



HAL
open science

Le retard de croissance extra-utérin du grand prématuré: impact d'un changement de pratiques de nutrition entérale

Léonor Nieddu

► **To cite this version:**

Léonor Nieddu. Le retard de croissance extra-utérin du grand prématuré: impact d'un changement de pratiques de nutrition entérale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01511861

HAL Id: dumas-01511861

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511861>

Submitted on 21 Apr 2017

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.

LE RETARD DE CROISSANCE EXTRA- UTERIN DU GRAND PREMATURE : IMPACT D'UN CHANGEMENT DE PRATIQUES DE NUTRITION ENTERALE

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud des
Antilles et de la Guyane
et examinée par les enseignants de la dite Faculté

Le mardi 25 octobre 2016

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

NIEDDU Léonor

Examineurs de la thèse :

Mr CESAIRE Raymond	Professeur et Doyen de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud
Mr CAMBONIE Gilles	Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université Montpellier I
Mr CABIE André	Professeur à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud

Directeur de thèse : Mr Emmanuel JOLIVET Docteur en Médecine

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS

A l'aboutissement de mon internat, plus qu'une fin en soi, j'envisageais la thèse de doctorat en médecine comme une reconnaissance du travail accompli et des compétences acquises, et surtout comme un passage vers une nouvelle étape de mon parcours professionnel, une « première pierre » en quelque sorte.

J'ai donc naturellement choisi un sujet propre à la Réanimation Néonatale, spécialité à laquelle je me destine depuis le début de mes études de médecine.

Par ailleurs, j'ai tenu à produire un travail qui puisse constituer une avancée - sinon induire une réflexion - dans notre pratique quotidienne, avec un impact direct à l'échelle locale.

Je pense avoir rempli mes objectifs avec cette thèse, dont j'espère la lecture agréable.

Mes remerciements vont :

- Au Docteur Emmanuel JOLIVET, mon directeur de thèse, pour son idée originale, sa disponibilité et ses nombreuses et utiles relectures ;
- A mon jury :
 - le Professeur Gilles CAMBONIE, pour avoir accepté avec enthousiasme ce rôle en souvenir de mon passage dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Montpellier et de nos échanges relatifs à nos régions d'exercice ;
 - les Professeurs Raymond CESAIRE et André CABIE, qui ont accepté de juger mon travail malgré un sujet très éloigné de leurs domaines professionnels respectifs ;
- A la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Martinique, et particulièrement à Mme Rishika BANYDEEN, pour son soutien, son accompagnement et ses conseils techniques indispensables tout au long de la réalisation de l'étude ;
- A Mr Jonathan JEAN-ALPHONSE, pour son implication et son efficacité à me procurer les dossiers patients malgré mes sollicitations à une période difficile ;
- A mon conjoint Martin VERDIER, en particulier pour les longues heures passées à exercer avec talent son rôle de père afin que je puisse me consacrer à ce travail.

ABSTRACT

INTRODUCTION : The extrauterine growth restriction (EUGR) in premature infants is associated with poor long-term developmental outcomes. A change in enteral feeding practices occurred in 2013 in our unit. The aim of this study was to compare the growth of premature infants before and after this change. The primary endpoint was the EUGR (weight <10th percentile) at 36 weeks postmenstrual age (PMA).

METHODS : Observational retrospective study, over 2 eighteen-month periods : before July 2013 (group 1) and after December 2013 (group 2). Premature infants <33 weeks PMA and/or with birth weight <1500g were included.

RESULTS : 150 patients were included, 84 in group 1, 66 in group 2. 17 patients (21.8%) in group 1 and 26 patients (40%) in group 2 had EUGR at 36 weeks PMA ($p<0.001$). The weight gain velocity from birth to discharge was better in group 2 ($p=0.021$). Caloric and protein intakes were significantly lower in group 2.

DISCUSSION : The EUGR rate increased after the change in enteral feeding practices, although the weight gain velocity was better. The EUGR rates in this study were lower than the current rates reported in France. Nutritional intakes were decreased and the gap with European guidelines was increasing. These results show that we must review our enteral feeding practices. We have to assess the neurodevelopmental outcome of these premature infants with EUGR.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS.....	2
ABSTRACT	3
INTRODUCTION	6
GENERALITES	6
La nutrition entérale du prématuré	6
La nutrition parentérale du prématuré	8
Les complications digestives de la nutrition entérale chez le prématuré	9
Le retard de croissance extra-utérin.....	11
PRESENTATION DE L'ETUDE	13
MATERIEL ET METHODES.....	14
RESULTATS	19
ANALYSE DESCRIPTIVE.....	19
Patients exclus.....	19
Patients inclus	20
Comparaison des patients inclus et exclus	22
ANALYSE INFERENTIELLE	23
Retard de croissance extra-utérin.....	23
Croissance globale	24
Vitesse de croissance	28
Apports caloriques et protéiques	29
Durée d'alimentation parentérale.....	29
Durée de séjour	30
Analyse univariée.....	30
DISCUSSION	32
Retard de croissance extra-utérin	32
Analyse de la croissance.....	33
Apports caloriques et protéiques.....	35
Durée de nutrition parentérale.....	36
Complications digestives	37
Analyse univariée.....	38
CONCLUSION	41
ANNEXES.....	43
Annexe 1 : Protocole de nutrition entérale du Groupe 1.....	43
Annexe 2 : Protocole de nutrition entérale du Groupe 2.....	44
Annexe 3 : Evolution de la taille selon l'âge gestationnel.....	46

Annexe 4 : Evolution du périmètre crânien selon l'âge gestationnel.....	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	51

INTRODUCTION

GENERALITES

LA NUTRITION ENTERALE DU PREMATURE

Dès le début du XIX^{ème} siècle, la survie de nouveau-nés prématurés (alors définis par un poids de naissance inférieur à 2500g) a conduit les obstétriciens en charge de ces enfants à se pencher sur les modalités de leur alimentation. L'allaitement maternel était alors privilégié, et on conseillait aux mères de prématurés d'allaiter un autre enfant pour entretenir la lactation. Le « gavage » (administration de liquide au moyen d'une sonde souple directement dans la cavité gastrique) a été inventé à la fin du XIX^{ème} siècle (1).

Au début du XX^{ème} siècle, le lait maternel était l'alimentation préférentielle du prématuré. Les préparations artificielles n'étaient qu'un substitut utilisé en dernier recours, et composées de mélanges de babeurre, de lait écrémé et de sucre. Les besoins énergétiques du prématuré commençaient à être étudiés et ont été évalués en 1920 entre 95 et 160 kcal/kg/jour ; cependant, les prématurés recevaient entre 150 et 200 kcal/kg/jour selon l'hypothèse qu'un gain pondéral rapide leur était bénéfique (2).

Dans les années 1940 sont apparues les premières préparations artificielles pour prématurés à base de lait de vache, plus riches en protéines, calcium et phosphore que le lait maternel. Leur utilisation s'est rapidement généralisée lorsque la recherche clinique a montré que les prématurés nourris avec ces préparations présentaient une meilleure

croissance pondérale (3,4). Les préparations artificielles pour prématurés ont alors été de plus en plus enrichies en calories, protéines, calcium et phosphore. Dans les années 1970-1980, plusieurs données ont induit des modifications de pratiques :

- des études ont montré qu'une partie du gain pondéral ainsi obtenu résultait d'une rétention hydrique liée à l'hyperosmolarité de ces préparations (5) ;
- le rôle prépondérant de la qualité des protéines et non de leur quantité a été mis en avant (6) ;
- une épidémie de lactobézoards est survenue chez des prématurés nourris avec des préparations artificielles hypercaloriques.

On a alors observé une résurgence de l'utilisation du lait maternel, et les premiers produits destinés à enrichir le lait maternel sont apparus (2,7).

Depuis 30 ans, une meilleure connaissance des besoins nutritionnels du prématuré a permis l'établissement de recommandations de différentes sociétés savantes, dont les praticiens en néonatalogie se servent dans leur pratique quotidienne. Elles concernent les apports cibles des prématurés, à atteindre après une phase d'augmentation progressive. Les plus récentes et sur lesquelles s'appuient actuellement les équipes françaises sont celles de l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition parues en 2010 (8), dont les principales recommandations sont les suivantes :

- utilisation préférentielle de **lait maternel enrichi** ; si impossibilité d'accès au lait maternel, utilisation de préparations artificielles pour prématurés ;
- volume : 150 à 180 ml/kg/jour ;

- **énergie** : 110 à 135 kcal/kg/jour avec un rapport protéines/énergie > 3-3,6 g/100 kcal ; les prématurés avec retard de croissance intra-utérin nécessitent plus d'apports caloriques que les prématurés eutrophes ;
- **protéines** : 4 à 4,5 g/kg/jour pour les prématurés de poids inférieur à 1000g, 3,5 à 4 g/kg/jour pour les prématurés de poids entre 1000 et 1800g ;
- lipides : 4,8 à 6,6 g/kg/jour, avec 40% de triglycérides à chaîne moyenne ; recommandations spécifiques concernant les acides gras essentiels non détaillées ici, auxquelles se réfèrent notamment les fabricants de préparations artificielles pour prématurés ;
- glucides : 10,5 à 12 g/100 kcal ;
- calcium : 120 à 140 mg/kg/jour ;
- phosphore : 65 à 90 mg/kg/jour avec ratio calcium/phosphore = 1,5 à 2 ;
- vitamine D : 800 à 1000 UI/jour ;
- fer : 2 à 3 mg/kg/jour en débutant entre 2 et 6 semaines de vie.

Ces recommandations découlent de l'observation des prématurés de poids de naissance compris entre 1000 et 1800g et à croissance stable ; les besoins des prématurés de poids de naissance inférieur à 1000g sont extrapolés à partir de ces données.

LA NUTRITION PARENTERALE DU PREMATURE

La nutrition parentérale précoce chez le prématuré de faible poids de naissance permet de rejoindre rapidement les apports nutritionnels cibles, indépendamment de sa

tolérance digestive. Elle doit être administrée par voie veineuse centrale du fait de son hyperosmolarité.

Cependant, elle expose à des complications, dont les plus notables (car source d'une morbi-mortalité importante) chez le prématuré sont :

- le sepsis par infection nosocomiale, à porte d'entrée cutanée via le cathéter ou par contamination du produit perfusé (9), cause majeure de décès chez le prématuré ;
- en cas de nutrition parentérale prolongée, les conséquences sur le fonctionnement hépatique, notamment la cholestase, difficile à traiter et qui peut évoluer vers la cirrhose (10).

Dans ce contexte, rejoindre rapidement une nutrition entérale satisfaisant complètement les besoins du nouveau-né prématuré est l'un des challenges des premiers jours de vie, avec comme objectif l'arrêt le plus précoce possible de la nutrition parentérale, permettant le retrait du cathéter central.

