



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques de standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée

Lou Godenne

► **To cite this version:**

Lou Godenne. Évaluation des pratiques de standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01517007

**HAL Id: dumas-01517007**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01517007>**

Submitted on 2 May 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.

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le  
VENDREDI 28 AVRIL 2017

Par Mme GODENNE Lou  
Née le 12 mars 1990 à MARSEILLE

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

Evaluation des pratiques de standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né  
prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée

----oOo----

**JURY :**

Président : M le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Mme le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO

Mme le Docteur Laurence FAYOL

Mme le Docteur Hélène PEYRIERE



MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le  
VENDREDI 28 AVRIL 2017

Par Mme GODENNE Lou  
Née le 12 mars 1990 à MARSEILLE

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

Evaluation des pratiques de standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né  
prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée

----oOo----

**JURY :**

Président : M le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Mme le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO

Mme le Docteur Laurence FAYOL

Mme le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot**, Président de thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,  
Pour la qualité de votre enseignement auquel j'ai pu bénéficier au cours de mon cursus,  
Veuillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Raphaëlle Fanciullino**, Directrice de thèse,

Pour m'avoir guidé dans ce travail passionnant,  
Pour ton implication, tes précieux conseils, ta confiance et ta disponibilité,  
Sois assurée de mon profond respect et de ma plus grande considération.  
Ton engagement pour la pharmacie hospitalière est un exemple à suivre pour nous tous.

**A Madame le Docteur Hélène Peyrière**, Membre du jury,

Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury,  
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Laurence Fayol**, Membre du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,  
Pour votre expertise, votre disponibilité et votre gentillesse,  
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Albert Darque**,

Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour,  
Je te remercie pour ton écoute et ton soutien.  
Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi au cours de ces deux semestres,  
Nos repas de garde vont me manquer...

Cette thèse représente également l'aboutissement de mes études de pharmacie.  
Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont rendu ces années inoubliables.

**A l'équipe de la PUI de l'Hôpital Saint Joseph,**

C'est à vos côtés que j'ai fait mes premiers pas d'interne,  
Je garde un précieux souvenir de ce semestre parmi vous.  
Une pensée toute particulière pour Johanna, ma poulette, mon exemple,  
Je te remercie pour tous tes conseils et ta générosité sans limite.

**A l'équipe d'Oncopharma Timone,**

J'ai passé un semestre très agréable à vos côtés,  
Merci Bertrand, pour m'avoir fait découvrir les rouages d'une URCC,  
Et pour ces quelques mots de chinois qui resteront gravés...

**A l'équipe de la PUI de la Conception,**

Pour toutes les connaissances et les réflexes que j'ai acquis à vos côtés,  
Pour ces trois semestres passés trop vite,  
Pour tous ces sourires partagés et ces liens d'amitié créés  
Un grand merci...

**A l'équipe de la Stérilisation Timone,**

Je vous remercie pour votre accueil et votre bonne humeur,  
J'ai rencontré des gens formidables que je n'oublierai pas...

**A l'équipe de l'OMEDIT et de l'ARS,**

Merci de m'avoir encouragée sans cesse dans l'écriture de ce travail,  
Il n'aurait pu voir le jour sans votre aide précieuse.  
Ce semestre avec vous a été riche d'enseignements,  
Et ponctué de votre bonne humeur si communicatrice !  
De nombreux petits détails de mon quotidien avec vous vont me manquer...

**Merci à tous mes co-internes,**

Audrey et Marina pour ce semestre délirant,  
Jihen, Manon, Anna, Reine et Elodie qui m'ont régalié pendant 6 mois,  
A mon Guigui pour ce génialissime duo que nous formions à la VP,  
A Elodie pour son sourire et sa faculté à me trainer au ski malgré une thèse à rédiger,  
A Wakil pour ce semestre de folie aux sous-sols,  
A Tiphaine, Nico, Nagham, Amélie et Simone pour m'avoir vendue du rêve,  
A Marine, ma poulette adorée, j'ai beaucoup appris à tes côtés (et beaucoup acheté aussi... !).

**A Fanny et Leslie,**

Pour cette amitié débutée sur les terrains de tennis,  
Merci pour votre soutien si précieux,  
On a quelques restos à rattraper les filles !

**A mes amies,**

A Pauline et Clémentine pour cette P1 mémorable qui nous a réunis,  
A Julie, ma binôme, ma schtroumpfette,  
A Anaïs, Audrey, Lucie et Virginie,  
Vous avez rendu ces années de fac inoubliables !  
Notre groupe a encore de longues années devant lui,  
Vous tenez une place très importante dans ma vie...

**A mes parents,**

Pour votre dévouement et votre soutien sans faille,  
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance.  
Maman, merci pour ta force, ton amour et pour ta faculté à me rassurer,  
Je n'aurai pu imaginer passer l'internat sans toi...  
Papa, merci pour cette si belle relation père-fille,  
Pour ton regard sur la vie qui est maintenant le mien,  
Je suis si fière de tant te ressembler...

**A mon frère,**

Pour cette merveilleuse complicité qui nous lie...

**A ma tante,**

Pour toutes ces ondes positives qui m'entourent,  
Merci d'être à mes côtés à chaque moment important.

**A toi,**

Pour avoir toujours cru en moi,  
Pour m'avoir soutenue toutes ces années,  
Pour ton amour inconditionnel,  
« Nous, c'est la puissance... ».

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# SOMMAIRE

<b>CHAPITRE 1 : Généralités .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Le nouveau-né prématuré .....</b>	<b>7</b>
1.1.1. Définitions .....	7
1.1.2. Epidémiologie .....	8
1.1.3. Etiologie .....	11
1.1.4. Physiopathologie .....	13
1.1.5. Croissance .....	18
1.1.6. Conséquences et suivi de la prématurité .....	22
1.1.7. Organisation de la prise en charge des prématurés .....	26
<b>1.2. La prise en charge nutritionnelle du nouveau-né prématuré .....</b>	<b>28</b>
1.2.1. La nutrition parentérale .....	28
1.2.1.1. Définitions et réglementations .....	29
1.2.1.2. Indications et objectifs .....	36
1.2.2. Composition des mélanges nutritifs parentéraux .....	36
1.2.2.1. Glucides .....	36
1.2.2.2. Lipides .....	36
1.2.2.3. Protéines .....	37
1.2.2.4. Electrolytes .....	38
1.2.2.5. Oligo-éléments .....	39
1.2.2.6. Vitamines .....	39
1.2.3. Compatibilité et stabilité des mélanges nutritifs parentéraux .....	40
1.2.3.1. Incompatibilités chimiques .....	40
1.2.3.2. Incompatibilités physiques .....	42
1.2.3.3. Méthodes de réduction du risque d'instabilité .....	43
1.2.4. Besoins et apports nutritionnels parentéraux .....	43
1.2.4.1. Apports caloriques .....	44
1.2.4.2. Apports glucidiques .....	45
1.2.4.3. Apports lipidiques .....	46
1.2.4.4. Apports protéiques .....	47
1.2.4.5. Apports hydro-électrolytiques .....	47
1.2.4.6. Apports en minéraux .....	50
1.2.4.7. Apports en oligo-éléments .....	51
1.2.4.8. Apports vitaminiques .....	51

1.2.4.9.Evaluation des apports nutritionnels .....	53
1.2.4.10.Stratégie de nutrition parentérale précoce et agressive .....	53
1.2.5. Tolérance de la nutrition parentérale.....	55
1.2.5.1.Tolérance glucidique .....	55
1.2.5.2.Tolérance lipidique.....	56
1.2.5.3.Tolérance protidique.....	56
1.2.5.4.Tolérance de la stratégie précoce et agressive.....	56
1.2.5.5.Tolérance hydro-électrolytique .....	57
1.2.5.6.Tolérance hépatobiliaire .....	57
1.2.6. Les différents types de mélanges nutritifs .....	58
1.2.6.1.Présentation .....	58
1.2.6.2.Comparaison.....	64
1.2.6.3.Recommandations actuelles .....	71
1.2.7. Supplémentation des mélanges nutritifs.....	71
1.2.7.1.Présentation .....	71
1.2.7.2.Modalités de mise en œuvre.....	74
1.2.7.3.Recommandations actuelles .....	77
1.2.8. Les voies d'abord et complications .....	80
1.2.8.1.Complications infectieuses.....	81
1.2.8.2.Complications mécaniques.....	82
1.2.9. La nutrition entérale .....	82
1.2.9.1.Définition .....	82
1.2.9.2.Indications .....	83
1.2.9.3.Recommandations actuelles .....	84
1.2.9.4.Entérocolite ulcéro-nécrosante et nutrition entérale.....	85
1.2.9.5.Les différentes catégories de lait.....	85
1.2.9.6.Enrichissement de la nutrition entérale .....	86

<b>CHAPITRE 2 : Etude .....</b>	<b>87</b>
<b>2.1. Introduction et objectifs.....</b>	<b>88</b>
<b>2.2. Patients et Méthodes .....</b>	<b>90</b>
2.2.1. Présentation du service de néonatalogie de la Conception .....	90
2.2.2. Population étudiée .....	90
2.2.3. Recueil de données.....	91
2.2.4. Analyse des données anthropométriques .....	92
2.2.5. Analyse des données nutritionnelles .....	93
2.2.6. Analyses statistiques .....	95
2.2.7. Protocole de nutrition .....	96
2.2.7.1.Nutrition parentérale .....	96
2.2.7.2.Nutrition entérale.....	101
<b>2.3. Résultats .....</b>	<b>102</b>
2.3.1. Données périnatales.....	102
2.3.2. Données anthropométriques à la naissance .....	102
2.3.3. Evaluation de l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle .....	104
2.3.4. Evaluation des pratiques de prise en charge nutritionnelle .....	108
2.3.4.1.Description des pratiques .....	108
2.3.4.1.1.Nutrition parentérale .....	109
2.3.4.1.2.Nutrition entérale .....	111
2.3.4.1.3.Supplémentation de la nutrition parentérale standardisée .....	112
2.3.4.2.Evaluation des apports de la nutrition parentérale .....	116
2.3.4.2.1.Généralités .....	116
2.3.4.2.2.Impact de la supplémentation en macronutriments.....	122
<b>2.4. Discussion.....</b>	<b>125</b>
2.4.1. La prise en charge nutritionnelle globale du service est-elle efficace au vu de la croissance pondérale ?.....	125
2.4.2. La standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée est-elle possible ? .....	126
2.4.3. La supplémentation des poches standardisées .....	127
2.4.3.1.Comparaison des poches standardisées aux poches industrielles .....	128
2.4.3.2.Comparaison des poches standardisées aux poches individualisées ....	130
2.4.4. Les apports parentéraux prescrits sont-ils en adéquation avec le protocole de service ? .....	131
<b>2.5. Conclusion.....</b>	<b>133</b>

## **ABREVIATIONS**

AA:	Acides Aminés
AFSSAPS:	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AG:	Age Gestationnel
AGA:	Appropriate for Gestational Age
AGE:	Acides Gras Essentiels
AGN:	Age Gestationnel de Naissance
AGPI:	Acides Gras Poly Insaturés
AMM:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASPEN:	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATU:	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPP:	Bonnes Pratiques de Préparation
BPF:	Bonnes Pratiques de Fabrication
CSP:	Code de la Santé Publique
CSS:	Code de Sécurité Sociale
DBP:	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DLU:	Date Limite d'Utilisation
DS:	Déviation Standard
ECUN:	Entérocolite Ulcéro-Nécrosante
ELBW:	Extremely Low Birth Weight
ENP:	Enquêtes Nationales Périnatales
ESPEN:	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN:	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ESPR:	European Society for Paediatric Research
HAS:	Haute Autorité de Santé
IAS:	Infections Associées aux Soins
IGAS:	Inspection Générale des Affaires Sociales
ILC:	Infections Liées aux Cathéters

