récentes. L'apport précoce de lipides chez le grand prématuré contribue donc à réduire la perte pondérale initiale et permet d'obtenir une meilleure croissance. Cette introduction précoce est bien tolérée sur le plan clinique et biologique. Des études randomisées avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour préciser ce bénéfice en termes de croissance cérébrale, devenir

neurologique. Ces données pourraient contribuer à élaborer de nouvelles recommandations nutritionnelles pour la prise en charge initiale des grands prématurés.

THESE SOUTENUE PAR : Laureline BARRIELLE

TITRE : Intérêt de l'introduction précoce des lipides chez le grand prématuré

CONCLUSION

Du fait de leur apport énergétique et en acides gras essentiels, les lipides sont essentiels dans la nutrition du grand prématuré. Cependant, leur introduction était souvent retardée du fait d'inquiétudes par rapport à leur tolérance. Cette étude vise à montrer les bénéfices d'une introduction précoce des lipides sur la croissance du grand prématuré et à évaluer sa tolérance.

Méthodes : Cent trente-deux enfants ≤ 32 SA ont été inclus dans cette étude avant-après. Les lipides ont été introduits de façon précoce (avant 24 heures de vie, $n=59$) ou tardive (au troisième jour de vie, $n=73$). Les apports nutritionnels et la croissance pondérale ont été recueillis au cours du séjour. La tolérance était évaluée sur le plan clinique, biologique et sur la tolérance glycémique.

Résultats : La perte de poids maximale était moindre dans le groupe des lipides précoces (7,4 versus 9,3%, $p = 0,008$), ainsi que le délai de reprise du poids de naissance (8,0 versus 9,6, $p = 0,005$). Le poids à la sortie était également plus important dans ce groupe ($p=0.026$). Il n'y avait pas de critères de mauvaise tolérance clinique ou biologique (cholestérolémie, triglycéridémie). Le nombre de glycémies capillaires > 10 mmol/l était significativement plus faible dans le groupe des lipides précoces (1,3 versus 3,6, $p=0,025$). Le taux de complications associés à la prématurité était identique dans les 2 groupes.

Conclusion : L'apport précoce de lipides chez le grand prématuré permet donc une plus faible perte de poids initiale et une meilleure croissance. Cette introduction précoce est bien tolérée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 13/10/2014

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR

DE KUN

BIBLIOGRAPHIE

1. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Fetal, Neonatal* 2004;89:F428-30
2. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90
3. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61
4. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet* 2001;357:413-9
5. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-97
6. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal population-based study. *Pediatr Res* 2006;60(6):751-8
7. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int* 2009;76:445-52
8. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol* 2013;28(9):1791-6
9. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85:614S-20S
10. Isaacs EB, Morlay R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr* 2009;155(2):229-34
11. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63:308-14