LES COMPLICATIONS DIGESTIVES DE LA NUTRITION ENTERALE CHEZ LE PREMATURE

La nutrition entérale chez le prématuré comporte ses propres risques, liés à l'immaturation du système digestif du prématuré et parfois aux propriétés des produits utilisés :

- **l'intolérance digestive** correspond aux manifestations de l'immaturation digestive du prématuré sans critère pathologique franc : distension abdominale avec

examen abdominal normal, retard de vidange gastrique, reflux gastro-œsophagien, transit irrégulier ;

- **l'entérocolite ulcéro-nécrosante** est une complication grave qui concerne environ 7% des prématurés de poids de naissance inférieur à 1500g et est associée à un taux de mortalité de 15 à 30%. Sa physiopathologie est mal comprise mais elle est associée à la nutrition entérale et le risque est majoré en cas d'alimentation artificielle. D'autre part, les prématurés de poids de naissance inférieur à 1500g qui survivent à une entérocolite ulcéro-nécrosante sont plus à risque de retard de croissance extra-utérin et de handicap neuro-développemental, neurosensoriel et fonctionnel (11). Bell et al. ont défini en 1978 les critères diagnostiques en trois stades : maladie suspectée, confirmée, avancée (12). Ces critères ont été revus par Walsh et al. en 1986 et on utilise aujourd'hui les stades de Bell modifiés pour le diagnostic d'entérocolite ulcéro-nécrosante (13) :

Stade	Symptômes généraux	Symptômes abdominaux	Signes radiologiques
I Suspectée			
A	Instabilité thermique, apnées, bradycardies.	Résidus gastriques avant alimentation abondants, légère distension abdominale, sang occulte dans les selles.	Aucun ou léger iléus.
B	Idem IA.	Idem IA + sang visible dans les selles.	Idem IA.
II Confirmée			
A : Légère	Idem IA.	Idem I + absence de bruits hydro-aériques + sensibilité à la palpation abdominale.	Iléus, pneumatose intestinale.
B : Modérée	Idem I + acidose métabolique légère + thrombopénie légère.	Idem I + absence de bruits hydro-aériques + douleur à la palpation abdominale + cellulite abdominale + masse du quadrant inférieur droit.	Idem IIA + aéroportie +/- ascite.
III Avancée			
A : Sévère, intestin intact	Idem IIB + hypotension, bradycardie, acidose mixte, coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie.	Idem I et II + signes de péritonite généralisée + douleur et distension abdominale marquées.	Idem IIB + ascite confirmée.
B : Sévère, intestin perforé	Idem IIIA.	Idem IIIA.	Idem IIB + pneumopéritoine.

- **le lactobézoard** est un corps étranger le plus souvent intra-gastrique, formé de l'agrégation de protéines de lait et de protéines du mucus digestif favorisée par l'immaturité de la motilité gastrique, qui peut conduire à un tableau d'occlusion digestive haute avec perforation. Les facteurs de risque identifiés sont la composition de l'alimentation (trop concentrée, hypercalorique (>80 kcal/100 mL), à haute concentration protéique, avec prédominance de caséine (>60%), contenant des triglycérides à chaîne moyenne), la nutrition entérale continue, un âge inférieur à 14 jours à l'initiation d'une formule hypercalorique, l'utilisation de médicaments inhibant la sécrétion gastrique et la motilité gastrique, la déshydratation associée. Il s'agit d'une complication rare : en 2012, une revue de la littérature recensait 96 cas publiés entre 1959 et 2010 (14).

LE RETARD DE CROISSANCE EXTRA-UTERIN

Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) correspond à un **poids considéré trop faible à l'issue de la prise en charge en réanimation néonatale.**

Cette définition sous-entend que les praticiens visent un objectif de poids et pour cela se réfèrent à une courbe de croissance, qui varie selon les équipes. Cette courbe de croissance peut être construite sur des données échographiques obstétricales (notamment les courbes AUDIPOG couramment utilisées en France (15)) ou néonatales (16,17). Le RCEU peut, selon la référence utilisée, être défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile ou à -2 Z-score ; or le 10^{ème} percentile correspond à un Z-score de -1,28.

La croissance optimale du prématuré est considérée être celle du fœtus sain de même âge gestationnel ; cependant, certains auteurs ont montré que même en respectant les recommandations concernant les besoins nutritionnels du prématuré, cette croissance optimale n'est pas toujours atteinte (18). Cela suggère l'intervention d'autres facteurs que les apports nutritionnels dans la genèse du RCEU. Enfin, l'âge auquel est mesurée la croissance post-natale peut être le jour de la sortie d'hospitalisation, le terme prévu de la grossesse, ou encore un âge gestationnel choisi par l'évaluateur.

Ces données expliquent en partie la grande variabilité des taux de RCEU relevés dans les différentes unités de réanimation néonatale à travers le monde : ainsi on retrouve des taux de 28% chez les prématurés de tous poids de naissance (19) jusqu'à 89% chez les prématurés de poids de naissance inférieur à 1000g (20). En France, la croissance post-natale de la cohorte EPIPAGE 2 (7804 prématurés nés en 2011) a été analysée en terme de perte ou gain de déviation standard à 6 mois ; le taux de RCEU proprement dit de cette cohorte n'est pas connu (21).

Le RCEU est l'une des préoccupations majeures des néonatalogues modernes du fait de ses conséquences à long terme notamment sur le développement psychomoteur. Il est associé à un **taux d'infirmité motrice cérébrale plus important** (21) et à de **moindres performances neuro-cognitives dans l'enfance et à l'âge adulte**. L'association du RCEU avec d'autres variables, notamment l'obésité, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie, reste controversée (22).

PRESENTATION DE L'ETUDE

Entre août et octobre 2013, 7 cas de lactobézoards ont été diagnostiqués sur une période de 37 jours dans le service de Réanimation Néonatale de Fort de France. 4 cas ont dû bénéficier d'une prise en charge chirurgicale et un enfant est décédé des suites de cette complication. Les facteurs particuliers à l'origine de cette épidémie n'ont pas pu être précisément mis en évidence, mais une analyse des cas a permis de retrouver des facteurs de risque cités dans la littérature (14) : apports caloriques élevés, supplémentation lipidique par triglycérides à chaîne moyenne, utilisation de préparations artificielles pour prématurés. Cette épidémie a conduit à des modifications radicales des pratiques de nutrition entérale, dont les principales ont été **l'arrêt de l'enrichissement des préparations artificielles pour prématurés** en pratique courante, **l'arrêt de l'utilisation du Liprocil®** (formule lipidique contenant des triglycérides à chaîne moyenne), et la mise en place d'une filière d'approvisionnement et de gestion de **lait maternel lyophilisé** (la Martinique ne disposant pas de lactarium local). Ces changements ont été entérinés par la rédaction d'un nouveau protocole de service.

Suite à ces évènements, aucun nouveau cas de lactobézoard n'est survenu, mais l'équipe médicale a éprouvé plus de difficultés à atteindre les objectifs de prise pondérale chez les grands prématurés. Il existait une incertitude quant aux conséquences de la modification du protocole de nutrition entérale sur la croissance des grands prématurés.

L'objectif de cette étude était donc d'analyser la croissance des grands prématurés dans le service de Réanimation Néonatale de Fort de France, avant et après changement de protocole de nutrition entérale.

MATERIEL ET METHODES

Les nouveau-nés prématurés inclus dans cette étude étaient ceux chez qui les objectifs de prise pondérale étaient les plus difficiles à atteindre, c'est-à-dire :

- les prématurés d'âge gestationnel strictement inférieur à 33 semaines d'aménorrhée (SA) à la naissance ;
- et/ou de poids de naissance strictement inférieur à 1500g, ceci incluant des prématurés d'âge gestationnel de naissance supérieur à 33 SA mais hypotrophes.

Deux périodes ont été identifiées comme représentatives de l'application des deux protocoles de nutrition entérale : avant juillet 2013 et après décembre 2013. En effet, la période intermédiaire – avec l'apparition de l'épidémie de lactobézoards puis la mise en place et l'application du nouveau protocole – présentait une variabilité importante des pratiques. Les deux protocoles sont joints en Annexe 1 et Annexe 2.

Une durée d'inclusion de 18 mois pour chaque groupe était nécessaire à l'obtention d'un échantillon de patients significatif, du fait de la taille limitée de notre unité.

Les groupes ont été définis comme suit :

- groupe 1 : nés entre le 01/01/2012 et le 30/06/2013 inclus ;
- groupe 2 : nés entre le 01/01/2014 et le 30/06/2015 inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- présence d'une malformation congénitale sévère (cette condition rendant difficile l'évaluation de la nutrition entérale des premières semaines de vie, soit par la

- symptomatologie clinique qu'elle engendre, soit par la nécessité d'intervention chirurgicale avec retard d'introduction de la nutrition entérale) ;
- nutrition entérale non débutée au 5^{ème} jour de vie (traduisant une condition clinique sévère qui pourrait influencer directement sur la croissance) ;
 - décès avant le 28^{ème} jour de vie (nous avons jugé non pertinent d'étudier la croissance sur une période inférieure à 28 jours de vie).

Il s'agissait d'une étude analytique observationnelle rétrospective, avec comparaison avant/après dans deux échantillons représentatifs de la même population.

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la croissance, avant et après changement de protocole de nutrition entérale. **Le critère de jugement principal était le retard de croissance extra-utérin, défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile à 36 SA.** La courbe de référence utilisée était la « Fenton Growth Chart » ; il s'agit d'une méta-analyse regroupant les données néonatales de poids, taille et périmètre crânien de 3 986 456 prématurés nés entre 1987 et 2012 dans 6 pays développés (Allemagne, Etats-Unis, Italie, Australie, Ecosse, Canada). Les données sont personnalisées selon le sexe et l'âge gestationnel au jour près. Dans cette courbe de référence, la limite inférieure du 10^{ème} percentile de poids à 36 SA correspond à 2058g pour les filles et 2164g pour les garçons (16).

Les objectifs secondaires étaient :

- comparaison des apports caloriques et protéiques, de la naissance à la sortie de l'unité de soins intensifs et au moins pendant les 28 premiers jours de vie ;
- comparaison de la vitesse de croissance, de la naissance à la sortie d'hospitalisation ;

- comparaison de la durée de nutrition parentérale ;
- comparaison des taux de complications digestives ;
- évaluation du devenir global en lien avec le RCEU.

Les données ont été obtenues rétrospectivement par étude des dossiers médicaux et consignées dans un tableur Excel®.

Les paramètres recueillis pour la comparaison des groupes correspondaient aux données anténatales et néonatales influant sur le devenir du prématuré en terme de morbi-mortalité et de croissance :

- administration d'une cure de corticothérapie anténatale complète (2 doses à 24h d'intervalle) : cette cure communément dénommée « maturation pulmonaire » diminue l'incidence du syndrome de détresse respiratoire du prématuré (23) et les taux d'hémorragie intra-ventriculaire cérébrale, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et de mortalité (24) ;
- poids et taille maternels antérieurs à la grossesse : l'obésité maternelle est associée à une augmentation du risque de prématurité (25) et de mortalité périnatale (26) ; d'autre part, un indice de masse corporelle (poids en kilogrammes / taille en mètre au carré) élevé avant la grossesse (surpoids > 25 kg/m² ou obésité > 30 kg/m²) augmente le risque de poids élevé pour l'âge gestationnel chez le fœtus (27) ;
- présence d'un retard de croissance intra-utérin (poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon la Fenton Growth Chart) ;
- sexe ;
- âge gestationnel de naissance ;

- poids, taille et périmètre crânien de naissance ;
- score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes : score d'évaluation de l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine, coté à 1, 3, 5 et 10 minutes pour tous les nouveau-nés, score optimal à 10 (28).