IMG:	Interruption Médicale de Grossesse
IN:	Infection Nosocomiale
KTEC:	Cathéter Epicutanéo-Cave
KTVO:	Cathéter Veineux Ombilical
LBW:	Low Birth Weight
LM:	Lait Maternel
LL:	Lait de Lactarium
MMH:	Maladie des Membranes Hyalines
nCPAP:	nasal Continuous Positive Airway Pressure
NE:	Nutrition Entérale
NP:	Nutrition Parentérale
NP IND:	Nutrition Parentérale Individualisée
NP STD:	Nutrition Parentérale Standardisée
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
PC:	Périmètre Crânien
PCA:	Persistance du Canal Artériel
PN:	Poids de Naissance
PUI:	Pharmacie à Usage Intérieur
RCEU:	Retard de Croissance Extra-Utérin
RCIU:	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP:	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO:	Reflux Gastro-Œsophagien
SA:	Semaine d'Aménorrhée
SF2H :	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SGA:	Small for Gestational Age
USIN :	Unité de Soins Intensifs Néonataux
VLBW:	Very Low Birth Weight
VVC:	Voie Veineuse Centrale
VVP:	Voie Veineuse Périphérique
ZAC:	Zone d'Atmosphère Contrôlée

# **CHAPITRE 1 : Généralités**

## **1.1. Le nouveau-né prématuré**

Hippocrate fut l'un des premiers à mettre en évidence la mortalité quasi inévitable d'un enfant né avant sept mois de grossesse. Ainsi, le concept de prématurité est développé avec l'idée que le pronostic vital s'améliore au fur et à mesure que la naissance tend vers le terme. Ce n'est que vers la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle qu'apparaissent les premiers hôpitaux destinés aux enfants. Malgré la parution de certains traités pédiatriques, la néonatalogie fut considérée comme une véritable spécialité médicale que bien plus tard. En 1946, Alexandre Minkowski importe des Etats-Unis le concept de néonatalogie et crée le premier centre de soins pour nouveau-nés à Paris, ainsi que le premier centre néonatal de soins intensifs à Port-Royal. La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge d'un mois. Rapidement, les services de réanimation néonatale améliorent leurs connaissances et bénéficient de la technologie moderne pour repousser les limites de la prise en charge globale du nouveau-né prématuré.

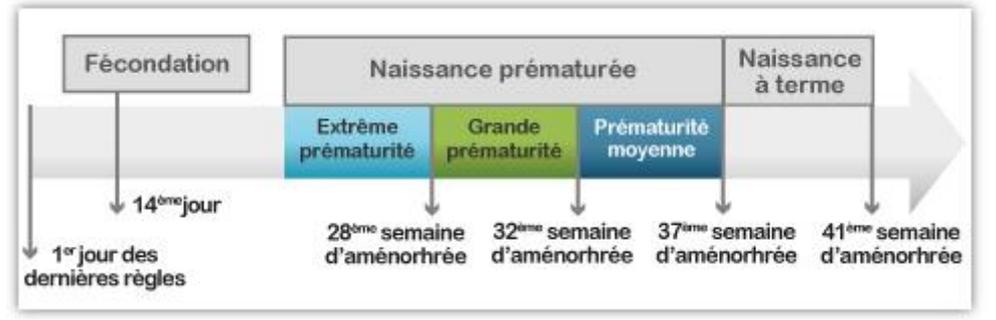
### **1.1.1. Définitions**

En 1949, la définition initiale de la prématurité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) était exclusivement fondée sur le poids de naissance (PN) de l'enfant. On distingue les enfants de PN extrêmement petit (< 1000 g), les enfants de très petit PN (< 1,500 g) et les enfants de petit PN (< 2,500 g). Les acronymes anglais, respectivement, Extremely Low Birth Weight (ELBW), Very Low Birth Weight (VLBW) et Low Birth Weight (LBW) sont fréquemment employés dans la littérature.

Cependant, la valeur du PN est indissociable de la notion d'immaturation du nouveau-né. En effet, à PN égal, les processus maturatifs des organes dépendront de l'âge gestationnel (AG). Une grossesse dure en théorie 283 jours, soit 41 semaines d'aménorrhée (SA). Elle est considérée à terme lorsque l'accouchement a lieu entre la 37<sup>ème</sup> et la 41<sup>ème</sup> SA. La naissance est dite prématurée lorsque l'accouchement a lieu avant la 37<sup>ème</sup> SA révolue. Ainsi, l'OMS affine cette définition en 1961 et définit plusieurs degrés de prématurité en fonction des semaines de l'âge fœtal :

- prématurité moyenne (de 32 SA à 36 SA +6 jours)
- grande prématurité (de 28 SA à 31 SA +6 jours)
- extrême prématurité (inférieur à 28 SA)

Figure 1: Degrés de prématurité selon les semaines d'aménorrhée



[www.bebeprema.fr](http://www.bebeprema.fr)

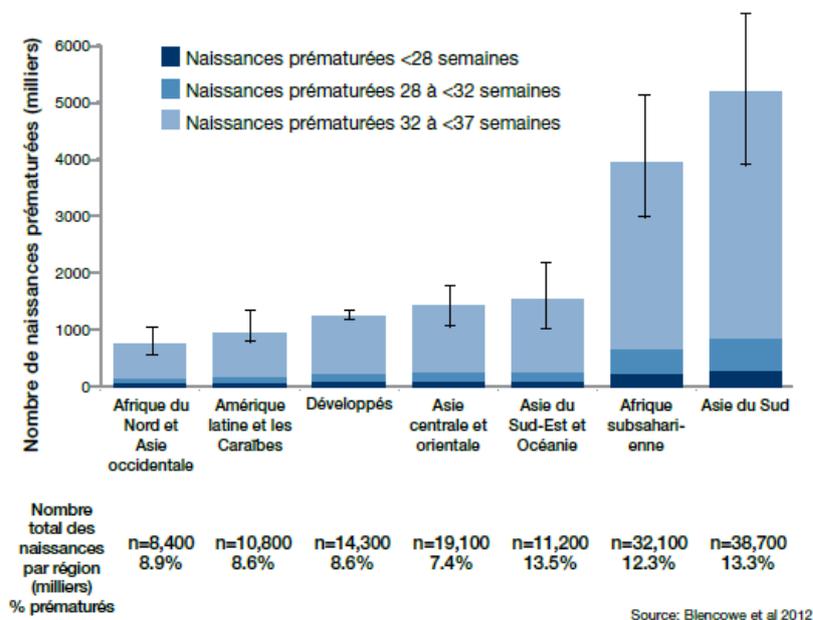
La révision de l'OMS de 1975 élargit les limites de viabilité, initialement de 1000 g et de 28 SA. Désormais, toute naissance doit être déclarée à l'état civil à partir de 22 SA et/ou d'un PN supérieur à 500 grammes (1). En pratique, il est difficile de définir un seuil de décision, les limites de viabilité sont avant tout déterminées par une évaluation clinique. Chaque situation extrême est discutée en concertation pluridisciplinaire du service de néonatalogie et toute décision de prise en charge intègre étroitement les parents. Si le cadre officiel est fixé par les recommandations de l'OMS, la législation est variable selon le pays concerné. A la fin des années 80, la loi française situe la limite de viabilité à 28 SA (180 jours après la conception). Ce seuil est abrogé et la Loi du 8 janvier 1993 relative à l'état civil et aux droits de l'enfant, et modifiant le Code civil, ne fixe plus de limite de viabilité. Le médecin est alors seul juge du caractère viable d'un nouveau-né. La notion de viabilité a été précisée par la circulaire n°50 du 22 juillet 1993 relative à la déclaration des nouveau-nés décédés à l'état civil : conformément aux recommandations de l'OMS, les enfants pesant au moins 500 grammes ou nés après 22 semaines d'aménorrhée sont présumés viables, indépendamment de tout autre critère. En France, cette déclaration est effective depuis 2001.

### 1.1.2. Epidémiologie

La survie du nouveau-né prématuré est l'un des thèmes du programme mondial de 2016 - 2030 intitulé « Actualisation de la stratégie mondiale pour la santé de la femme, de l'enfant et de l'adolescent ». Ses principaux objectifs sont la réduction du taux cible mondial de mortalité des nouveau-nés à 12/1000 naissances et la réduction d'un tiers de la mortalité des prématurés due aux maladies non transmissibles. En 2005, on estimait que plus d'un bébé sur 10 naissait prématurément dans le monde, soit près de 13 millions de naissances précoces chaque année, avec plus d'1 million de décès (2). Ces taux augmentent dans la plupart des pays, on comptabilise 14,9 millions de bébés nés avant 37 SA en 2010, soit 11,1% de toutes les

naissances vivantes (3). La prématurité est un problème de santé périnatale dans le monde entier, non seulement en termes de mortalité associée, mais également en termes de morbidité à court et long terme et d'implications financières pour les systèmes de soins de santé. La technologie moderne permet la survie de nombreux nouveau-nés prématurés dans les pays développés, mais les pays en développement ne bénéficient pas systématiquement de soins néonataux de haute qualité. Ainsi, l'élaboration de stratégies d'amélioration de l'accès aux soins dans ces pays est une priorité. Blencowe et al. ont comparé les taux de naissances prématurées de 2010 dans le monde (4). Plus de 60% des naissances prématurées se sont produites en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud. Ce taux représente plus de 9 millions de naissances (12,8%) (Figure 2). Ceci est en partie lié à la fécondité élevée et au grand nombre de naissances dans ces deux régions du monde.

Figure 2: Classement des naissances prématurées par âge foetal et par région en 2010 (4)



Malgré les avancées considérables de l'obstétrique et de la néonatalogie, le taux de mortalité périnatale reste quasiment constant années après années dans de nombreux pays. Le dernier rapport européen de surveillance de la santé périnatale de 2010 détaille les résultats de l'étude Euro-Peristat (5). La France a le taux de mortinatalité (naissances d'enfants sans vie) le plus élevé d'Europe (9,2/1000 naissances totales). Ceci peut s'expliquer par la réglementation concernant les interruptions médicales de grossesse (IMG). En effet, le taux d'IMG en France, inclus dans les données de mortinatalité, doit être corrélé à la politique active de diagnostic

anténatal (6). La France se situe au 15<sup>ème</sup> rang des pays en termes de mortalité néonatale (décès dans les 27 premiers jours après la naissance) avec un taux relativement stable de 2,1/1000 naissances totales. La prématurité (naissances avant 37 SA) est en légère hausse en France par rapport à 2003 (6,6% des naissances vivantes contre 6,3% en 2003). Elle se positionne en 10<sup>ème</sup> position au niveau européen. Aux côtés des données d'Euro-Peristat, les principales données épidémiologiques françaises relatives à la prématurité sont issues des enquêtes nationales périnatales (ENP) des plans « Périnatalité » définis par le Ministère chargé de la Santé et des données de l'Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (Audipog) dont le dernier rapport date de 2004 - 2005. En l'absence de registre médical national, les ENP fournissent des données sur les principaux indicateurs de l'état de santé de la mère et du nouveau-né afin d'orienter les politiques de prévention. La dernière ENP de 2010 indique que la prématurité selon l'AG représente 6,6% des naissances vivantes et 6,4% des naissances vivantes selon le PN (7). Les résultats de l'ENP 2016 sont attendus pour l'été 2017. Depuis l'an 2000, la France connaît une reprise de la natalité associée à un accroissement du nombre de naissances prématurées. On observe une augmentation de 1,5% du taux de naissances avant 37 SA sur 15 ans (Tableau 1) (7). Plusieurs facteurs sont associés à cette tendance tels que l'augmentation des grossesses multiples et de l'âge moyen des femmes enceintes, l'évolution des modes de vie, l'amélioration de la prise en charge de l'infertilité et la meilleure prévention chez la femme enceinte.