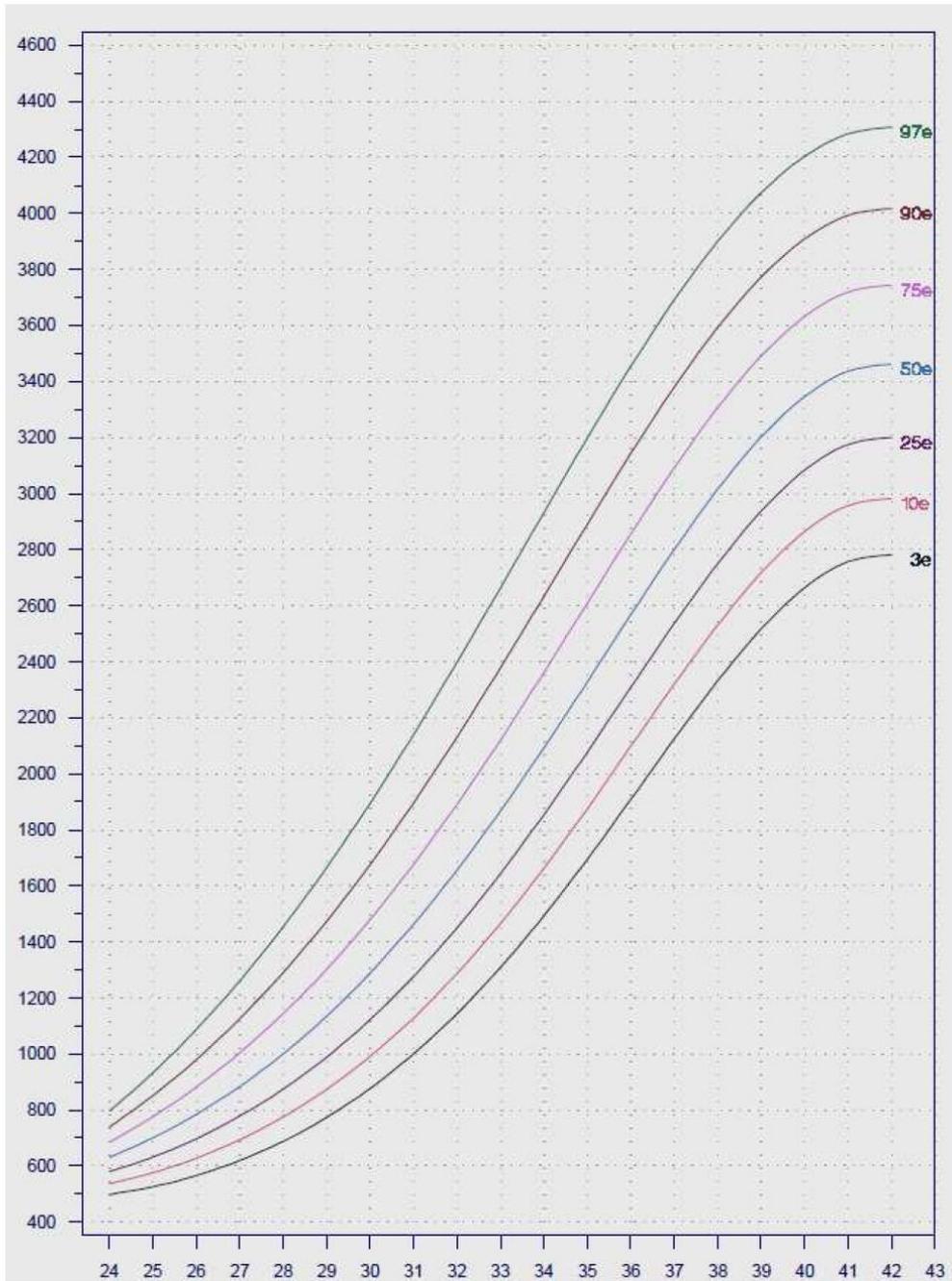
12. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;28;317(7171):1481-7
13. Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largi RH. Postnatal growth in LBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70
14. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD005256
15. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants – early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):255-68
16. Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early Parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr* 2014;33(3):502-8
17. Koletzko B, Goulet O, Hunt J 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). *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(suppl 2):S1-87
18. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open* 2013;18,3(9):e003478
19. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr* 1991;119(4):615-23
20. Gunn T, Reaman G, Outerbridge EW, Colle E. Peripheral total parenteral nutrition for premature infants with the respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr*. 1978;92(4):608-13

21. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al. Safety and efficacy of parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013;163(3):638-44
22. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2013;163(5):1278-82
23. Smith WJ, Underwood LE, Lynette K, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:3982-8
24. Kalhan SC, Iben S. Protein metabolism in the extremely lowbirth weight infant. *Clin Perinatol* 2000;27:23-56
25. Loÿs CM, Maucort-Boulch, Guy B, Putet, Picaud JC, Haÿs S. Extremely low birth weight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Pediatr* 2013;102(3):242-8

ANNEXES

Annexe 1 : courbe de poids fonction de l'âge gestationnel chez la fille (AUDIPOG)

Courbes de croissance prématurés Fille ♀



www.audipog.net



Annexe 2 : courbe de poids fonction de l'âge gestationnel chez le garçon (AUDIPOG)