Les paramètres recueillis pour l'analyse étaient :

- décès ;
- âge au décès en jours ;
- cumul calorique et protéique au 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie, et jusqu'à la sortie de soins intensifs néonataux, par relevé des valeurs reportées dans le tableau récapitulatif de la prescription médicale quotidienne ;
- poids, taille et périmètre crânien 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie, et à 36 SA – la taille et le périmètre crânien étant mesurés à fréquence hebdomadaire dans le service au terme rond, les paramètres relevés pour le 15^{ème} et le 28^{ème} jour de vie étaient la mesure la plus proche si elle était éloignée de 2 jours ou moins, ou la moyenne des 2 mesures les plus proches si elles étaient éloignées de plus de 2 jours ;
- poids à la sortie d'hospitalisation ;
- nombre de jours d'hospitalisation ;
- nombre de jours de nutrition parentérale, défini par le nombre de jours avant d'obtenir une nutrition entérale complète ;
- entéropathie selon les stades de Bell modifiés (13) ;

- nombre d'infections nosocomiales bactériennes ou fongiques ayant nécessité un traitement antibiotique ou antifongique par voie générale pendant plus de 5 jours ;
- nombre de transfusions de concentrés de globules rouges ;
- dysplasie broncho-pulmonaire définie par la nécessité d'un support ventilatoire quel qu'il soit à 36 SA.

Le projet d'étude a été accepté par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel EpiInfo version 7.0.

Les tests paramétriques utilisés étaient T-test ou Anova pour les valeurs quantitatives, χ^2 pour les valeurs qualitatives. Les tests non paramétriques utilisés étaient Mann-Whitney/Wilcoxon pour les valeurs quantitatives, Fisher pour les valeurs qualitatives.

RESULTATS

ANALYSE DESCRIPTIVE

150 patients ont été inclus : 84 dans le groupe 1 et 66 dans le groupe 2 (Figure 1).

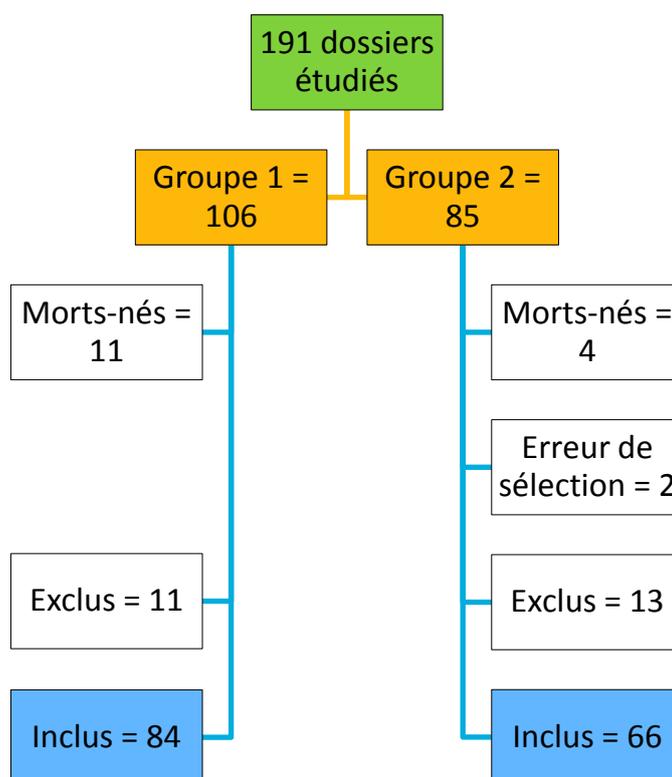


FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX

PATIENTS EXCLUS

Les 11 patients exclus du groupe 1 étaient décédés avant 28 jours de vie. Parmi les 13 patients exclus du groupe 2, 11 étaient décédés avant 28 jours de vie et 2 étaient

porteurs d'une malformation congénitale : une omphalocèle et une atrésie duodénale avec retour veineux pulmonaire anormal total bloqué.

Les causes de décès des patients exclus étaient variées :

- 5 défaillances cardio-respiratoires en contexte de canal artériel persistant avec hypertension artérielle pulmonaire dont un décès en post-opératoire de cure de canal artériel persistant ;
- 5 hypoxémies réfractaires sur hémorragie intra-alvéolaire dont deux en présence d'un canal artériel persistant ;
- 4 chocs septiques dont un sur infection materno-foétale et trois sur infection secondaire ;
- 3 coagulopathies aiguës dont deux en contexte d'anoxo-ischémie périnatale ;
- 2 hémorragies cérébrales (hémorragies intra-ventriculaires de grade IV) ;
- 2 entérocolites ulcéro-nécrosantes ;
- un arrêt cardio-respiratoire inexplicé avec suspicion d'infection fongique.

PATIENTS INCLUS

La comparaison des patients inclus dans les 2 groupes ne retrouvait pas de différence significative (Tableau 1).

L'âge gestationnel moyen tous patients inclus confondus était de 28.9 SA \pm 2 à l'entrée et 38.5 SA \pm 3.7 à la sortie.

	Groupe 1 (n=84)		Groupe 2 (n=66)		p-value
Obésité maternelle *	20	25.6%	10	15.9%	0.158
Corticothérapie anténatale †	57	70%	50	76.9%	0.373
Sexe masculin	42	50%	34	51.5%	0.853
Age gestationnel moyen de naissance (SA) ‡	28.8	± 1.95	29	± 2	0.626
Poids de naissance moyen (grammes)	1144	± 209	1079	± 227	0.070
Enfant issu de grossesse multiple	14	16.7%	17	25.8%	0.172
Retard de croissance intra-utérin §	7	8.3%	8	12.1%	0.423
Score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie 	21	25%	14	22.6%	0.735
Dysplasie broncho-pulmonaire ¶	21	27.6%	22	34.4%	0.388
Entéropathie **	31	36.9%	20	30.3%	0.396
- Stade <II	20	23.8%	15	22.7%	0.430
- Stade ≥ II	11	13.1%	5	7.6%	0.430
Nombre de transfusions de CGR par enfant ††	1.05	± 0.02	0.70	± 0.02	0.410
Nombre d'infections secondaires par enfant ‡‡	1.52	± 0.02	0.95	± 0.02	0.057

TABLEAU 1 : COMPARAISON DES GROUPES

Pourcentages exprimés par rapport aux données disponibles.

* Indice de masse corporelle (poids en kilogrammes / taille en mètre au carré) maternel supérieur à 30 ; 6 données manquantes pour le groupe 1, 3 données manquantes pour le groupe 2 - † Cure complète : 2 doses à 24 heures d'intervalle ; 3 données manquantes pour le groupe 1, 1 donnée manquante pour le groupe 2 - ‡ SA : semaines d'aménorrhée - § Poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon la Fenton Growth Chart (16) - || Score d'Apgar : score d'évaluation de l'adaptation à la vie extra-utérine (28) ; 4 données manquantes pour le groupe 2 - ¶ Dysplasie broncho-pulmonaire définie par la nécessité d'un support ventilatoire à 36 SA ; 2 données manquantes pour le groupe 2 - ** Selon les stades de Bell modifiés (13) - †† CGR : concentré de globules rouges - ‡‡ Infections survenant après 48 heures de vie, bactériennes ou fongiques, ayant nécessité un traitement par voie générale de plus de 5 jours.

Un seul patient, inclus dans le groupe 1, présentait un âge gestationnel de naissance supérieur à 33 SA ; ce patient était né à 33 SA + 2 jours avec un poids de naissance de 1400g (5^{ème} percentile).

7 patients inclus dans le groupe 1 et un patient inclus dans le groupe 2 sont décédés pendant l'hospitalisation néonatale après le 28^{ème} jour de vie. Ces décès sont survenus entre le 33^{ème} et le 221^{ème} jour de vie.

Les causes de ces décès étaient :

- 3 insuffisances respiratoires décompensées sur dysplasie broncho-pulmonaire dont une avec hypertension artérielle pulmonaire, une associée à une trachéomalacie sévère, et une associée à un canal artériel persistant ;
- 2 entérocolites ulcéro-nécrosantes fulminantes ;
- 2 décès en en post-opératoire de cure de canal artériel persistant : l'un par insuffisance rénale terminale et l'autre par défaillance cardio-respiratoire ;
- une défaillance multiviscérale sur syndrome œdémato-ascitique sévère inexpliqué avec hypertension artérielle pulmonaire et cholestase.

Le taux de mortalité n'était pas différent entre les 2 groupes, concernant tous les décès (avant 28 jours de vie (patients exclus) et après 28 jours de vie) : 18 décès sur 95 patients dans le groupe 1 (18.9%), 12 décès sur 79 patients dans le groupe 2 (15.2%), $p=0.513$.

COMPARAISON DES PATIENTS INCLUS ET EXCLUS

Les patients exclus avaient un âge gestationnel et un poids de naissance significativement inférieurs. Il y avait une plus grande prévalence d'obésité maternelle parmi les patients exclus. Les patients exclus étaient moins nombreux à avoir bénéficié d'une cure complète de corticothérapie anténatale (Tableau 2).

	Inclus (n=150)		Exclus (n=24)		p-value
Obésité maternelle *	30	21%	9	41%	0.044
Corticothérapie anténatale †	107	73%	12	50%	0.021
Sexe masculin	76	51%	12	50%	0.951
Age gestationnel moyen de naissance (SA) ‡	28.9	± 1.97	28	± 2.51	0.048
Poids de naissance moyen (grammes)	1115	± 219	884	± 245	<0.001
Retard de croissance intra-utérin §	7	8.3%	8	12.1%	0.423

TABLEAU 2 : COMPARAISON PATIENTS INCLUS ET EXCLUS

Pourcentages exprimés par rapport aux données disponibles.

* Indice de masse corporelle (poids en kilogrammes / taille en mètre au carré) maternel supérieur à 30 ; 9 données manquantes parmi les inclus, 2 données manquantes parmi les exclus - † Cure complète : 2 doses à 24 heures d'intervalle ; 4 données manquantes parmi les inclus - ‡ SA : semaines d'aménorrhée - § Poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon la Fenton Growth Chart (16).

ANALYSE INFERENTIELLE

RETARD DE CROISSANCE EXTRA-UTERIN

Le taux de retard de croissance extra-utérin (poids inférieur au 10^{ème} percentile à 36 semaines d'aménorrhée selon la Fenton Growth Chart) était de 21.8% dans le groupe 1 (17 patients) contre 40% dans le groupe 2 (26 patients); cette différence était significative (p <0.001).

CROISSANCE GLOBALE

L'évolution du poids selon l'âge gestationnel est présentée dans la Figure 2.