Tableau 1: Prématurité et petit poids de naissance selon le statut vital et le nombre d'enfants en France sur la période 1995 – 2010 (8)

	En %			
	1995	1998	2003	2010
<b>Prématurité (&lt;37 semaines)</b>				
toutes naissances	5,9	6,8	7,2	7,4
<i>uniques</i>	4,9	5,3	5,8	6,3
<i>gémellaires</i>	40,7	47,8	44,9	42,7
naissances vivantes	5,4	6,2	6,3	6,6
<i>uniques</i>	4,5	4,7	5,0	5,5
<i>gémellaires</i>	39,2	46,8	44	41,7
<b>Poids inférieur à 2500 grammes</b>				
toutes naissances	6,2	7,2	8	7,1
<i>uniques</i>	5,0	5,4	6,2	5,8
<i>gémellaires</i>	48,6	57,1	56,3	50,1
naissances vivantes	5,7	6,8	7,2	6,4
<i>uniques</i>	4,6	5	5,5	5,1
<i>gémellaires</i>	47,5	56,4	55,9	49,5

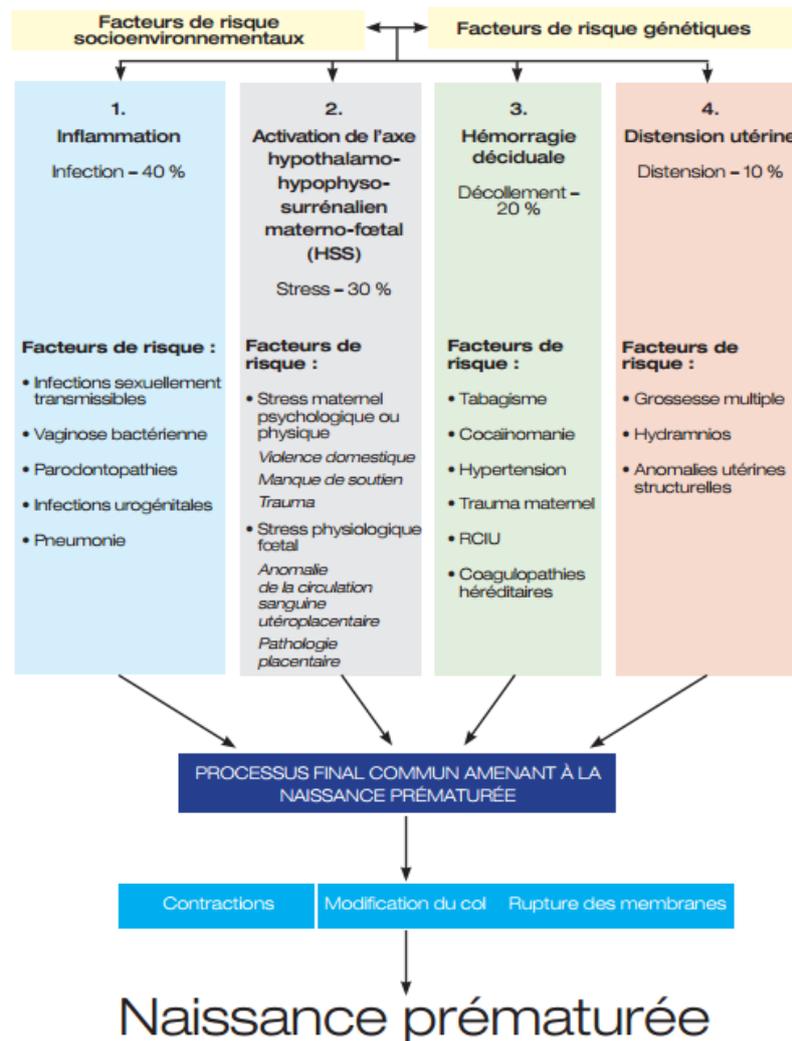
Champ • Échantillon de naissances en métropole.  
Sources • Enquêtes nationales périnatales 1995-1998-2003 et 2010.

### 1.1.3. Etiologie

On distingue deux catégories de prématurité, la prématurité induite (ou consentie) et la prématurité spontanée (non consentie). La prématurité induite, qui représente près de 30% des accouchements prématurés, est provoquée par les médecins qui décident de déclencher l'accouchement ou de pratiquer une césarienne lorsque des facteurs engagent la survie de la mère ou de l'enfant. La prématurité spontanée est un problème de santé publique sévère et très répandu. 45% des accouchements prématurés sont caractérisés par le déclenchement prématuré du travail (9). Il n'est pas encore clairement établi si ce travail prématuré résulte d'un processus physiologique similaire au travail à terme ou s'il s'agit d'un processus pathologique multifactoriel. Les 25% restants sont liés à la rupture prématurée des membranes (RPM). Les causes sont multiples et probablement la résultante de complications maternelles (infections locales, diabète...), fœtales (grossesses multiples, malformations, retard de croissance...) et d'anomalies placentaires (placenta prævia). Certains mentionnent une prédisposition génétique maternelle ou fœtale à la naissance prématurée (Figure 3).

L'un des plus grands facteurs de risque du travail prématuré spontané est représenté par les antécédents d'accouchement prématuré. On constate une légère augmentation de ce facteur de risque en 2010, ce qui est probablement le reflet de l'augmentation faible mais régulière de la prématurité. 15,5% des femmes ont eu au moins un antécédent d'IMG cette année-là. Au total, 11,4% des multipares ont eu au moins un antécédent de mortinatalité, de mortalité néonatale, de prématurité ou d'hypotrophie, ce taux étant stable depuis 2003 (7). Les précédents rapports de l'ENP ont mis en évidence une corrélation entre l'âge maternel et le risque de césarienne et de prématurité. Le dernier rapport Euro-Peristat exprime des préoccupations quant à l'augmentation de l'obésité maternelle, autre facteur de risque observé dans plusieurs pays européens (5). En 2010, les femmes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 représentent 9,9% des femmes concernées par une naissance prématurée. Ce taux s'élevait à 7,4% en 2003. Par ailleurs, le tabagisme ou des conditions socio-économiques défavorisées font également partie des facteurs de risque de prématurité. La consommation de tabac a clairement diminué depuis 2003. Ainsi, 30,5% des femmes qui ont accouché prématurément en 2010 ont fumé au moins une cigarette par jour avant leur grossesse. Pendant la grossesse, les données sont de 17,1% en 2010 contre 21,8% en 2003 (7). La Figure 3 résume les facteurs de risque associés aux différents processus de la prématurité.

Figure 3: Processus potentiels associés à la naissance prématurée (10)



L'équipe EPOPé (recherche en épidémiologie périnatale, obstétricale et pédiatrique) de l'INSERM a débuté sa seconde étude nationale Epipage 2 (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) en 2011. L'étude Epipage 1 de 1997 a apporté de nouvelles connaissances sur l'étiologie de la prématurité et de ses conséquences, ainsi que sur le bénéfice de certains traitements. La cohorte d'enfants nés grands prématurés et moyens prématurés de cette seconde étude sera suivie jusqu'à leur 12 ans. Elle a pour principal objectif d'améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité. Elle a également pour but d'analyser l'impact des apports nutritionnels et les anomalies de l'installation de la flore intestinale sur la santé et le développement des enfants. A ce jour, les enfants inclus dans cette étude ont 5 ans. Les auteurs ont divisé les causes de la naissance prématurée en six groupes et ont analysé l'association de chaque cause avec les décès

hospitaliers de nouveau-nés prématurés nés vivants. Les 43,5% d'enfants dont la prématurité est liée à une restriction présumée de la croissance fœtale (avec ou sans troubles hypertensifs) ont un risque de mortalité plus élevé que ceux nés après un travail prématuré. Les autres facteurs de risque d'accouchement prématuré ne sont pas significativement associés à un risque de décès néonatal excessif. Dans cette cohorte, 24% des cas de naissances prématurées sont dus à une RPM (11).

Dans une optique de prévention proactive, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations aux professionnels de santé en 2005 pour la prévention des naissances prématurées (12). Ainsi, un certain nombre de mesures préventives sont basées sur l'information fournie aux femmes enceintes concernant la surveillance médicale renforcée, le recours aux tocolytiques ou encore l'alitement partiel, complet voire l'hospitalisation.

#### **1.1.4. Physiopathologie**

Dès la fin du premier trimestre de grossesse, l'ébauche des principaux organes est finalisée. Un processus de maturation va leur permettre d'acquérir les fonctions physiologiques qui les caractérisent. La naissance prématurée d'un enfant interrompt ce processus in utero et les principales comorbidités du prématuré seront liées au degré d'immatunité de ces organes à la naissance. Les progrès médicaux récemment accomplis ont permis de cibler les soins indispensables à la survie de ces nouveau-nés, l'objectif principal étant de substituer certaines de ces fonctions immatures.

##### **- Immatunité pulmonaire (13)**

La fonction respiratoire des poumons requière la fabrication d'un surfactant endogène aux propriétés tensio-actives qui tapisse la surface des alvéoles pulmonaires. La capacité de production de ce surfactant apparaît en moyenne après la 32<sup>ème</sup> SA, même s'il existe une grande variabilité interindividuelle. Les poumons immatures du nouveau-né prématuré ne synthétise pas cette substance et risque de développer une maladie des membranes hyalines (MMH). Cette pathologie se caractérise par un stockage résiduel d'air insuffisant à la fin de l'expiration. Le nouveau-né présente alors un syndrome de détresse respiratoire qui se traduit par des signes de lutte respiratoire (score de Silverman), des dyspnées et une cyanose localisée ou généralisée. Deux stratégies thérapeutiques luttent contre ce déficit et ont nettement modifié le devenir respiratoire des prématurés. Lorsque l'accouchement est prévisible, l'administration d'une corticothérapie anténatale à la maman permet de stimuler la production de surfactant en accélérant la maturation pulmonaire fœtale. En cas

d'accouchement inopiné, un surfactant exogène sera instillé par voie endotrachéale dans les premières heures de vie du nouveau-né.

Le nouveau-né prématuré présente également un déficit de tonus musculaire, une absence de rigidité de la cage thoracique et une commande respiratoire centrale défaillante. Des pauses de la respiration, appelées apnées, peuvent entraîner une désaturation (diminution de la quantité d'oxygène transporté par les globules rouges). Associée à une assistance respiratoire, le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré repose essentiellement sur l'administration de stimulants respiratoires dérivés de la caféine. L'assistance respiratoire est fondamentale dans la prise en charge de l'immatrité. La désobstruction des voies aériennes est l'une des premières urgences à la naissance. Elle est suivie par la mise en place d'une ventilation assistée, adaptée au degré de la détresse respiratoire. On distingue la ventilation mécanique nasale conventionnelle (insufflateurs manuels classiques ou avec pièce en T), la ventilation non invasive (Nasal Continuous Positive Airway Pressure ou nCPAP) et la ventilation invasive (intubation nasotrachéale).

Le pneumothorax est l'une des complications à court terme de la ventilation artificielle agressive. En effet, une insufflation trop puissante associée à la fragilité des tissus pulmonaires du prématuré peut entraîner une rupture alvéolaire avec un épanchement d'air dans la cavité pleurale. Enfin, l'utilisation prolongée de la ventilation assistée peut provoquer une inflammation et une hyperactivité bronchique. Il y a alors un risque de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). C'est l'une des complications les plus fréquentes de la prématurité. Son incidence est directement associée au faible AG et au faible PN. La DBP mineure concerne 50% des enfants nés entre 26 - 28 SA et 80% de ceux nés avant 26 SA. La DBP modérée ou sévère concerne 30% des enfants nés avant 25 SA et 20% de ceux nés entre 26 et 28 SA (14). Suite à l'instauration de la corticothérapie anténatale et à l'amélioration des techniques de ventilation, seule la forme modérée de cette pathologie est généralement observée. Elle est caractérisée par un arrêt et une altération du développement alvéolaire aboutissant à une réduction de la surface alvéolaire à l'âge adulte. En 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) détaille la conduite à tenir quant à l'utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la DBP (15). La corticothérapie systémique peut être envisagée qu'après les 3 premières semaines de vie chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique dans

le seul dans le but d'aider à l'extubation (ou d'éviter une ré-intubation secondaire liée à la sévérité de la DBP).