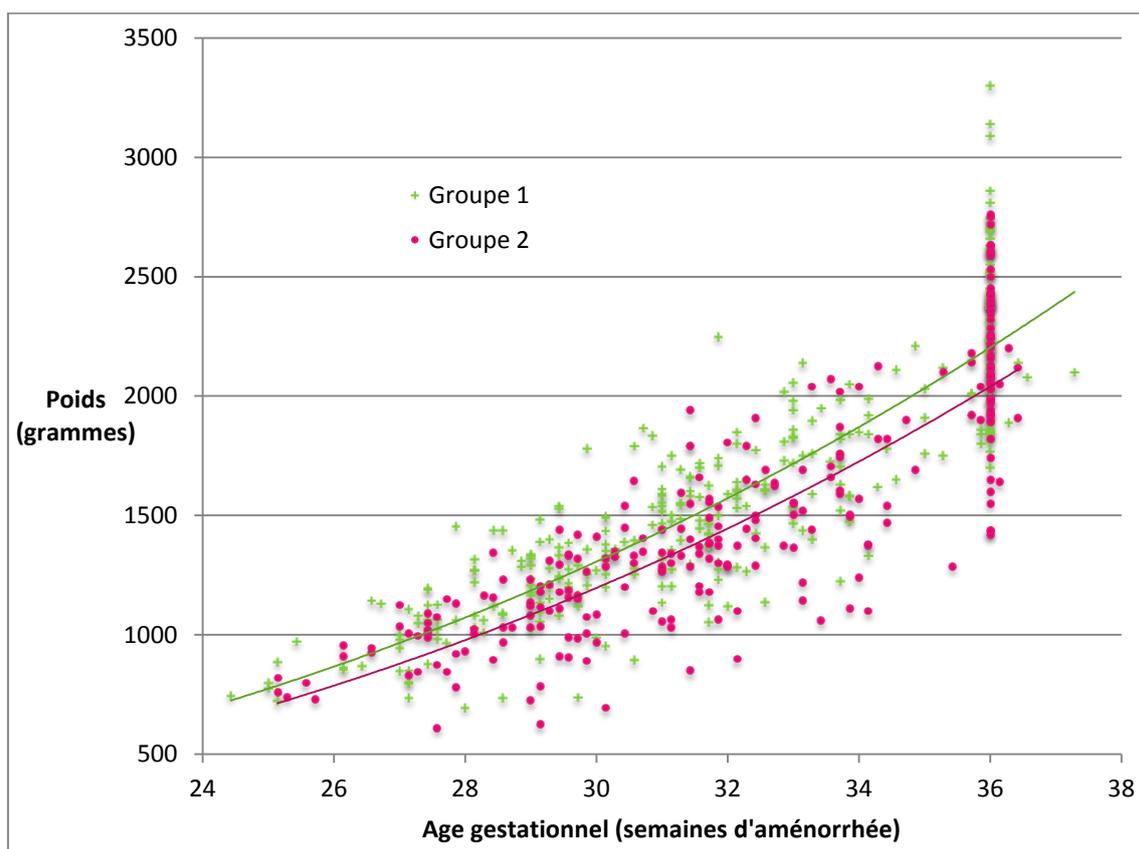


FIGURE 2 : EVOLUTION DU POIDS SELON L'AGE GESTATIONNEL

Les poids des patients relevés à la naissance, au 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie et à 36 semaines d'aménorrhée ont été placés sur la courbe en fonction de leur âge gestationnel (et non de leur âge chronologique) afin d'obtenir ces courbes de croissance.

L'évolution de la taille et du périmètre crânien selon l'âge gestationnel se trouvent en

Annexe 3 et Annexe 4.

L'évolution du percentile de poids selon l'âge gestationnel est présentée dans la Figure 3. La courbe de tendance d'évolution du percentile de poids était nettement décroissante avec une pente prononcée, de -4.43 pour le groupe 1 et légèrement moins prononcée, de -3.85 pour le groupe 2.

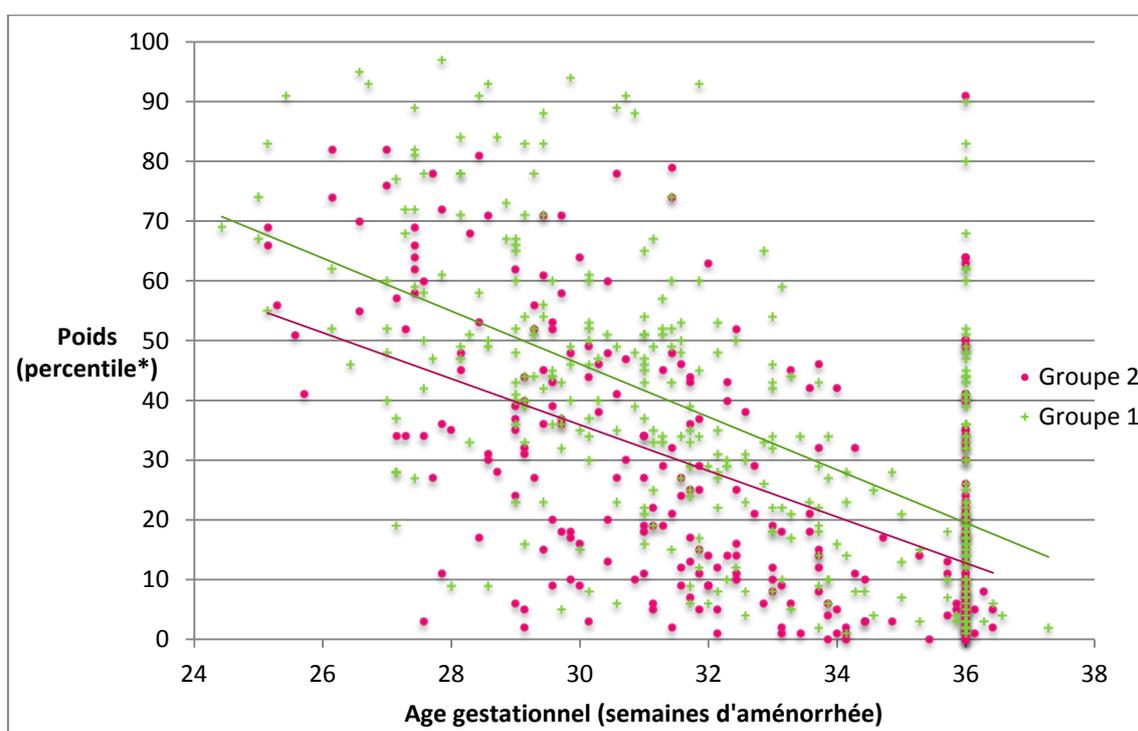


FIGURE 3 : EVOLUTION DU PERCENTILE DE POIDS

* Percentile calculé à partir de la Fenton Growth Chart (16), à la naissance, au 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie, et à 36 semaines d'aménorrhée.

Les Figures 4 et 5 présentent l'évolution des percentiles de taille et de périmètre crânien selon l'âge gestationnel.

La courbe de tendance de l'évolution des percentiles de taille était nettement décroissante avec une pente à -5.44 pour le groupe 1 et -4.27 pour le groupe 2. La courbe de tendance de l'évolution des percentiles de périmètre crânien était décroissante mais avec une pente moindre : -1.69 pour le groupe 1 et -1.80 pour le groupe 2.

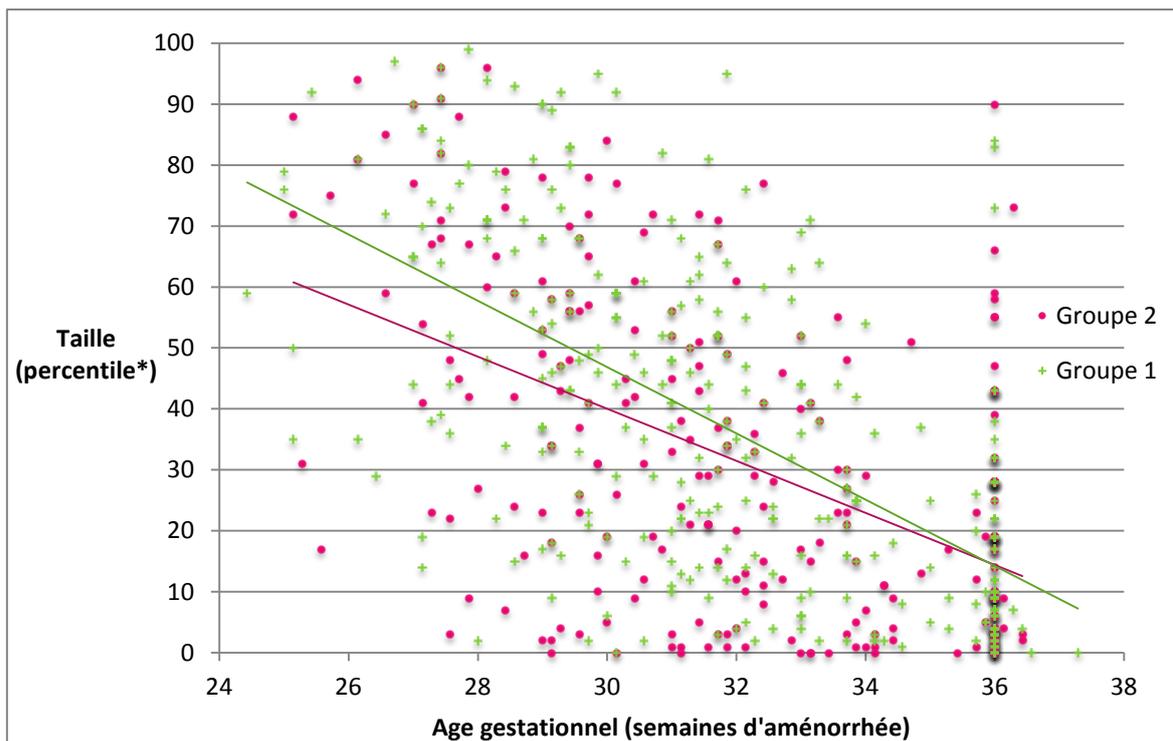


FIGURE 4 : EVOLUTION DU PERCENTILE DE TAILLE

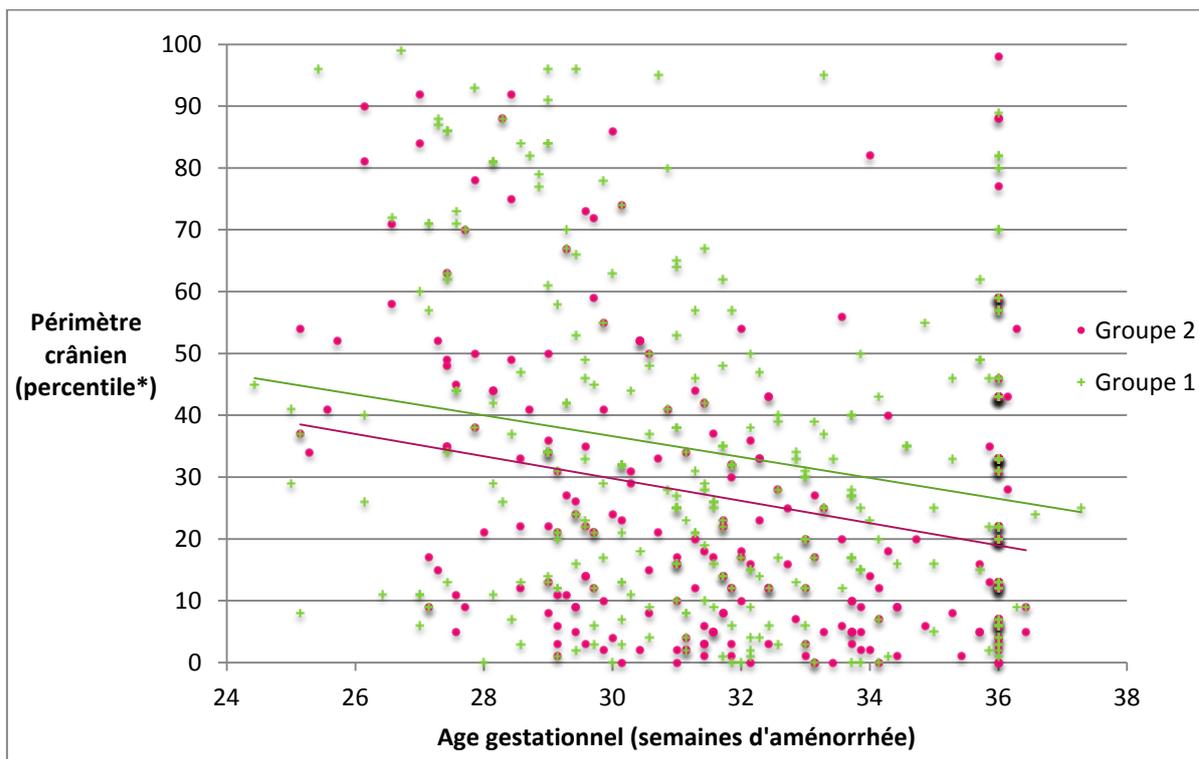


FIGURE 5 : EVOLUTION DU PERCENTILE DE PERIMETRE CRANIEN

* Percentiles calculés à partir de la Fenton Growth Chart (16) à la naissance, au 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie, et à 36 semaines d'aménorrhée.