- **Immaturité cardio-respiratoire**

Le canal artériel est un petit vaisseau sanguin reliant l'artère pulmonaire à l'aorte et qui existe durant toute la vie fœtale. En temps normal, sa fermeture se produit spontanément dans les heures suivant la naissance. En cas de prématurité, il est fréquent qu'il tarde à se fermer, on parle alors de persistance du canal artériel (PCA). Cela conduit à un défaut d'apport sanguin au niveau pulmonaire (reflux de sang vers le poumon) obligeant l'organisme à augmenter son rythme cardiaque par mécanisme compensatoire. Ce processus cardio-respiratoire aboutit à une désaturation en oxygène. Une prise en charge médicamenteuse est réalisée en première intention. L'indométacine et l'ibuprofène ont fait leur preuve dans cette indication. Une récente analyse Cochrane s'intéresse au traitement de la PCA chez les nouveau-nés prématurés et/ou de faible PN par l'ibuprofène. Elle compare l'ibuprofène à l'indométacine en termes d'efficacité et d'innocuité à partir de 33 études portant sur 2190 nourrissons. Les résultats démontrent que l'ibuprofène est aussi efficace que l'indométacine, avec moins d'effets indésirables transitoires sur les reins. Il réduirait également le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Néanmoins, il n'existe pas encore d'étude évaluant l'effet de l'ibuprofène à long terme (16). La fermeture artificielle du canal par intervention chirurgicale est envisagée en cas d'échec du traitement médicamenteux.

D'autre part, le système de contrôle du rythme cardiaque est fréquemment défaillant chez ces enfants. Il est donc primordial de réaliser un suivi continu de la fréquence cardiaque afin de détecter d'éventuels troubles du rythme.

- **Immaturité digestive**

La maturation des fonctions digestives (motricité, absorption et digestion) n'est pas complètement achevée lors d'une naissance prématurée. La succion est l'un des premiers mouvements à apparaître in utero et la déglutition est présente dès 15 SA. Néanmoins, ces fonctions nécessitent une maturation jusqu'au terme de la grossesse, l'enchaînement succion-déglutition étant significatif entre 32 et 34 SA. Elles continueront à se modifier de façon importante jusqu'à l'âge de trois ans. Ex utero, la coordination de succion-déglutition-respiration s'établit à partir de 32 SA (17). Avant cet âge, la nutrition entérale (NE) du nouveau-né prématuré par sonde gastrique est incontournable. Les nutriments sont alors directement assimilables par l'intestin pour une redistribution sanguine. L'approche par voie

entérale stimule la maturation des autres fonctions digestives et diminue les risques d'atrophie intestinale ou de défaut d'absorption/digestion. Il est préconisé de stimuler le développement du tractus digestif par instauration précoce d'une nutrition dite « trophique » consistant à délivrer de faibles volumes de lait à l'enfant.

Un retard de la vidange gastrique et un reflux gastro-œsophagien (RGO) sont fréquemment observés chez le nouveau-né prématuré. Les facteurs favorisant le RGO regroupent l'immaturation du système anti-reflux, la longueur de l'œsophage, l'emploi d'une sonde gastrique, les xanthines (caféine et théophylline) ou encore les éventuels problèmes respiratoires comme la MMH et la DBP. En attendant la régression spontanée de ce phénomène, des mesures hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux peuvent être utilisés. Il est préconisé de réévaluer les modalités d'administration de la NE et d'adapter la position de l'enfant. L'utilisation de xanthines doit également être réévaluée. Devant un tableau sévère, les médecins sont parfois conduits à prescrire un prokinétique (cisapride, dompéridone, métoclopramide, érythromycine) et/ou un anti sécrétoire (ranitidine, oméprazole) (18).

L'ECUN est l'urgence médico-chirurgicale digestive la plus commune de la période néonatale. On estime sa prévalence globale entre 1 et 5% des admissions en néonatalogie et entre 1 et 3 pour 1000 naissances vivantes (19). Des lésions dues à un mécanisme inflammatoire apparaissent sur les parois intestinales et la nécrose peut aboutir à une perforation intestinale. La classification de Bell (1978) distingue 3 stades selon les signes généraux, digestifs et radiologiques de cette pathologie (20). Les critères ont été modifiés au fur et à mesure des connaissances accumulées pour améliorer le diagnostic de l'ECUN. Les nombreux facteurs de risque à l'origine de cette comorbidité sont relatifs à l'hypoxie ischémique (PCA, détresse respiratoire...), à l'infection et à l'alimentation. Ainsi, l'alimentation précoce, associée à l'immaturation du système immunitaire, est parfois impliquée dans ce processus pathologique. Son traitement impose une mise au repos du tube digestif et une antibiothérapie probabiliste (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, aminosides ou métronidazole) sur 48 heures puis adaptée aux résultats bactériologiques. En effet, l'origine infectieuse est systématiquement suspectée malgré le caractère multifactoriel de l'étiologie de l'ECUN. Des mesures d'isolement sont préconisées dans les services de néonatalogie. Une chirurgie peut être proposée dans les ECUN sévères de type 3. Une analyse Cochrane de 2012 met en évidence le rôle des probiotiques dans la réduction de l'ECUN et de la morbidité associée chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g. En effet, les probiotiques

(lactobacilles seuls ou associés aux bifidobactéries) améliorent les réponses immunitaires de l'hôte, l'exclusion compétitive des bactéries pathogènes et la prévention de l'émigration bactérienne. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les formules et les posologies optimales (21).

- **Immaturité hépatique**

L'ictère du prématuré est extrêmement fréquent. Il débute au 2 - 3<sup>ème</sup> jour de vie et dure seulement quelques jours. L'accumulation sanguine de la bilirubine (produit de dégradation naturelle de l'hémoglobine) donnant une teinte cutanée caractéristique est provoquée par l'immaturité du métabolisme et de l'élimination de ce pigment. En attendant la maturation spontanée des fonctions hépatiques, des séances de photothérapie facilitent son élimination.

- **Immaturité rénale**

Les principales fonctions rénales (hémodynamique, glomérulaire et tubulaire) sont immatures chez le prématuré. Pendant sa phase d'adaptation à la vie extra-utérine, les reins assurent leur rôle d'épuration tout en maintenant l'homéostasie hydro-électrolytique malgré un capital en néphrons réduit. En effet, la néphrogenèse n'a lieu qu'au cours de la vie utérine, avec près de 60% de néphrons formés lors du troisième trimestre. Ce défaut de maturation augmente le risque d'hypertension et d'insuffisance rénale au long terme. La connaissance des facteurs de risque liés à l'insuffisance rénale chronique et à l'hypertension permet de mettre en place des stratégies de prévention dès la naissance.

Il est indispensable d'adapter la nutrition postnatale aux nombreux changements hydro électrolytiques qui s'opèrent au cours des premiers jours de vie. Des ionogrammes urinaires et sanguins réguliers sont nécessaires à l'adaptation des apports nutritionnels.

- **Immaturité du système nerveux central**

La naissance prématurée interrompt le processus normal du développement cérébral. En effet, certaines étapes cruciales de la maturation cérébrale s'effectuent entre la 24<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> SA. Ces enfants courent alors un plus grand risque de mortalité et de troubles neurologiques à long terme que les enfants nés à terme. Certaines comorbidités liées à la prématurité (troubles respiratoires, malnutrition, infections ...) peuvent également aggraver l'état de vulnérabilité cérébrale de l'enfant. Les fonctions neuromotrices, sensorielles, cognitives et psychiques peuvent être endommagées. Les complications associées à cette immaturité sont multiples, tardives et difficilement prévisibles.

### **1.1.5. Croissance**

Un défaut de croissance fœtale peut être responsable de mortalité fœtale in utéro, de mortalité périnatale ou de complications périnatales multiples. En 2013, il concernait plus de 80 000 grossesses par an en France et était la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité néonatale (22). Il peut être également responsable de prématurité. En effet, il semble que la naissance prématurée puisse être un mécanisme d'adaptation et d'échappement à un environnement défavorable associé à une souffrance fœtale. Il est démontré que l'association d'une naissance prématurée à un défaut de croissance intra-utérin augmente le risque de comorbidités comme la détresse respiratoire néonatale, la DBP et l'ECUN (23). Pour toutes ces raisons, l'étude de la croissance du prématuré est d'une réelle importance en néonatalogie pour prévenir la survenue de complications et pour optimiser la croissance de rattrapage postnatale.

Plusieurs termes sont utilisés pour qualifier un défaut de croissance: l'hypotrophie, le retard de croissance ou la restriction de croissance. Il est essentiel d'attribuer à chaque terme une signification précise. Le poids est généralement choisi comme dimension anthropométrique de référence mais la taille et le périmètre crânien (PC) sont également utilisés.

#### **- L'hypotrophie fœtale ou intra-utérine**

L'ENP rapporte un taux stable d'enfants hypotrophes en France, qui est de 7,1% depuis 1998 (24). L'hypotrophie est définie en référence à un poids en dessous d'une limite statistique donnée par des courbes anthropométriques de référence. La croissance fœtale est généralement estimée de manière rétrospective, à partir des mensurations de l'enfant à la naissance. Ainsi, l'hypotrophie intra-utérine se définit par un PN inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile du poids de référence pour un sexe et un AG donné. L'hypotrophie sévère est caractérisée par un PN inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. Le terme anglais « Small For Gestational Age » ou SGA est parfois employé. On utilisera le terme « Appropriate for Gestational Age » ou AGA pour les nouveau-nés eutrophes.

On distingue l'hypotrophie dysharmonieuse, la plus fréquente, qui concerne essentiellement le poids et l'hypotrophie harmonieuse qui concerne les 3 principaux paramètres biométriques (PC, taille et poids). Cette dernière survient précocement au cours de la grossesse et témoigne d'un processus pathologique essentiellement d'origine constitutionnelle.

- **Le retard de croissance intra-utérin**

Le terme de retard de croissance intra-utérin (RCIU) est réservé au diagnostic d'un ralentissement de la croissance fœtale évalué au cours du suivi échographique. Ce concept suppose que la croissance du fœtus est retardée par un processus pathologique durant la vie fœtale. Le RCIU est donc une anomalie dynamique de la croissance fœtale qui peut aboutir à une hypotrophie fœtale. Ayant les mêmes limites statistiques, les termes d'hypotrophie fœtale et de RCIU sont souvent utilisés de façon synonyme. A l'heure actuelle, on estime que 4 RCIU sur 5 ne sont pas diagnostiqués pendant la grossesse. Les causes de RCIU peuvent être d'origine vasculaire, environnementale ou fœtale mais son étiologie reste inconnue dans 40% des cas (22).

- **La restriction de croissance fœtale** (25)

Progressivement, il a été nécessaire de considérer les facteurs génétiques, maternels et obstétricaux pour identifier une anomalie du développement fœtal. C'est ainsi que les notions de courbes personnalisées et de restriction de croissance fœtale se sont développées. Elles permettent d'obtenir un meilleur reflet de la physiopathologie de l'anomalie de croissance in utero en prenant en compte le potentiel de croissance individuel de chacun. Ainsi, un nouveau-né classé hypotrophe selon une courbe de croissance standard n'est pas forcément affecté par un retard de croissance, il est reclassé en nouveau-né « constitutionnellement petit ». L'incidence des complications pour ces enfants est comparable aux nouveau-nés eutrophes. A l'inverse, un nouveau-né peut subir une restriction de croissance sans être hypotrophe. Ainsi, la prise en charge pré- et postnatale est affinée. Cette vision semble plus pertinente pour prévoir le devenir à long terme de ces enfants, tant au plan staturo-pondéral qu'au plan neuro-développemental. L'incidence de la restriction de croissance fœtale en France est voisine de 4% et reste stable au fil des années.