La comparaison des percentiles de poids, taille et périmètre crânien entre les 2 groupes à la naissance, au 15^{ème} jour de vie, au 28^{ème} jour de vie et à 36 SA est présentée dans le Tableau 3.

Les patients du groupe 1 avaient un percentile de poids significativement inférieur à la naissance, au 15^{ème} jour et au 28^{ème} jour de vie ; il n'y avait pas de différence significative de percentile de poids à 36 SA entre les 2 groupes.

	Groupe 1	Groupe 2	p-value
Percentile de poids :			
- à la naissance	48.0 ± 24.7 ; 49.0	38.6 ± 25.3 ; 36.5	0.023
- au 15 ^{ème} jour de vie	39.8 ± 21.4 ; 41.0	27.1 ± 19.6 ; 24.5	<0.001
- au 28 ^{ème} jour de vie	33.4 ± 23.4 ; 29.5	23.7 ± 19.8 ; 18.0	0.007
- à 36 SA	26.1 ± 20.5 ; 19.0	19.8 ± 19.4 ; 13.0	0.066
Percentile de taille :			
- à la naissance	54.5 ± 26.8 ; 54.0	45.2 ± 30.5 ; 42.0	0.048
- au 15 ^{ème} jour de vie	41.3 ± 24.8 ; 41.0	29.6 ± 22.9 ; 26.5	0.003
- au 28 ^{ème} jour de vie	29.5 ± 22.3 ; 25.0	27.6 ± 22.6 ; 23.0	0.620
- à 36 SA	16.4 ± 17.0 ; 10.0	19.4 ± 19.9 ; 14.0	0.318
Percentile de périmètre crânien :			
- à la naissance	48.6 ± 27.9 ; 46.0	40.3 ± 26.3 ; 35.5	0.063
- au 15 ^{ème} jour de vie	25.9 ± 20.1 ; 21.5	16.4 ± 14.5 ; 12.0	0.001
- au 28 ^{ème} jour de vie	25.1 ± 19.4 ; 23.5	18.7 ± 18.1 ; 12.0	0.038
- à 36 SA	32.9 ± 22.4 ; 33.0	27.7 ± 23.1 ; 22.0	0.170

TABEAU 3 : COMPARAISON DES PERCENTILES DE POIDS, TAILLE ET PERIMETRE CRANIEN

Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne ± écart-type ; médiane. Les percentiles moyens à 36 SA sont calculés sur un total de 78 patients pour le groupe 1 et 65 patients pour le groupe 2 (6 patients dans le groupe 1 et 1 patient dans le groupe 2 étaient décédés avant 36 SA), à partir de la Fenton Growth Chart (16).

La perte de percentile de poids moyenne entre la naissance et 36 SA était de 23.8 percentiles pour le groupe 1 et de 19.1 percentiles pour le groupe 2 (p=0.154). La perte

de percentile de taille moyenne entre la naissance et 36 SA était de 39.3 percentiles pour le groupe 1 et 26 percentiles pour le groupe 2 ($p=0.002$). La perte de percentile de périmètre crânien moyenne entre la naissance et 36 SA était de 18.1 pour le groupe 1 et 13.0 pour le groupe 2 ($p=0.252$).

VITESSE DE CROISSANCE

La vitesse de croissance moyenne brute n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

La vitesse de croissance moyenne corrigée par rapport au poids était significativement supérieure dans le groupe 2.

Les données sont présentées dans le Tableau 4.

	Groupe 1 (n=84)	Groupe 2 (n=66)	p-value
Vitesse de croissance brute (g/jour)	23.4 ± 3.8	24.3 ± 3.6	0.118
Vitesse de croissance corrigée (g/kg/jour)*	12.4 ± 2.5	13.1 ± 1.9	0.021

TABLEAU 4 : VITESSE DE CROISSANCE

Gain pondéral quotidien moyen de la naissance à la sortie d'hospitalisation ou au décès, en moyenne ± écart-type.

* Vitesse de croissance corrigée par rapport au poids moyen ((poids de sortie ou de décès - poids d'entrée)/2).

APPORTS CALORIQUES ET PROTEIQUES

Les cumuls d'apports caloriques et protéiques au 15^{ème} et au 28^{ème} jour de vie ainsi que la moyenne d'apports caloriques et protéiques quotidiens étaient significativement inférieurs dans le groupe 2 (Tableau 5).

	Groupe 1		Groupe 2		p-value
Cumul d'apports caloriques * :					
- au 15 ^{ème} jour	1493	± 46.5	1468	± 67.8	0.016
- au 28 ^{ème} jour	3139	± 140.4	3023	± 174.8	0.020
Cumul d'apports protéiques † :					
- au 15 ^{ème} jour	55	± 2.7	52	± 4.2	<0.001
- au 28 ^{ème} jour	98	± 5.9	92	± 8.6	<0.001
Apports quotidiens moyens ‡ :					
- caloriques (en kcal/kg)	117	± 5.9	113.9	± 6.1	0.001
- protéiques (en g/kg)	3.4	± 0.2	3.2	± 0.3	<0.001

TABLEAU 5 : APPORTS CALORIQUES ET PROTEIQUES

Résultats sous la forme : moyenne ± écart-type.

* en kcal/kg/jour - † en g/kg/jour - ‡ Moyenne de toutes les valeurs recueillies, soit un total cumulé de 4120 jours pour le groupe 1 et 3013 jours pour le groupe 2.

DUREE D'ALIMENTATION PARENTERALE

Le nombre de jours de nutrition parentérale était significativement inférieur dans le groupe 2 (p=0.002) :

- groupe 1 : moyenne 26.4 jours ± 22.3 ; médiane 18 jours ;
- groupe 2 : moyenne 18.5 jours ± 9.3 ; médiane 15 jours.

DUREE DE SEJOUR

La durée de séjour n'était pas différente entre les 2 groupes ($p=0.686$) :

- groupe 1 : moyenne 67.6 jours \pm 33.6 ; médiane 60.5 jours ;
- groupe 2 : moyenne 66.2 jours \pm 25.2 ; médiane 67.5 jours.

ANALYSE UNIVARIEE

Une analyse univariée a été réalisée, comparant les patients atteints de retard de croissance extra-utérin aux autres patients à 36 SA, sur 11 critères anténataux, périnataux et postnataux. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Le RCEU était significativement associé à un plus faible taux de corticothérapie anténatale, à la présence d'un retard de croissance intra-utérin, à un âge gestationnel moyen de naissance plus élevé, à une durée d'hospitalisation moins longue et à une moindre prévalence des infections secondaires.

	Patients avec RCEU* (n=44)		Patients sans RCEU (n=99)		p-value
Obésité maternelle †	9	21.4%	16	17.4%	0.578
Corticothérapie anténatale ‡	38	86.4%	66	68%	0.022
Age gestationnel de naissance :					
- moyen (SA) §	30.4	± 1.95	28.4	± 1.50	<0.001
- < 28 SA (n=46)	5	11.4%	41	41.4%	<0.001
Poids de naissance :					
- moyen (grammes)	1100	± 261	1136	± 194	0.575
- < 1000g (n=39)	16	36.4%	23	23.2%	0.103
- RCIU (n=14)	14	31.8%	0	0%	<0.001
Nombre de jours moyen de nutrition parentérale	20.3	± 12.9	23.9	± 19.9	0.103
Nombre de jours moyen d'hospitalisation	58.1	± 22.5	72.7	± 32.2	0.006
Dysplasie broncho-pulmonaire ¶	13	30.2%	30	30.9%	0.934
Entéropathie **					
- Tous stades (n=46)	13	29.5%	33	33.3%	0.654
- Stade < II (n=33)	8	18.2%	25	25.3%	0.468
- Stade ≥ II (n=13)	5	11.4%	8	8.1%	0.468
Nombre de transfusions de globules rouges par enfant	0.59	± 0.02	0.88	± 0.01	0.319
Nombre d'infections secondaires par enfant ††	0.82	± 0.02	1.36	± 0.02	0.033

TABLEAU 6 : COMPARAISON DES PATIENTS AVEC RCEU OU SANS A 36 SA

143 patients sont analysés dont 78 dans le groupe 1 et 65 dans le groupe 2. 5 patients du groupe 1 et 1 patient du groupe 2 étaient décédés entre le 28^{ème} jour de vie et 36 SA.

Pourcentages exprimés par rapport aux données disponibles.

* RCEU : retard de croissance extra-utérin (poids inférieur au 10^{ème} percentile à 36 semaines d'aménorrhée selon la Fenton Growth Chart (16)) - † Indice de masse corporelle (poids en kilogrammes / taille en mètre au carré) maternel supérieur à 30 ; 2 données manquantes dans le groupe avec RCEU, 7 données manquantes dans le groupe sans RCEU - ‡ Cure complète : 2 doses à 24 heures d'intervalle ; 2 données manquantes dans le groupe sans RCEU - § SA : semaines d'aménorrhée - || Poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon la Fenton Growth Chart - ¶ Dysplasie broncho-pulmonaire définie par la nécessité d'un support ventilatoire à 36 SA ; 1 donnée manquante dans le groupe avec RCEU, 2 données manquantes dans le groupe sans RCEU - ** Selon les stades de Bell modifiés (13) - †† Infections survenant après 48 heures de vie, bactériennes ou fongiques, ayant nécessité un traitement par voie générale de plus de 5 jours.

DISCUSSION

RETARD DE CROISSANCE EXTRA-UTERIN

Le taux de RCEU à 36 SA était statistiquement supérieur dans le groupe 2 dans cette étude, ce qui confirme l'impression clinique des praticiens de notre unité.

Il faut néanmoins pondérer ce résultat car il pourrait être faussé par un biais de sélection, le percentile de poids de naissance étant significativement inférieur dans le groupe 2.

Le taux de RCEU était de 21.8% dans le groupe 1 et 40% dans le groupe 2. Si l'on utilise les données AUDIPOG (29), qui servent de référence pour de nombreuses équipes en France dont la nôtre au quotidien, on obtient 25.6% dans le groupe 1 et 47.7% dans le groupe 2.

Ces taux sont élevés et préoccupants au regard de l'augmentation du taux d'infirmité motrice cérébrale et la diminution des performances neuro-cognitives associées au RCEU (21,22).

De plus, tout changement de pratiques devrait s'accompagner d'une surveillance prospective de ses conséquences. Dans le cas de cette étude, cette évaluation faite a posteriori a montré une augmentation du taux de RCEU. On peut supposer qu'une observation plus rapide de ce phénomène aurait permis une nouvelle adaptation des pratiques en vue d'endiguer l'augmentation du taux de RCEU.

ANALYSE DE LA CROISSANCE

Les groupes étaient comparables en terme d'âge gestationnel de naissance, de poids de naissance et d'incidence du retard de croissance intra-utérin (Tableau 1), mais le percentile moyen de poids de naissance était statistiquement inférieur dans le groupe 2. Les patients du groupe 2 étaient donc plus petits pour leur âge gestationnel au départ. Cette différence se maintenait jusqu'au 28^{ème} jour de vie puis s'estompait : on ne retrouvait pas de différence significative de percentile de poids moyen à 36 SA (Tableau 3). On peut donc supposer que le groupe 2 avait un gain pondéral plus important que le groupe 1 entre le 28^{ème} jour de vie et l'âge gestationnel de 36 SA.

L'analyse de la vitesse de croissance vient appuyer cette hypothèse. La vitesse de croissance brute n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, mais la vitesse de croissance ajustée selon le poids retrouvait une différence significative en faveur du groupe 2 qui présentait un meilleur gain pondéral total entre la naissance et la sortie d'hospitalisation (Tableau 4).

Cependant, la différence de perte de percentile de poids entre la naissance et 36 SA n'était pas significative entre les 2 groupes. Seule la différence de perte de percentile de taille était significative en défaveur du groupe 2 ; la différence de perte de périmètre crânien n'était pas significative. A noter que la perte de percentile de poids entre la naissance et la sortie d'hospitalisation (concernant la même période que celle analysée pour le gain pondéral) n'était pas connue. On ne peut donc pas conclure quant à la

possibilité d'une meilleure croissance du groupe 2 dans cette étude ; les résultats soutenant cette hypothèse pourraient être fortuits.

Les courbes d'estimation de poids fœtal représentent l'idéal de croissance du fœtus in utero. Selon les références utilisées actuellement par les échographistes fœtaux en France (30), la croissance du fœtus in utero entre 28 et 38 SA (correspondant à la moyenne d'âge gestationnel de notre population à la naissance et à la sortie) est de 25 g/j pour un fœtus au 50^{ème} percentile. Le gain pondéral moyen retrouvé dans cette étude sur toute la durée d'hospitalisation atteint 93.6% de cette valeur pour le groupe 1 et 97.2% pour le groupe 2. Ces valeurs restent donc inférieures à l'idéal de croissance des prématurés, mais s'en rapprochent avec le nouveau protocole.

Les courbes d'évolution du percentile moyen de poids, taille et périmètre crânien étaient décroissantes, quel que soit le critère ou le groupe étudié (Figures 3, 4 et 5). Ainsi, même si cet effet était moins marqué dans le groupe 2, on constatait une perte d'environ 20 percentiles sur le poids, entre 25 et 40 percentiles sur la taille, et entre 10 et 15 percentiles sur le périmètre crânien. Le périmètre crânien était le critère le moins atteint, ce qui pourrait indiquer que ce ralentissement de croissance était dysharmonieux.

Ces résultats montrent que l'ensemble de la population de prématurés analysée subit un ralentissement de croissance pendant l'hospitalisation néonatale, même si seulement une partie passe en dessous du 10^{ème} percentile. Cela semble indiquer que la prise en

charge néonatale globale induit ce ralentissement de croissance. Autrement dit, les enfants atteints de RCEU ne sont que la partie visible d'une problématique qui concerne toute la population étudiée.

APPORTS CALORIQUES ET PROTEIQUES

Les apports caloriques et protéiques totaux des 15 premiers jours de vie, des 28 premiers jours de vie et les apports caloriques et protéiques moyens quotidiens relevés étaient significativement inférieurs dans le groupe 2 (Tableau 5). La composition des deux groupes portant sur une nutrition entérale différente, on peut en conclure que le protocole de nutrition entérale du groupe 2 apporte significativement moins de calories et de protéines. Ce résultat était attendu, du fait des modifications induites dans le régime entéral de ces prématurés nécessaires afin de mettre fin à l'épidémie de lactobézoards : arrêt de l'enrichissement des préparations artificielles pour prématurés, utilisation moindre des suppléments lipidiques notamment.

Cependant, le groupe 2 présentait un meilleur gain pondéral malgré des apports caloriques et protéiques moindres. Le taux d'entéropathie n'était pas différent dans les deux groupes, ce qui n'est pas en faveur d'une meilleure tolérance digestive du groupe 2 (Tableau 1). La différence de gain pondéral pourrait s'expliquer par une meilleure absorption digestive du groupe 2, dont la nutrition entérale était constituée de lait maternel enrichi. En effet, le lait maternel est l'aliment le mieux digéré par le nouveau-né,

et par extension le prématuré, de par la nature de ses composants (notamment protidiques et lipidiques) (31).

Selon les références utilisées dans notre unité (8), les apports quotidiens moyens recommandés sont de 122.5 kcal/kg/j et de 4 g/kg/j de protéines. Les apports quotidiens moyens dans cette étude atteignaient :

- dans le groupe 1 : 95% de ces apports recommandés pour les calories et 86% pour les protides ;
- dans le groupe 2 : 93% de ces apports recommandés pour les calories et 81% pour les protides.

On constate donc que les apports quotidiens mesurés dans notre unité sont inférieurs aux apports recommandés, et que cette différence tend à s'accroître avec le nouveau protocole de nutrition entérale.

DUREE DE NUTRITION PARENTERALE

La durée de nutrition parentérale était significativement diminuée dans le groupe 2 (de 7.9 jours en moyenne). Cet effet découlait directement de la modification du protocole de nutrition entérale qui prévoyait une augmentation plus rapide des apports entéraux.

La durée moindre de nutrition parentérale ne se traduisait pas en terme de diminution des infections secondaires ni de diminution de durée d'hospitalisation dans cette étude.

La corrélation entre la prévalence des infections secondaires en réanimation néonatale et la durée d'utilisation des cathéters centraux est démontrée dans la littérature (32). Cet effet n'est pas retrouvé dans cette étude, ce qui peut s'expliquer par notre effectif limité et par le fait que le design de l'étude n'était pas adapté à la recherche de cet effet.

Le réseau NEOCAT coordonné par le CCLin Paris Nord (Centre de coordination contre la lutte contre les infections associées aux soins) assure depuis 2007 la surveillance des infections sur cathéters centraux en réanimation néonatale (33). Le recueil de données dans notre unité assuré depuis 2013 a montré un taux d'infections nosocomiales supérieur à la moyenne nationale.

Dans ce contexte, la diminution du nombre de jours de nutrition parentérale reste un effet positif majeur de notre changement de pratiques.

COMPLICATIONS DIGESTIVES

Aucun nouveau cas de lactobézoard n'est apparu après le changement du protocole de nutrition entérale.

Les taux d'entéropathie tous stades confondus selon les stades de Bell modifiés et d'entérocolite ulcéro-nécrosante confirmée (stade de Bell modifié \geq II) n'étaient pas

différents entre les deux groupes (Tableau 1). Pourtant, il est démontré que le lait maternel est associé à un moindre risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante par rapport aux préparations artificielles chez le prématuré (34).

L'incidence plus élevée du RCEU dans le groupe 2 n'était donc pas liée à une moindre tolérance de la nutrition entérale dans cette étude.

Par ailleurs, on note que la diminution du nombre de jours nécessaires pour atteindre une nutrition entérale totale découlant du changement de protocole de nutrition entérale ne se traduisait pas par une augmentation des complications digestives.

ANALYSE UNIVARIEE

Concernant les critères anténataux, les patients atteints de RCEU avaient moins souvent bénéficié d'une corticothérapie anténatale. Pourtant, les complications de la prématurité prévenues par la corticothérapie anténatale relevées dans cette étude (dysplasie broncho-pulmonaire et entéropathie) n'étaient pas plus fréquentes dans cette population. La prévalence des hémorragies intra-cérébrales, dont le risque est également diminué par la corticothérapie anténatale, n'était pas relevée dans cette étude.

Ces résultats suggèrent un lien entre l'absence de corticothérapie anténatale et RCEU.

Les patients atteints de RCEU avaient un âge gestationnel de naissance plus élevé que les patients non atteints. Le faible âge gestationnel de naissance ne semblait donc pas être un facteur de risque de RCEU dans cette étude.

Le poids de naissance moyen n'était pas différent selon que les patients étaient atteints de RCEU ou non ; cependant, tous les patients avec RCIU au départ développaient un RCEU. Le RCIU paraît donc être un très bon facteur prédictif de RCEU ; autrement dit, les grands prématurés qui naissent avec un poids inférieur au 10^{ème} percentile conservent un poids inférieur au 10^{ème} percentile jusqu'à la sortie d'hospitalisation néonatale. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature du début des années 2000 qui retrouvait une association forte entre poids de naissance faible et développement d'un RCEU (19,35).

Les taux de dysplasie broncho-pulmonaire, entéropathie, et anémie sévère nécessitant une transfusion de globules rouges n'étaient pas différents selon la présence ou non d'un RCEU. Seul le nombre d'infections secondaires par enfant était significativement différent, avec une plus grande prévalence d'infections chez les patients non atteints de RCEU. On en conclut que la survenue d'infections secondaires n'était pas liée au développement d'un RCEU dans cette étude. Au total, aucun des marqueurs du devenir des grands prématurés au cours de leur hospitalisation néonatale parmi ceux relevés dans cette étude n'était associé au RCEU.

Le nombre de jours moyen d'hospitalisation était significativement inférieur chez les patients atteints de RCEU ; cela est compatible avec le fait que les patients atteints de RCEU avaient un âge gestationnel de naissance plus élevé. On pourrait également en déduire qu'un séjour plus long permettrait un meilleur rattrapage de croissance, au prix d'autres difficultés (risque infectieux, stimulations environnementales inadaptées notamment).

Le profil du patient qui développe un RCEU dans cette étude est un prématuré entre 28 et 32 SA, atteint de RCIU, n'ayant pas bénéficié de corticothérapie anténatale, avec une durée de séjour plutôt courte, et dont l'évolution n'est pas marquée par la survenue plus fréquente de complications de la prématurité.

Il existe peu d'études dans la littérature recherchant les facteurs de risque autres que le faible âge gestationnel et/ou poids de naissance et le déficit d'apport nutritionnel associés au RCEU. Pourtant, l'état actuel des connaissances sur le RCEU suggère que d'autres facteurs interviennent (36). Un mémoire français paru en 2003 concernant 161 cas retrouve une association avec l'infection nosocomiale, la toxémie gravidique, l'entéropathie et l'asphyxie néonatale (37). Deux études plus récentes retrouvent une association entre RCEU et sévérité de l'atteinte pulmonaire (38,39). Ces données sont contradictoires avec les résultats de notre étude. Des travaux de grande envergure semblent nécessaires pour identifier les facteurs de risque associés au RCEU indépendants du terme, du poids et des apports nutritionnels.

CONCLUSION

Le changement de pratiques de nutrition entérale dans notre unité a permis de mettre fin à l'épidémie de lactobézoards. Cependant, il s'est également accompagné d'une augmentation du taux de retard de croissance extra-utérin. Ce retard de croissance extra-utérin était dysharmonieux (la croissance du périmètre crânien étant moins ralentie que celle du poids et de la taille).