L'association d'un RCIU à la grande prématurité accentue le risque de mortalité et de morbidité neurologiques néonatales. Inévitablement, la croissance intra-utérine a des répercussions sur l'évolution de la croissance. L'obtention d'un phénomène de rattrapage staturo-pondéral implique que les apports nutritionnels soient suffisants pour induire une accélération de la vitesse de croissance, qui doit être plus élevée que celle observée chez un enfant eutrophique de même AG. Les mécanismes d'adaptation postnatale à la vie extra-utérine, la prise en charge de l'alimentation artificielle et l'apparition progressive des complications (syndrome de détresse respiratoire, PCA, ECUN et infections nosocomiales) sont susceptibles de compromettre la croissance postnatale et le rattrapage du RCIU.

- **La croissance extra utérine**

Indépendamment de l'hypotrophie fœtale, un retard de croissance extra utérin (RCEU) apparaît fréquemment chez l'enfant prématuré. De même que pour la croissance in utéro, on rapproche les termes d'hypotrophie acquise et de RCEU. Le terme de restriction de croissance postnatale est également employé. Le nouveau-né prématuré est généralement en phase d'hyper catabolisme durant ses premiers jours de vie. Ses dépenses énergétiques étant plus élevées qu'un enfant à terme, ses besoins nutritionnels seront d'autant plus importants. Selon le Comité de Nutrition de l'American Academy of Pediatrics, l'objectif de la prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés prématurés est d'obtenir un taux de croissance et un gain pondéral identiques à ceux d'un fœtus normal au même AG (26). Dans ce contexte de prématurité, la prévention de l'apparition d'un déficit de croissance acquis se positionne comme principal objectif. En pratique, il est difficile d'assurer en période postnatale une croissance équivalente à la croissance qu'aurait eu le même enfant en conditions intra-utérines, soit environ 15 g/kg/j (27).

Il faut noter que la croissance postnatale des nouveau-nés atteints d'un RCIU est en général plus rapide que celle des enfants eutrophes. Ainsi, 90% de ces enfants rattrapent les valeurs normales de croissance staturo-pondérale vers l'âge de 2 - 3 ans (28). De nombreuses études mettent en évidence une relation entre l'augmentation du risque d'échec de croissance postnatale et la diminution de l'AG et du PN. Selon ces études, près de 30 à 50% des prématurés sont considérés comme hypotrophes à la sortie du service (29–33). Cet écart de résultats est dû aux différents choix de sélection des cohortes de nouveau-nés prématurés et des limites des définitions de RCEU. Il faut également tenir compte des écarts de prise en charge de ces enfants selon le pays d'origine des études. Certains ont mis en évidence une corrélation entre la croissance fœtale et certaines morbidités néonatales (syndrome de détresse respiratoire sévère, DBP, septicémies et ECUN). Ces pathologies ont un impact sur la vélocité de la croissance. Ils démontrent que les nouveau-nés n'ayant pas développé de pathologie durant l'hospitalisation ont un meilleur gain pondéral que ceux ayant déclaré ces comorbidités (29,34).

De nombreuses études mettent en cause la nutrition des nouveau-nés prématurés au cours de leurs premières semaines de vie. En pratique, la qualité des soins nutritionnels est évaluée en examinant l'apport quotidien en nutriments. Le RCEU serait le reflet de la perte de poids initiale pendant une période critique du développement. Le résultat de cette nutrition sous optimale est un déficit essentiellement protéino-calorique. En effet, comme le décrivent

Embleton et al., près de la moitié de la variation de la croissance postnatale est liée à un déficit en énergie et en protéines. Ils suggèrent qu'une image plus réaliste peut être obtenue en exprimant les données selon le déficit nutritionnel cumulatif. Ainsi, à une semaine de vie, ils observent un déficit de plus de 300 kcal/kg et de 12 g/kg en protéines. Ils démontrent que les nouveau-nés prématurés de moins de 30 SA accumulent un déficit calorique de 500 kcal/kg et un déficit protéique de 23 g/kg au cours des 5 premières semaines de vie. Dans cette étude, 45% de la variation de croissance n'est pas expliqué. Ceci souligne l'importance d'évaluer le rôle des facteurs non nutritionnels dans l'incidence du RCEU (35).

La plupart des nouveau-nés prématurés sortent du service de néonatalogie hypotrophes. Cependant, leur suivi à long terme révèle que la majorité d'entre eux bénéficient d'un rattrapage staturo-pondéral pendant l'enfance. Le poids est généralement rattrapé vers l'âge de 6 mois et la taille à l'âge d'un an (36).

Les premiers jours de vie du prématuré sont caractérisés par une perte de poids postnatale. Ce phénomène d'adaptation à la vie extra-utérine est principalement dû à une perte hydrique par contraction du compartiment extracellulaire (15% du poids corporel chez le prématuré). Le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique est essentiel chez ces enfants. Ils présentent une masse hydrique totale élevée, dépassant 80% de leur masse corporelle. De plus, la masse hydrique des enfants prématurés atteints d'un RCIU est supérieure à celle des enfants eutrophiques de même AG. La croissance pondérale doit donc être évaluée avec précaution car elle ne tient pas compte de la qualité du gain pondéral ni de la composition corporelle.

#### - **Méthodes de mesure de la croissance**

Il est commun de représenter les mensurations brutes des nouveau-nés prématurés par des indices anthropométriques basés sur les valeurs d'une population de référence. Cette association de mesures permet d'interpréter de façon simplifiée, reproductible et universelle le développement staturo-pondéral et par extension l'état nutritionnel de ces enfants. On distingue le percentile et le Z-score. Ces deux indices sont ajustés selon le sexe et l'AG exprimé en SA. La Loi Normale centrée réduite permet de passer aisément des Z-Scores aux percentiles selon la formule :

Centile =  $(\Phi (Z \text{ score}) * 100)$  avec  $\Phi$  est la fonction de répartition de la Loi Normale.

Actuellement, il existe plusieurs courbes de référence relatives à la trophicité. En France, ce sont les courbes Audipog exprimées en percentiles qui sont les plus employées (37,38).

Les percentiles sont les valeurs de la variable qui divisent la population en 100 groupes égaux en nombre. Les valeurs cibles les plus souvent employées pour la définition de l'hypotrophie sont les 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> percentiles.

Les Z-scores sont couramment utilisés pour définir l'hypotrophie acquise. Le Z-score est un score d'écart-type. Il s'exprime en nombre de déviations standards (DS) par rapport à une valeur centrale de la population de référence. On utilise la formule :  $Z\text{-score} = (x-\mu)/\gamma$  dans laquelle ( $\mu$ ) et ( $\gamma$ ) représentent respectivement la moyenne et l'écart type de la mesure dans la population de référence et ( $x$ ) représente la mesure brute de l'enfant.

La restriction de croissance postnatale est définie par la variation de Z-score ( $\Delta Z\text{-score}$ ). Ainsi, la différence entre le Z-score à un âge donné et le Z-score du poids de naissance permet de s'affranchir de la croissance prénatale. Elle correspond à la perte de déviation standard, soit une variation négative de Z-score.

#### **1.1.6. Conséquences et suivi de la prématurité**

Lorsque la naissance prématurée ne peut être évitée, il y a un risque accru de complications à court et long terme.

##### **- A court terme**

Depuis 15 ans, de nombreux progrès ont été effectués dans la prise en charge de la prématurité. Comparée à la première étude Epipage, la seconde étude observe une augmentation de 14% de la survie sans morbidité sévère pour les prématurés nés entre 25 et 29 SA et de 6% pour les enfants nés entre 30 et 31 SA. Les résultats de l'étude Epipage 2 sont résumés dans le Tableau 2 (39). Cette étude constate que le taux de survie diminue avec l'augmentation du stade de prématurité. Pourtant, les naissances prématurées restent la première cause de mortalité infantile, devant les malformations congénitales.

Tableau 2: Résultats de survie et de morbidité de l'étude Epipage 2 (39)

Stade de prématurité	Nombre de semaines d'aménorrhée (SA)	Pourcentage de survie	% d'enfants sortis de néonatalogie sans être atteint par une pathologie néonatale grave (morbidité sévère)
Extrêmes prématurés (n=2205)	avant 24 SA	0.7%	0%
	24 SA	31%	12%
	25 SA	59%	30%
	26 SA	75%	48%
Grands prématurés (n=3257)	27-31 SA	94%	81%
Modérément prématurés (n=1234)	32-34 SA	99%	97%

SA : semaines d'aménorrhée

Les complications les plus fréquemment observées au cours de la période néonatale sont nombreuses et généralement liées à l'immaturation des enfants prématurés (Tableau 3).

Tableau 3: Complications du nouveau-né prématuré

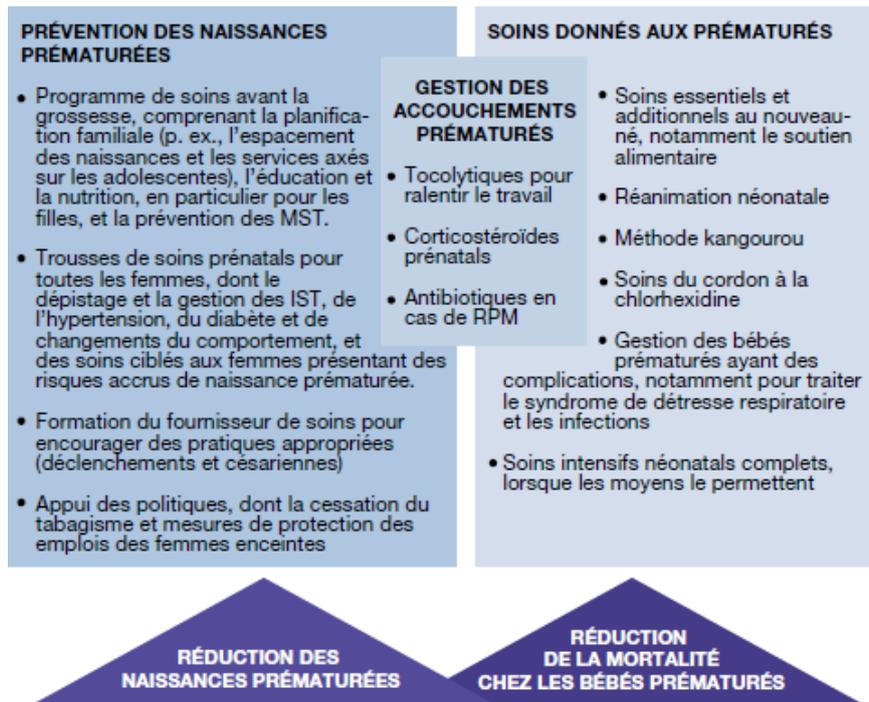
<b>Respiratoire</b>	apnées, syndrome de détresse respiratoire, MMH, DBP, pneumothorax
<b>Hémodynamique</b>	hypertension artérielle pulmonaire, PCA
<b>Digestive</b>	ECUN
<b>Neurosensorielle</b>	hémorragies cérébrales, rétinopathies, déficiences auditives
<b>Infections</b>	infections materno-fœtales, infections liées aux soins
<b>Autres</b>	anémie secondaire à un défaut sécrétion d'érythropoïétine, ictère à bilirubine libre par immaturité de la glycuco-conjugaison, hypoglycémie, ostéopénie, hypothermie

*DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante ; MMH : maladie des membranes hyalines ; PCA : persistance du canal artériel*

Plusieurs études indiquent que les décès provenant de complications liées aux naissances prématurées peuvent être réduits de plus de trois quarts sans recourir à des soins néonataux intensifs. L'OMS préconise plusieurs méthodes de prévention et de prise en charge visant à réduire de moitié la mortalité néonatale. Le maintien du bébé au chaud, le soutien à

l'allaitement maternel et les soins de base pour traiter les infections et les problèmes respiratoires font partis des soins primordiaux proposés (Figure 4) (40).