Les apports nutritionnels (caloriques et protéiques) du nouveau protocole de nutrition entérale sont plus faibles, et s'éloignent des apports nutritionnels recommandés du grand prématuré par rapport à l'ancien protocole.

Le gain pondéral des grands prématurés était meilleur dans le groupe ayant bénéficié du nouveau protocole ; cet effet pourrait être lié à une meilleure absorption intestinale découlant de la nutrition par lait maternel.

L'évolution des percentiles de poids, taille et périmètre crânien était décroissante dans les deux groupes ; l'ensemble de la population étudiée était atteinte par un ralentissement de croissance.

Une nouvelle réflexion semble nécessaire quant à nos pratiques de nutrition entérale du grand prématuré au vu des résultats de cette étude ; les apports nutritionnels doivent être revus à la hausse, en conservant les produits utilisés actuellement, qui semblent induire un meilleur gain pondéral. Le volume d'apports quotidiens n'a pas été étudié dans ce travail ; l'augmentation du volume de nutrition entérale pourrait être une piste à

explorer pour rejoindre les apports nutritionnels recommandés et diminuer notre taux de RCEU, étant donnée la bonne tolérance digestive obtenue avec le nouveau protocole.

Nous devons garder à l'esprit que le RCEU est le reflet d'un phénomène global de ralentissement de croissance qui concerne toute la population des grands prématurés durant leur séjour hospitalier néonatal. Le suivi de la croissance de cette population en temps réel et l'adaptation des apports nutritionnels restent des éléments indispensables dans notre pratique quotidienne.

D'autre part, cette étude a souligné un retard d'évaluation du changement de pratiques initial. En effet, même si les néonatalogues avaient suspecté une augmentation du taux de RCEU, elle n'a été constatée réellement que 2 ans plus tard. Si de nouvelles modifications de pratiques sont mises en place, elles devront impérativement être suivies d'une évaluation prospective de leurs conséquences, nécessaire à une meilleure réactivité des soignants.

Enfin, nous devons suivre plus particulièrement le devenir neurologique à long terme de nos anciens grands prématurés atteints de RCEU.

Des études complémentaires semblent nécessaires pour déterminer les facteurs de risque périnataux associés à la survenue de RCEU chez les grands prématurés, qui pourraient nous alerter et indiquer une augmentation des apports nutritionnels cibles.

ANNEXES

ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE NUTRITION ENTERALE DU GROUPE 1

Principes généraux :

- lait maternel personnel privilégié en première intention quel que soit le terme
- si insuffisant :
 - < 32 SA : Pepti Junior® premier âge (hydrolysate de protéines de lait de vache) jusqu'à 60 ml/kg/j puis relais progressif par préparation artificielle pour prématuré sur 4 jours.
 - ≥ 32 SA : préparation artificielle pour prématuré d'emblée.
- enrichissement de l'alimentation (lait maternel ou préparation artificielle) :
 - Eoprotine® (enrichissement protidique) à 100-120 ml/kg/j (maximum 4%)
 - Liprocil® (enrichissement lipidique) si croissance imparfaite : 1 à 2 ml par ration
- 8 rations par 24 heures, débit continu si <32 SA et/ou <1200g, discontinu si ≥32 SA et/ou ≥ 1200g
- résidus gastriques réinjectés de principe
- quantité cible : 150-180 ml/kg/j
- adapter la nutrition entérale à la tolérance digestive de l'enfant

Age gestationnel de naissance < 30 SA ou poids < 1200g :

- débiter par 10-20 ml/kg/j pendant 2 à 3 jours ; à maintenir sans augmenter pendant 7 à 10 jours si ≤ 28 SA
- puis augmentation possible de 15-30 ml/kg/j toutes les 24 à 48 heures
- ablation du cathéter central vers 120-140 ml/kg/j d'apport entéral

Age gestationnel de naissance > 30 SA ou poids > 1200g :

- débiter par 20 ml/kg/j
- augmenter de 20-30 ml/kg/j toutes les 24 heures

Retard de croissance intra-utérin <3^{ème} percentile :

- débiter par 10-20 ml/kg/j pendant 3 jours
- puis augmenter de 20-30 ml/kg/j

Surveillance :

- résidus gastriques toutes les 3 heures
- intolérance digestive à évoquer si :
 - total des résidus gastriques sur 24h >1/3 de la ration
 - résidus gastriques verts ou noirs
 - abdomen distendu, sensible, anses visibles.

ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE NUTRITION ENTERALE DU GROUPE 2

Principes généraux :

- lait maternel personnel toujours à privilégier
- si insuffisant :
 - <32 SA ou <1500g ou RCIU <5^{ème} percentile et <34 SA ou facteur de risque d'entérocologie ulcéro-nécrosante (anoxo-ischémie sévère, canal artériel persistant) : lait maternel lyophilisé
 - 1500-1800g : Préguigoz Expert®
 - >1800g : Préguigoz Expert Etape 2®
- enrichissement du lait maternel (personnel ou lyophilisé) à partir de 100 ml/kg/j
 - Fortema® (enrichissement protidique) 2% pendant 1 semaine puis 4% si nécessaire
 - Liquigen® (enrichissement lipidique) : 1 à 2% si nécessité d'augmenter l'apport calorique et/ou en acides gras essentiels (DHA et ARA)
 - NaCl : 4-5 meq/kg/j jusqu'à 35 SA puis arrêt en fonction de la croissance
- pas d'enrichissement de principe si préparation artificielle pour prématuré ou préparation artificielle non hydrolysée
- 8 rations par 24h, débit continu si <32 SA et/ou <1200g, discontinu si ≥32 SA et/ou ≥ 1200g
- résidus gastriques réinjectés de principe
- quantité cible : 160 ml/kg/j
- adapter la nutrition entérale à la tolérance digestive de l'enfant
- cas particulier de la dysplasie broncho-pulmonaire :
 - restriction hydrique à 120-140 ml/kg/j
 - apports caloriques maximisés
 - apports sodés à la valeur normale basse pour le terme

Age gestationnel de naissance < 32 SA ou poids < 1500g :

- débuter par 10-20 ml/kg/j ; à maintenir sans augmenter pendant :
 - 5 à 7 jours si ≤ 28 SA ou retard de croissance intra-utérin <3^{ème} percentile
 - 3 jours si 28 à 32 SA
- augmenter de 10-25 ml/kg/j toutes les 24 à 48 heures
- introduction de Fortema® à 80-120 ml/kg/j :
 - 2% pendant 1 semaine
 - si croissance imparfaite, augmenter les quantités de lait maternel enrichi à 2% de Fortema® jusqu'à 180-200 ml/kg/j
 - si mauvaise tolérance des quantités > 160 ml/kg/j ou persistance d'une croissance imparfaite : augmenter l'enrichissement à 4%
- ablation du cathéter central vers 120-140 ml/kg/j d'apport entéral

Age gestationnel de naissance > 32 SA ou poids > 1500g :

- débuter par 20 ml/kg/j
- augmenter de 20-30 ml/kg/j toutes les 24h

- introduction de Fortema® à 100-120 ml/kg/j :
 - 2% pendant 1 semaine
 - maximum 4% si croissance imparfaite
- si Préguigoz Expert® ou Préguigoz Expert Etape 2® en relais du lait maternel, transition progressive sur quelques jours

Retard de croissance intra-utérin <3^{ème} percentile d'origine vasculaire et > 32 SA, ou au décours d'un évènement digestif grave (entéocolite ulcéro-nécrosante, entéropathie sévère, chirurgie digestive, bas débit systémique) :

- 10-20 ml/kg/j pendant 2 à 3 jours puis augmentation de 20-30 ml/kg/j
- lait maternel si < 34 SA et retard de croissance intra-utérin <3^{ème} percentile puis transition aux préparations artificielles pour prématurés
- hydrolysate de protéine de lait de vache si > 34 SA jusqu'à tolérance alimentaire

Surveillance :

- analyse de la tolérance digestive au cas par cas en fonction des signes suivants :
 - total des résidus gastriques sur 24h > 1/3 de la ration
 - résidus gastriques verts, marrons ou sales
 - signes cardio-respiratoires et généraux
 - distension abdominale, circulation collatérale abdominale, anses visibles
 - iléus (résidus gastriques verdâtres et absence de transit)
- la croissance optimale est celle du fœtus in utero