Figure 4: Méthodes de prévention des naissances prématurées et de réduction du nombre de décès de prématurés (40)



### - Au long terme

Certains troubles gastro-intestinaux et pulmonaires peuvent perdurer chez l'enfant né prématurément. Il est également établi que les comorbidités néonatales et les défauts de croissance durant les premiers mois de vie ont un impact sur le devenir à long terme. Les enfants prématurés avec un RCIU ont plus de risque de développer des troubles cognitifs et comportementaux, ainsi que des difficultés scolaires par rapport aux enfants nés eutrophes (41). De plus, il a été démontré que le retard de croissance postnatale est significativement associé à l'apparition de paralysie cérébrale chez les enfants eutrophes à la naissance (42). Les équipes médicales redoutent les handicaps permanents liés aux complications neuro-développementales du prématuré. Il existe en région Provence-Alpes-Côte-D'azur (PACA), comme en France, une tendance à la hausse des déficiences et handicaps d'origine périnatale. Les fonctions neuromotrices, sensorielles, cognitives et psychiques peuvent être endommagées et aboutissent à un déficit visuel, un trouble de l'audition, une déficience mentale ou encore à une infirmité motrice cérébrale. L'étude Epipage 1 a évalué le devenir neuro-développemental d'enfants nés anciens grands prématurés à l'âge de 5 et 8 ans, en le comparant à celui d'un échantillon d'enfants nés à terme. L'analyse à 5 ans constate que 40%

des prématurés présentent un trouble moteur (paralysie cérébrale) ou un retard intellectuel ou une déficience sensorielle, contre 12% des enfants nés à terme. Les formes légères représentent 25% de ces séquelles, contre 5% de séquelles graves. Cette étude observe également que les troubles du comportement sont deux fois plus fréquents dans le groupe des anciens prématurés (43). À 8 ans, 95% de ces enfants sont scolarisés en classe ordinaire contre 99% des enfants nés à terme. Les 5% restants sont scolarisés en classe spécialisée ou en institution. 18% des grands prématurés ont redoublé au moins une fois contre 5% des enfants à terme (44). Au vu des modifications de prise en charge néonatale, l'actualisation des données Epipage s'est avérée nécessaire. Concernant l'étude Epipage 2, la troisième étape de suivi à l'âge de 5 ans et demi est actuellement en cours.

Ainsi, un enfant prématuré a besoin d'un suivi médical régulier afin de suivre son développement tout au long de sa petite enfance, c'est-à-dire au moins jusqu'à l'âge de 7 ans (Figure 5). En identifiant le plus tôt possible d'éventuelles difficultés, une prise en charge adaptée peut être mise en place. À l'âge de 5 ans, 41% des enfants nés entre 24 et 28 SA, ont bénéficié de soins spécifiques, contre 15% des enfants nés à terme. Ces enfants ont consultés pour des séances ambulatoires spécifiques en kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, psychiatrie ou ont été accueillis en centre de réadaptation spécialisé. Entre 5 et 8 ans, ces taux ont augmenté pour atteindre respectivement 61% et 36% des enfants. La majorité des soins était représentée par une prise en charge orthophonique ou psychologique (45).

Figure 5: Le suivi médical après la sortie du service de néonatalogie



Certaines études encouragent le suivi au long cours des adultes anciens prématurés. L'étude canadienne HAPI (Health of Adult Preterms Investigation) a mis en évidence un risque accru de développer une maladie chronique comme le diabète, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et l'ostéoporose dans un contexte de naissance prématurée. Cette étude a évalué l'état de santé général d'un point de vue cardiovasculaire, pulmonaire, métabolique, rénal, oculaire et osseux de jeunes adultes nés prématurément entre 1987 et 1994. Luu et al. affirment que le risque de mortalité prématurée est augmenté de 40% chez les adultes avec antécédents de prématurité, comparés aux adultes nés à terme. Ils préconisent de considérer la naissance prématurée comme un facteur de risque probable du syndrome métabolique. En ciblant les patients à risque selon leur historique périnatal, des mesures préventives pourraient être proposées telles que le suivi de la tension artérielle, l'activité physique ou encore un régime riche en calcium (46).

#### **1.1.7. Organisation de la prise en charge des prématurés**

Depuis la parution des décrets du 9 octobre 1998 modifiant le Code de la santé publique (CSP), les maternités sont classées selon le niveau de soins prodigué aux nouveau-nés :

- Les maternités de type I disposent d'une unité d'obstétrique prenant en charge des grossesses à bas risque. Les nouveau-nés bénéficient d'une prise en charge pédiatrique adaptée pour les examens initiaux.
- Les maternités de type II disposent d'une unité d'obstétrique adaptée à la prise en charge de grossesses à risque modéré. Une unité de néonatalogie est présente pour les nouveau-nés nécessitant une surveillance particulière mais elle n'est pas en capacité de délivrer des soins de réanimation. Les maternités de type IIb se distinguent par la présence d'une unité de soins intensifs.
- Les maternités de type III disposent d'une unité d'obstétrique, d'une unité de néonatalogie et d'une unité de réanimation néonatale. Elles prennent en charge les grossesses à haut risque et les nouveau-nés présentant des détresses sévères.

D'après les données 2013 de l'Agence Régionale de Santé (ARS), la région PACA comptabilise 42 maternités dont 30 publiques et 12 privées. Elle dispose de 24 maternités de type I, 9 maternités de type IIa, 6 maternités de type IIb et 3 maternités de type III (47).

Que ce soit pour des raisons médicales ou chirurgicales, les décisions médicales de transferts inter-maternités sont fréquentes. On emploie le terme de transfert in utero (TIU) ou materno-

fœtal (TMF) lorsque la situation nécessite une maternité dont le niveau de soins est adapté à l'état de santé de la mère ou à celui de son bébé. Le transfert postnatal (TPN) est réalisé immédiatement après la naissance, quand l'état du nouveau-né nécessite un transfert dans un service de néonatalogie ayant un niveau de soins adapté. La prématurité est l'une des raisons du transfert postnatal. En effet, elle exige un soutien plus ou moins technique selon l'AG. Une nutrition optimale associée à un environnement propice tel que la couveuse est suffisant pour une prématurité moyenne. En revanche, la prise en charge d'une grande ou extrême prématurité requière une adaptation de la nutrition (par sonde et/ou perfusion) ainsi qu'un monitoring cardiaque et respiratoire. Ces transferts sont coordonnés par des Réseaux de santé en périnatalité. Ce sont des structures de coordination, d'appui, d'évaluation et d'expertise médicale exerçant des missions dans le champ de la santé périnatale, en amont et en aval de la naissance.

Le 10 octobre 2013, la Société Française de Néonatalogie (SFN) a organisé les premiers Etats Généraux de la Prématurité dans le but de sensibiliser l'opinion aux enjeux de ce problème de santé publique. 10 propositions ont été soumises pour l'élaboration d'un Plan gouvernemental pour la prématurité. Parmi ces propositions, on retrouve la mise en place avant la conception d'une consultation afin de mieux prévenir la prématurité en fonction des facteurs de risque, un meilleur accompagnement des situations de précarité, une meilleure coordination des soins en renforçant l'action des Réseaux de périnatalité ou encore l'organisation du parcours de soins de l'enfant né prématuré jusqu'à l'âge scolaire au sein de réseaux ville-hôpital et structures de prise en charge.

## **1.2. La prise en charge nutritionnelle du nouveau-né prématuré**

### **1.2.1. La nutrition parentérale**

La perception du sang comme support nutritif est ancestrale. Les progrès scientifiques portant sur la physiologie animale et humaine ont permis de faire rapidement évoluer l'histoire de la nutrition parentérale (NP). En 1655, l'astronome et architecte Sir Christopher Wren réalise les premières injections intraveineuses de vin, de bière et d'opiacés chez le chien. Dès le début du 19<sup>ème</sup> siècle, les 3 principaux nutriments essentiels à l'organisme sont découverts. Leur métabolisme est exploré et leur impact calorique est alors établi. Les auteurs s'accordent sur l'année 1831 comme date de naissance des solutés de perfusion, à partir des travaux de Thomas Latta. Moutard-Martin et Richet réalisent les premières administrations intraveineuses de sucre chez l'homme en 1872. Les solutés de glucose feront leur apparition dans la Pharmacopée européenne dès 1926. Il faut attendre les années 1930 pour voir apparaître la notion d'acides aminés essentiels. En 1937, William Cumming Rose met alors en évidence les bénéfices de l'apport protéique dans le développement adéquat du corps humain. 2 ans plus tard, la première perfusion de nutrition parentérale totale chez l'homme est réalisée par Elman et Weiner (48). L'association des lipides à la NP est plus tardive, les premières émulsions lipidiques apparaissent en 1963. Dès lors, divers solutés sont développés et améliorés à partir des connaissances accumulées et des progrès réalisés. Dans les années 1960, Dudrick et al. confirment la corrélation entre une croissance optimale et l'administration d'une nutrition parentérale (49). La NP est introduite progressivement comme prise en charge médicale. Ses indications et sa consommation n'ont cessé de croître dans la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. Sa première utilisation en pédiatrie remonte à 1968 pour la prise en charge de troubles de l'alimentation chez un enfant atteint d'une paralysie d'origine cérébrale. L'association de la NE à l'alimentation parentérale est progressivement instaurée au cours des années 90 (50,51).

Actuellement, la prématurité représente l'indication la plus concernée par ce soutien nutritionnel. L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a réalisé un état des lieux des pratiques de NP en pédiatrie. Le rapport publié en janvier 2015 démontre que 82% des poches de NP pédiatriques prescrites en 2013 et déclarées par les établissements répondants à l'enquête sont destinées à la néonatalogie (52).

### 1.2.1.1. Définitions et réglementations

La NP se définit comme une technique de nutrition artificielle employant la voie veineuse. Elle est considérée comme médicament au sens de l'article L. 5111-1. du Code de la santé publique (CSP) :

*« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] »*

Les mélanges nutritifs préparés dans le cadre d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) répondent aux définitions de préparations magistrales et hospitalières du CSP selon l'article L. 5121-1. :

*« 1° **Préparation magistrale**, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...] ;*

*2° **Préparation hospitalière**, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...], par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ; [...] »*

Ayant le statut de médicament, la NP est soumise à prescription médicale. Celle-ci doit être effectuée conformément à l'article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

- **Préparation au sein d'une pharmacie hospitalière**

La préparation et le contrôle des préparations de NP sont sous la responsabilité des pharmaciens hospitaliers exerçant dans les PUI, ces structures sont présentées dans l'article L. 5126-1 du CSP :

*« Les établissements de santé et les établissements médico-sociaux dans lesquels sont traités des malades, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les hôpitaux des armées, les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 ainsi que les organismes, établissements et services mentionnés aux articles L. 5126-9 et L. 5126-13 peuvent disposer d'une ou plusieurs **pharmacies à usage intérieur** dans les conditions prévues au présent chapitre. [...] »*

L'activité de préparation de médicament à usage humain au sein d'un établissement de santé doit être effectuée exclusivement dans les locaux de la PUI comme explicité dans l'article L. 5126-5 du CSP :

*« La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est responsable du respect de celles des dispositions ayant trait à l'activité pharmaceutique. [...] »*

*La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment :*

*-d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, **la préparation, le contrôle**, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 [...] et d'en assurer la qualité ; [...]*

*-de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique. [...] »*

Le CSP précise les modalités d'application de cet article dans l'article R. 5126-9 :

*« Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-2, notamment :*

*1° La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ; [...]*

Dans ces conditions, la PUI est en capacité de réaliser ces préparations dans des conditions optimales d'asepsie. L'activité de préparation en PUI est soumise au respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) dont la décision d'application a été publiée au Journal Officiel du 21 novembre 2007 :

*« Article 1*

*Les principes de bonnes pratiques de préparation sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision.*

*Article 2*

*Ces principes de bonnes pratiques de préparation sont applicables, dans les conditions définies en annexe, aux officines de pharmacies mentionnées à l'article L. 5125-1 du code de la santé publique et aux **pharmacies à usage intérieur** des établissements mentionnés à l'article L. 5126-1 du code de la santé publique. [...]* »

Ce texte de référence opposable, également destiné aux pharmaciens de ville, garantit la qualité des préparations pharmaceutiques. Il détaille les dispositions relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation applicables aux préparations stériles telles que les mélanges nutritifs administrés par voie parentérale. Celles-ci imposent des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulière et pyrogène. Il convient d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher ces contaminations. La préparation de NP doit être réalisée sous hotte à flux d'air laminaire ou dans un isolateur, au sein d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) dédiée.

La PUI est également soumise aux registres des Pharmacopées française et européenne comme développée dans l'article R. 5112-2 du CSP :

*« Les dispositions de la pharmacopée française et de la pharmacopée européenne sont rendues obligatoires par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, publiée sur le site internet de l'agence. »*

Et dans l'article L. 5121-6 du CSP :

*« Pour l'exécution des préparations mentionnées aux 1°, 2° et 3° de l'article L. 5121-1, seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée peuvent être utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant auxdites spécifications disponible et adaptée à la réalisation de la préparation considérée. »*

La préparation de mélanges nutritifs dans les services de soins est proscrit afin d'assurer le respect des recommandations d'asepsie et des guides de bonnes pratiques cités précédemment.

- **Sous-traitance de la préparation**

Lorsque la pharmacie hospitalière d'un établissement de santé ne vérifie pas les conditions énoncées précédemment, le CSP l'autorise à sous-traiter la fabrication et/ou le contrôle des préparations magistrales et hospitalières. Ces activités peuvent être externalisées comme le prévoit l'article L. 5126-2 :

*« [...] Les pharmacies à usage intérieur peuvent **délivrer à d'autres établissements** mentionnés à l'article L. 5126-1, [...], des préparations magistrales, des préparations hospitalières [...]. Les préparations hospitalières susmentionnées et les spécialités pharmaceutiques reconstituées peuvent être également délivrées par un **établissement pharmaceutique créé au sein d'un établissement public de santé** en application de l'article L. 5124-9. [...]*

*Pour certaines catégories de préparations, une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut confier, par un contrat écrit, la réalisation de préparations à un **établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments**. Ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5. [...]*»

Les règles d'application sont édictées dans différents articles réglementaires. L'article R. 5126-10 permet aux PUI de sous-traiter leur mission de contrôle :

*« Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer :*

*1° Certaines de ses opérations de contrôle par un **laboratoire sous-traitant** en vertu d'un contrat écrit. Dans ce cas, le pharmacien chargé de la gérance s'assure que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants nécessaires à l'exécution des prestations ; il justifie du recours à la sous-traitance auprès du directeur général de l'agence régionale de santé ou, si la prestation est demandée par la pharmacie d'un hôpital des armées, auprès de l'inspection technique des services pharmaceutiques des armées. Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'activité de sous-traitance est autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...]*»

L'article R. 5126-10-1 ajoute :

*« Les catégories de préparation mentionnées au huitième alinéa de l'article L. 5126-2 dont une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut confier la réalisation à un **établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments** sont :*

*1° Les préparations hospitalières ;*

*2° Les préparations magistrales ; [...]*»

Les établissements pharmaceutiques ayant l'autorisation d'activité de fabrication en gros de médicaments sont mentionnés dans l'article L. 5124-1 du CSP.

Le pharmacien gérant signe un contrat écrit de sous-traitance, il est dit donneur d'ordre. Cette contractualisation ne l'exonère pas de sa responsabilité. Il doit s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) par le sous-traitant et que celui-ci dispose d'un système d'assurance de la qualité. La décision d'application de ces BPF a été publiée au Journal Officiel du 29 décembre 2015. Il détaille, au même titre que le guide des BPP, les dispositions relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation applicables à la fabrication des médicaments stériles.

- **Le circuit du médicament**

Le pharmacien hospitalier est garant de la qualité et de la sécurité des différentes étapes du circuit du médicament. Dans un premier temps, il s'assure du bon fonctionnement du circuit logistique, de l'achat à la délivrance aux unités de soins. Les médecins des services de néonatalogie et de pédiatrie, en lien avec la PUI et sous l'égide de la Commission Médicale d'Établissement (CME) définissent les mélanges nutritifs médicamenteux disponibles au livret thérapeutique de l'établissement de santé concerné. Le pharmacien est responsable de l'approvisionnement, du transport (du site de fabrication à la PUI et/ou de la PUI aux unités de soin) et du stockage des mélanges nutritifs sélectionnés.

Dans un second temps, il veille à la sécurité du circuit clinique, lors des étapes de prescription, de dispensation et d'administration. Un référentiel de prescription (protocole de service) est rédigé pour décrire les modalités de prise en charge des formules parentérales. Dans le cadre de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et de la performance des établissements de santé, l'article L.161-38 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), modifié par la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 148 prévoit la certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) :

*« I. — La Haute Autorité de santé établit la procédure de certification des sites informatiques dédiés à la santé. [...] »*

*Cette procédure de certification participe à l'amélioration des pratiques de prescription médicamenteuse. Elle garantit la conformité des logiciels à des exigences minimales en termes de sécurité, de conformité et d'efficacité de la prescription. [...]*

*Cette procédure de certification participe à l'amélioration des pratiques de dispensation officinale ou de dispensation par les pharmacies à usage intérieur. Elle garantit la conformité des logiciels d'aide à la dispensation à des exigences minimales en termes de sécurité et de conformité de la dispensation. [...]*

*Ces certifications sont rendues obligatoires pour tout logiciel dont au moins une des fonctionnalités est de proposer une aide à l'édition des prescriptions médicales ou une aide à la dispensation des médicaments dans des conditions prévues par décret en Conseil d'Etat et au plus tard le 1er janvier 2015. [...]*»

Cependant, le référentiel élaboré à ce sujet en 2012 par la HAS ne concerne pas les services de pédiatrie et de néonatalogie. De plus, il ne couvre ni les préparations hospitalières et magistrales, ni l'alimentation parentérale (53). De ce fait, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a délégué à l'Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP Santé) la réalisation d'un référentiel fonctionnel de l'informatisation en néonatalogie (54). L'informatisation de la prescription en néonatalogie fait partie des 41 préconisations du rapport N°2014-168R de l'IGAS (52). Les LAP incluant l'alimentation entérale et parentérale en néonatalogie et pédiatrie sont garants de la maîtrise des risques liés à cette activité. De plus, l'informatisation permet d'optimiser le temps médical et pharmaceutique consacré à la nutrition.

Les notions de validation pharmaceutique (analyse des prescriptions) et de délivrance des médicaments sont regroupées sous le terme de dispensation selon l'article R.4235-48 du CSP :

*« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

*1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;*

*2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;*

*3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. [...]*

*Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »*

La dispensation nominative des poches de NP, associée à une traçabilité, est un gain de sécurité. De plus, elle permet d'optimiser la gestion de stock.

Une traçabilité lors de l'administration dans le service de soins doit également être systématique. La NP destinée aux nouveau-nés prématurés est généralement administrée en continu, à débit constant sur 24 heures. En effet, le second mode d'administration, dit cyclique, est uniquement employé chez des enfants métaboliquement stables. Le débit administré doit être contrôlé à l'aide d'une pompe volumétrique. L'administration par voie parentérale doit respecter les référentiels et les travaux de la Société Française d'Hygiène

Hospitalière (SF2H) et des Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN).

Dans le but de sécuriser les pratiques, l'instruction de la DGOS de mars 2015 sollicite les établissements de santé à réaliser des audits de pratiques sur l'ensemble des étapes mentionnées précédemment (55). Ces audits concernent notamment la pertinence des prescriptions de NP, la conformité des prescriptions au référentiel ou encore les conditions de supplémentation.

#### **1.2.1.2. Indications et objectifs**

La NP est prescrite dans le but de prévenir ou de traiter une dénutrition lorsque l'alimentation entérale est insuffisante ou contre indiquée (malabsorption, mise au repos du système digestif ou encore déficit des fonctions digestives). Le mélange nutritif administré contient l'ensemble des nutriments en quantité adaptée permettant d'obtenir le rattrapage puis le maintien d'un état nutritionnel optimal. Ainsi, la NP améliore la qualité de vie des patients en évitant ou en réduisant les troubles de croissance et les troubles métaboliques associés à la malnutrition. La prématurité est la première situation de prescription de NP chez l'enfant. Il est établi que les services de néonatalogie font partie des services les plus consommateurs en Europe et en France (52,56). Pourtant, la NP en néonatalogie est considérée comme une activité à haut risque en raison de la population ciblée et de la voie d'administration employée.

### **1.2.2. Composition des mélanges nutritifs parentéraux (57)**

#### **1.2.2.1. Glucides**

Du fait de leur formule chimique, les glucides sont également appelés hydrates de carbone ou carbohydrates. Ils sont fréquemment représentés par le glucose. Ce substrat majoritaire de l'organisme est le principal hydrate de carbone utilisé par le fœtus au cours du dernier trimestre de la grossesse. C'est généralement la principale source énergétique de l'alimentation parentérale. C'est également le responsable majeur de l'hyper osmolarité des mélanges nutritifs. Ainsi, la teneur en glucose d'un soluté conditionnera la voie d'abord empruntée pour son administration. Les nombreuses solutions glucosées, disponibles à diverses concentrations, peuvent être utilisées chez le nouveau-né prématuré.

#### **1.2.2.2. Lipides**

Les différentes émulsions lipidiques sont composées essentiellement de triglycérides. Elles sont généralement composées d'huiles végétales purifiées, émulsionnées en micelles et

stabilisées par des phospholipides. Une teneur de 20% présente l'avantage de réduire la quantité de phospholipides et le volume administré, comparée aux émulsions concentrées à 10%. Leur développement a permis de prévenir les carences en acides gras essentiels (AGE) et de diminuer les apports glucidiques, tout en administrant une quantité énergétique adéquate. En effet, les lipides ont un haut pouvoir calorique en apportant 9 kilocalories par gramme de lipides. On distingue 3 générations d'émulsions lipidiques.

Les émulsions de 1<sup>ère</sup> génération, à base d'huile de soja, sont constituées majoritairement de triglycérides à chaînes longues (TCL). Ces derniers sont essentiellement formés d'acides gras polyinsaturés (AGPI). L'acide linoléique (oméga 6) et l'acide alpha-linolénique (oméga 3) en font partie. Il s'avère que l'utilisation exclusive de l'huile de soja est associée à un apport trop important en AGPI. Les émulsions de 2<sup>ème</sup> génération ont été développées dans le but de diminuer ces apports et d'éviter les effets indésirables associés. Ce sont des émulsions à base d'huile d'olive ou de coco, constituées d'un mélange de TCL et de triglycérides à chaînes moyenne (TCM). La présence de TCM assure une meilleure oxydation lipidique associée à un stockage moindre et à une meilleure utilisation par l'organisme. Intralipide<sup>®</sup> est une spécialité de 1<sup>ère</sup> génération, Médialipide<sup>®</sup> est dite de 2<sup>ème</sup> génération. Les spécialités de 3<sup>ème</sup> génération comme Smoflipid<sup>®</sup> sont des émulsions à base d'huile de poisson. Cette spécialité est composée de 30% d'huile de soja, 30% de TCM, 25% d'huile d'olive et 15% d'huile de poisson. La comparaison de ces différentes émulsions ne met pas en évidence de bénéfice clinique supérieur pour l'une d'elles (58–60). Actuellement, les émulsions lipidiques commercialisées et adaptées à l'apport lipidique au cours de la NP du prématuré sont au nombre de trois : Intralipide<sup>®</sup>, Médialipide<sup>®</sup> et Smoflipid<sup>®</sup>. La spécialité Clinoléic<sup>®</sup> n'est pas indiquée chez les nouveau-nés de moins 28 SA.

Contrairement au glucose, les émulsions lipidiques ont peu d'impact sur l'osmolarité finale du mélange nutritif au vue de leur osmolarité proche de celle du plasma.