ANNEXE 3 : EVOLUTION DE LA TAILLE SELON L'AGE GESTATIONNEL

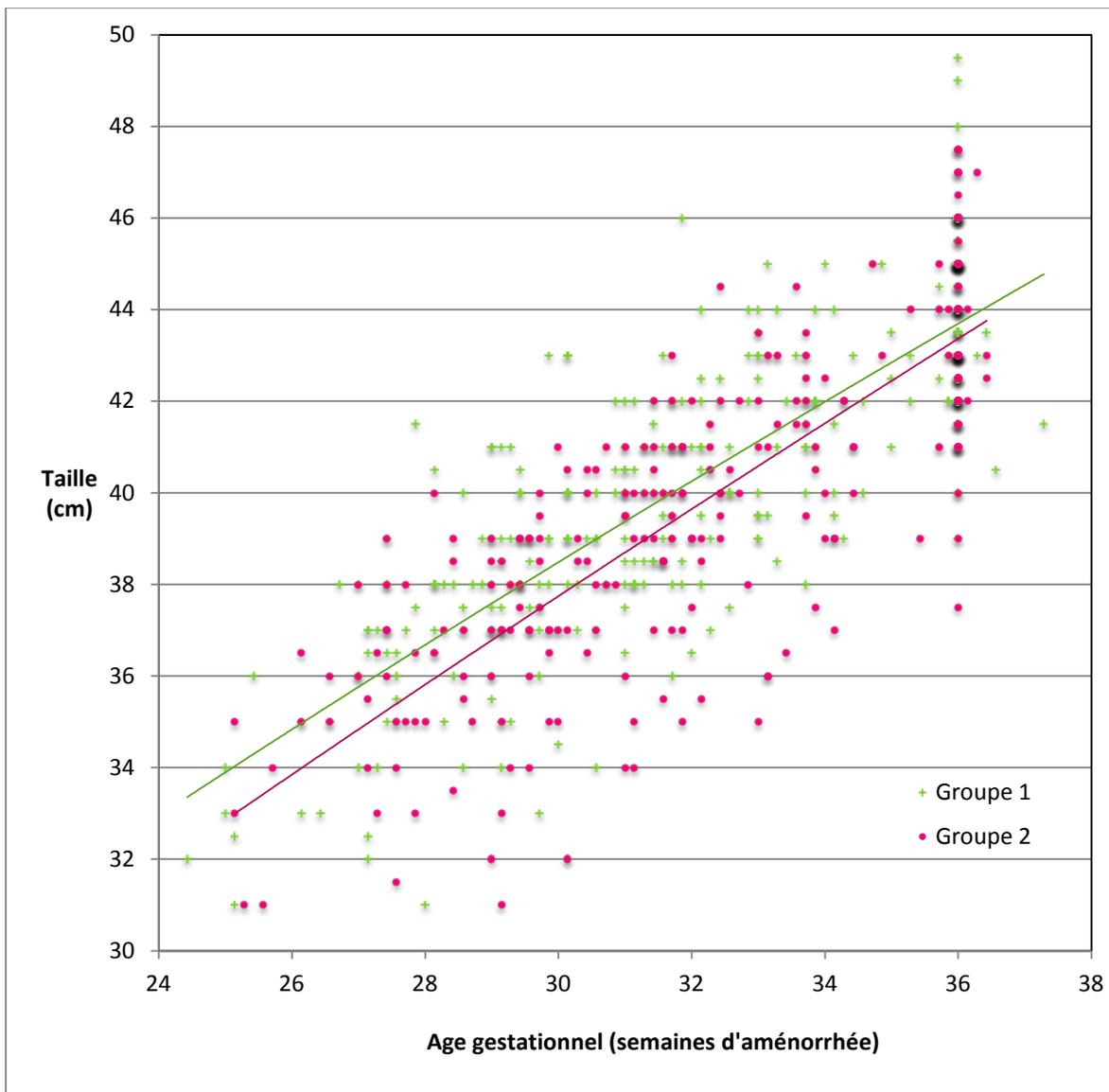


FIGURE 6 : EVOLUTION DE LA TAILLE SELON L'AGE GESTATIONNEL

ANNEXE 4 : EVOLUTION DU PERIMETRE CRANIEN SELON L'AGE GESTATIONNEL

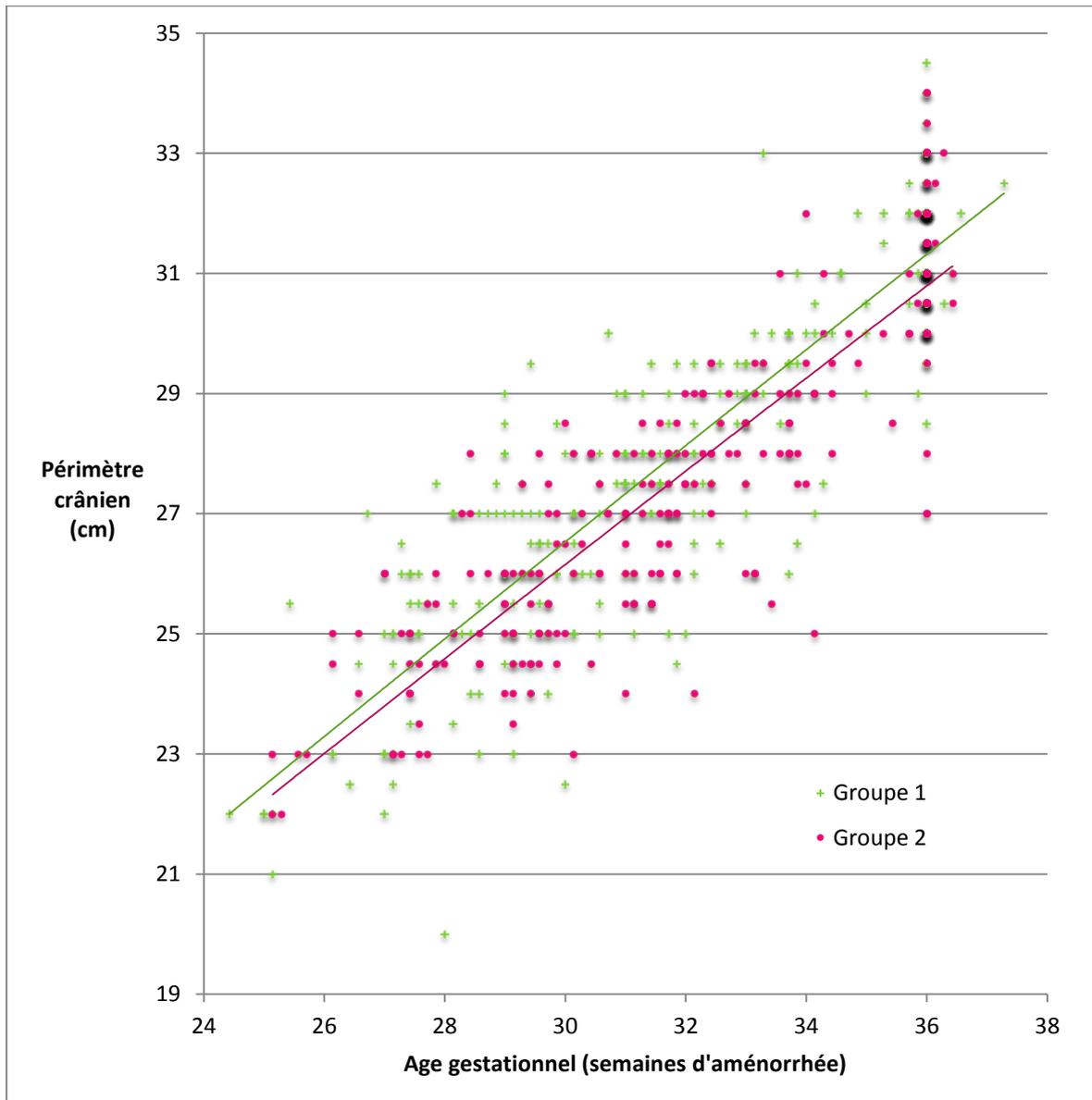


FIGURE 7 : EVOLUTION DU PERIMETRE CRANIEN SELON L'AGE GESTATIONNEL

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Salle BL, Vert P. [Neonatal medicine, past and present]. *Bull Académie Natl Médecine*. 2013 Jun;197(6):1231–42.
2. Greer FR. Feeding the premature infant in the 20th century. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2):426S–30S.
3. Benjamin HR. CALCIUM AND PHOSPHORUS REQUIREMENTS OF PREMATURE INFANTS. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1943 Mar 1;65(3):412.
4. Gordon HH. FEEDING OF PREMATURE INFANTS: A Comparison of Human and Cow's Milk. *Am J Dis Child*. 1947 Apr 1;73(4):442.
5. Kagan BM, Stanincova V, Felix NS, Hodgman J, Kalman D. Body composition of premature infants: relation to nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1972 Nov;25(11):1153–64.
6. Niels C. R. Rähä, Kirsti Heinonen, David K. Rassin, Gerald E. Gaull. Milk Protein Quantity and Quality in Low-Birthweight Infants: I. Metabolic Responses and Effects on Growth. *Pediatrics*. 1976 May;57(5).
7. Robertson AF. Reflections on Errors in Neonatology III. The “Experienced” Years, 1970 to 2000. *J Perinatol*. 2003 May;23(3):240–9.
8. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):85–91.
9. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of Parenteral Nutrition in Neonates—An Overview. *Nutrients*. 2012 Oct 16;4(12):1490–503.
10. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis*. 2016 Mar;48(3):215–22.
11. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Oct 7;368(9543):1271–83.
12. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1978 Feb 2;298(5):281–2.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Feb;33(1):179–201.
14. Heinz-Erian P, Gassner I, Klein-Franke A, Jud V, Trawoeger R, Niederwanger C, et al. Gastric lact bezoar - a rare disorder? *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):3.

15. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1996;25(1):61–70.
16. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):59.
17. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New Intrauterine Growth Curves Based on United States Data. *PEDIATRICS*. 2010 Feb 1;125(2):e214–24.
18. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Sep;89(5):F428-430.
19. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):986–90.
20. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003 Aug;27(4):302–10.
21. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016 Jun 15;
22. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015 Oct;104(10):974–86.
23. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):322–35.
24. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.
25. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A-KE, Persson M, Wikström A-K, et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2362.
26. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1536.
27. Heude B, Thiébauges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, et al. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J*. 2012 Feb;16(2):355–63.
28. Apgar V. The Newborn (APGAR) Scoring System: Reflections and Advice. *Pediatr Clin North Am*. 1966 Aug;13(3):645–50.

29. http://www.audipog.net/courbes_morpho.php. Page consultée le 25/08/2016.
30. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129–33.
31. Picaud J-C. Allaitement maternel et lait maternel: quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutr Clin Métabolisme*. 2008 Jun;22(2):71–4.
32. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001 Jun;48(2):108–16.
33. <http://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/neocat.php>. Page consultée le 13/09/2016.
34. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Sep 18]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002971.pub3>
35. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of Extrauterine Growth Retardation (EUGR) in VVLBW Infants. *J Perinatol*. 2003 Aug;23(5):392–5.
36. Ruth VA. Extrauterine Growth Restriction: A Review of the Literature. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs*. 2008 May 1;27(3):177–84.
37. Mucignat V, De Montgolfier-Aubron I, Grillon C, Bourdareau F, Blond M., Boëlle P., et al. Retard de croissance postnatal du grand prématuré (27-33 SA): fréquence et facteurs de risque. *Arch Pédiatrie*. 2003 Apr;10(4):313–9.
38. Bartholomew J, Martin CR, Allred E, Chen ML, Ehrenkranz RA, Dammann O, et al. Risk Factors and Correlates of Neonatal Growth Velocity in Extremely Low Gestational Age Newborns. The ELGAN Study. *Neonatology*. 2013;104(4):298–304.
39. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Int*. 2008 Feb;50(1):70–5.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels, collectifs et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modérée en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

NIEDDU Léonor

Sujet de la thèse : **Le retard de croissance extra-utérin du grand prématuré : impact d'un changement de pratiques de nutrition entérale**

Thèse : Médecine – Université des Antilles et de la Guyane

Année 2016

Mots-clés : retard de croissance extra-utérin ; grande prématurité ; nutrition entérale ; lactobézoard.

Introduction : Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) du prématuré est associé à des séquelles neuro-développementales à long terme. Dans notre unité, les pratiques de nutrition entérale ont changé en 2013. L'objectif de l'étude était de comparer la croissance des grands prématurés avant et après ce changement. Le critère de jugement principal était le RCEU (poids <10^{ème} percentile) à 36 semaines d'aménorrhée (SA).

Méthode : Etude observationnelle rétrospective, sur 2 périodes de 18 mois chacune : avant juillet 2013 (groupe 1) et après décembre 2013 (groupe 2). Inclusion des prématurés de <33 SA et/ou <1500g à la naissance.

Résultats : 150 patients ont été inclus, 84 dans le groupe 1, 66 dans le groupe 2. Le taux de RCEU à 36 SA était de 21.8% (17 patients) dans le groupe 1, 40% (26 patients) dans le groupe 2 ($p < 0.001$). La vitesse de croissance de la naissance à la sortie d'hospitalisation était de 12.4 g/kg/j dans le groupe 1, 13.1 g/kg/j dans le groupe 2 ($p = 0.021$). La perte de percentile de poids moyenne entre la naissance et 36 SA était de 23.8 percentiles dans le groupe 1, 19.1 percentiles dans le groupe 2 ($p = 0.154$). Les apports caloriques et protéiques étaient significativement diminués dans le groupe 2.

Discussion : Le taux de RCEU était significativement augmenté après changement des pratiques de nutrition entérale, mais la vitesse de croissance corrigée par rapport au poids était meilleure. Les apports nutritionnels du groupe 2 s'éloignaient des recommandations européennes. Ces résultats doivent induire une nouvelle réflexion quant à nos pratiques en nutrition entérale. Le suivi du devenir neuro-développemental de ces grands prématurés atteints de RCEU est nécessaire.

Jury :

- Président : Professeur Raymond CESAIRE
- Juges : Professeur Gilles CAMBONIE
Professeur André CABIE
- Directeur de Thèse : Docteur Emmanuel JOLIVET