### **1.2.2.3. Protéines**

Au même titre que les glucides, un gramme d'acide aminé (AA) apporte 4 kilocalories. Néanmoins, les apports protéiques sont essentiellement réservés à la néo-synthèse protéique. Un déficit en AA limite la quantité de protéines synthétisées et met en péril la croissance de l'enfant. Les protéines sont le principal composant structurel et fonctionnel des cellules et interviennent dans une multitude de fonctions de l'organisme. Elles sont synthétisées à partir de 20 AA classés selon la capacité de l'organisme à les synthétiser. On différencie les AA

« essentiels » qui sont apportés par l'alimentation, des AA « non essentiels » qui sont synthétisés naturellement par l'organisme à partir d'AA dit précurseurs. Une troisième catégorie, les AA « semi-essentiels », sont également synthétisés par l'organisme mais en quantité limitée. Certains d'entre eux, tels que la cystéine et la tyrosine, peuvent être reclassés en AA « essentiels » chez le prématuré en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques. Au vu des besoins protéiques spécifiques du prématuré, plusieurs spécialités ont été développées dans le cadre de l'alimentation parentérale. Leur teneur particulière en AA permet de répondre qualitativement et quantitativement aux besoins typiques de cette population. Ainsi, ces solutés sont enrichis en AA essentiels ou semi-essentiels par rapport aux spécialités destinées aux adultes. Elles ont considérablement réduit les complications liées aux apports protéiques. Actuellement, 3 solutions commerciales sont indiquées chez le nouveau-né prématuré : Primène<sup>®</sup>, Vintène<sup>®</sup> et Vaminotact<sup>®</sup>. Leur composition diffère essentiellement sur la teneur relative des divers AA et leur concentration en azote.

Tableau 4: Classement des acides aminés selon les recommandations actuelles (57)

AA essentiels		AA non essentiels	AA semi essentiels
Histidine	Thréonine	Acide aspartique	Arginine
Isoleucine	Tryptophane	Acide glutamique	Cystéine
Leucine	Valine	Alanine	Glycine
Lysine		Asparagine	Proline
Méthionine		Glutamine	Tyrosine
Phénylalanine		Sérine	

AA : *acides aminés*

Outre les apports caloriques des macronutriments, l'alimentation parentérale se doit d'assurer un apport adéquat en divers éléments nutritifs essentiels à l'homéostasie du corps humain.

#### 1.2.2.4. Electrolytes

La présence d'électrolytes dans la prise en charge nutritionnelle parentérale est indispensable à l'homéostasie hydro-électrolytique du nouveau-né. Ces minéraux, essentiels aux enfants comme aux adultes sont représentés par le sodium, le potassium, le chlore, le magnésium, le calcium et le phosphore. Ils sont généralement apportés sous forme de sels. Les spécialités disponibles ont des compositions très variables que ce soit d'un point de vue quantitatif ou qualitatif.

#### **1.2.2.5. Oligo-éléments**

Le corps humain est composé de nombreux éléments. Etant majoritairement composé d'eau, l'oxygène représente l'élément le plus présent de l'organisme, suivi par le carbone, élément de base des cellules organiques. Les éléments minéraux cités précédemment sont présents en moindre quantité mais restent largement significatifs. Au contraire, les oligo-éléments, appelés communément éléments traces, sont présents en quantité infime, soit moins de 0,03% du poids corporel total. Certains d'entre eux entrent dans la constitution de molécules biologiques d'intérêt vital comme le fer dans l'hémoglobine ou l'iode dans les hormones thyroïdiennes. D'autres interviennent comme coenzymes de processus métaboliques de l'organisme. De ce fait, ils sont reconnus comme indispensables par l'OMS depuis 1973 (61). Les 14 oligo-éléments considérés comme essentiels chez l'homme et donc à risque de carence, regroupent le fer, l'iode, le cuivre, le manganèse, le zinc, le cobalt, le molybdène, le sélénium, le chrome, l'étain, le vanadium, le fluor, le silicium, le nickel. Mais l'intérêt de certains reste encore à démontrer. Un apport exogène est indispensable en raison de l'absence de synthèse endogène des oligo-éléments par l'organisme. Les connaissances accumulées ont permis de corréler certains signes cliniques du nouveau-né prématuré avec une carence en un oligoélément donné. Actuellement, 4 spécialités sont disponibles sur le marché mais seule la spécialité Oligo-éléments Aguetant® est indiquée chez l'enfant et le nourrisson. Outre les mélanges d'oligo-éléments, certains sont disponibles séparément tels que le zinc ou le sélénium.

#### **1.2.2.6. Vitamines**

Les vitamines sont des substances organiques non synthétisées par l'organisme. Elles sont systématiquement associées aux macronutriments de la NP en raison de leur rôle dans divers mécanismes cellulaires. On dénombre 9 vitamines hydrosolubles (les vitamines du groupe B et la vitamine C) et 4 liposolubles (A, D, E et K). Les vitamines liposolubles sont stockées dans les graisses alors que les vitamines hydrosolubles ne peuvent être stockées et tout apport excédentaire est éliminé dans les urines (à l'exception de la vitamine B12). Certaines ont un rôle de coenzyme ou de cofacteur de réactions métaboliques, d'autres sont des précurseurs d'hormones (vitamines A et D). Elles sont essentielles à la croissance et au développement des nourrissons et tout particulièrement des prématurés. Elles sont proposées séparément ou sous forme de solutés contenant plusieurs vitamines. Ces derniers sont spécifiquement indiqués pour couvrir les besoins journaliers en NP. Cernevit® contient la majorité des vitamines citées précédemment mais n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 11 ans. deux

spécialités sont utilisées pour la NP du prématuré, Vitalipide Enfant® qui est composée uniquement de vitamines liposolubles et Soluvit® qui contient uniquement des vitamines hydrosolubles.

La perfusion de mélanges a remplacé la perfusion par flacons séparés (62). Les différents éléments nutritifs sont mélangés dans un seul et même contenant, plus ou moins compartimenté. On distingue deux types de mélanges, les formules binaires et les formules ternaires. Les formules binaires sont composées de glucides, de protéides et sont exemptes de lipides. En effet, certaines situations biologiques et/ou cliniques contre-indiquent la perfusion de lipides comme l'hypertriglycéridémie ou une maladie hépatique sévère. Si besoin, les lipides sont administrés parallèlement au mélange glucido-protidique. Les formules ternaires sont composées des 3 catégories de macronutriments. Le mélange hydrosoluble glucido-protidique, associé aux lipides, constitue une émulsion lipidique. La proportion de chaque macronutriment est optimisée afin de limiter les effets indésirables liés à un excès d'apport calorique glucidique ou à une carence en acides gras essentiels lorsque la NP doit être prolongée. La présence des électrolytes, oligo-éléments et vitamines dans ces mélanges est fréquente de par leur caractère essentiel dans le cadre de l'alimentation parentérale du nouveau-né prématuré. Néanmoins, la réalisation de ce type de mélange nutritif complexe est limitée par des paramètres de compatibilité et de stabilité.

### **1.2.3. Compatibilité et stabilité des mélanges nutritifs parentéraux**

L'élaboration de solutés de NP est conditionnée par la stabilité physico-chimique des mélanges réalisés. Sa complexité est essentiellement due aux nombreux composants pouvant se dégrader ou interagir entre eux. Les paramètres limitants sont désormais connus et plusieurs solutions ont été développées dans le but de les contourner.

#### **1.2.3.1. Incompatibilités chimiques**

Les mélanges nutritifs sont à haut risque de dégradation chimique aboutissant à la diminution de l'apport nutritionnel ou à la formation de produit de qualité dégradée. Les principaux facteurs extérieurs regroupant la température, la lumière et l'oxygène sont pris en compte lors de la fabrication de solutés de NP. Leur conservation entre 2°C et 8°C permet de ralentir les processus de dégradation (63). Une conservation à l'abri de la lumière permet de limiter la

dégradation de certains composants tels que les lipides et les vitamines (64). Ainsi, les poches sont habituellement protégées par un suremballage teinté et des tubulures opaques sont utilisées pour leur administration. L'oxygène présent dans le produit fini aboutit à des réactions d'oxydation. Il provient des composants du mélange, du processus de remplissage, de l'air restant dans le sac après le remplissage ou encore de la perméabilité des parois du contenant. Certains composés comme les lipides et les vitamines sont particulièrement sensibles à l'oxydation. Différentes techniques permettent de diminuer la quantité d'oxygène dans les poches de NP (65).

La peroxydation lipidique qui touche essentiellement les AGPI, aboutit à la formation de radicaux libres impliqués dans la pathogénèse de diverses complications. Les nouveaux prématurés sont particulièrement sensibles au stress oxydatif en raison de l'immaturité de leur système antioxydant. Plusieurs auteurs associent cette réaction chimique à certaines pathologies fréquemment observées chez le prématuré comme la DBP, la rétinopathie ou encore l'hémorragie intraventriculaire (66,67). Pour limiter les phénomènes de peroxydation, la quantité de lipides par poche est limitée (64,68). Les émulsions lipidiques sont dorénavant composées d'un mélange de TCL/TCM ou à base d'huile d'olive et sont supplémentées en vitamine E. En effet, certaines vitamines comme l'alpha tocophérol ou l'acide ascorbique possède un pouvoir antioxydant qui limite cette réaction chimique (69,70). En parallèle, les lipides empêchent la dégradation des vitamines (57).

La dégradation d'AA peut avoir lieu en présence de glucose par la réaction de Maillard. De plus, certains AA sont sensibles à l'oxydation.

Les oligo-éléments sont peu sensibles à la dégradation mais agissent comme catalyseurs d'autres réactions et augmentent le risque d'instabilité de l'émulsion lipidique. A contrario, les vitamines sont les éléments les plus instables d'un point de vue chimique. Leur dégradation est liée à la lumière du jour et à la présence d'oxygène. Les vitamines A et E sont les vitamines les plus sensibles à la lumière (71). La vitamine C est extrêmement sensible à la présence d'oxygène (72). Etant l'une des vitamines les plus fragiles (demi-vie estimée à 12 - 72 heures), elle est généralement utilisée comme marqueur de stabilité des solutions vitaminiques. De nombreux mélanges nutritifs ne contiennent pas de vitamines, ni d'oligo-éléments pour contrer ces phénomènes, leur adjonction étant réalisée juste avant l'administration.

### 1.2.3.2. Incompatibilités physiques

La précipitation du phosphate de calcium est l'instabilité physique la plus redoutée dans le cadre de la NP. Elle est due à la faible solubilité du sel formé lors du mélange. La formation du précipité peut-être immédiate ou différée, visible à l'œil, sous forme de macro-précipité (risque d'obstruction du cathéter) ou invisible sous forme de micro-précipité (risque embolique) (73). Plusieurs cas de complications liés à cette incompatibilité ont été recensés (74). En avril 1994, la Food and Drug Administration (FDA) a publié une alerte de sécurité concernant les risques de précipitation phosphocalcique (75). Les facteurs intervenant dans cette réaction sont multiples et interdépendants (Tableau 5).

Tableau 5: Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique (73)

Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique	
↑ Concentration en calcium et phosphates	↑ risque
<u>Nature du sel :</u>	
• Chlorure de calcium	↑ risque
• Gluconate ou glucoheptonate de calcium	↓ risque
• Phosphates de sodium ou de potassium	↑ risque
• Glucose 1 phosphate	↓ risque
↑ Concentration en acides aminés	↓ risque
↑ pH	↑ risque
↑ Concentration en glucose	↓ risque
↑ Concentration en lipides	↑ risque
↑ température	↑ risque
Ordre de mélange : ajouter le calcium dans le plus grand volume possible	↓ risque
Agitation en cours de mélange	↓ risque

L'usage de sels organiques de phosphore, un pH acide et une concentration élevée en AA et en glucose permettent d'augmenter la solubilité des sels phosphocalciques (76–78). Ainsi, certains auteurs ont démontré que le respect de ces paramètres permet de réaliser des mélanges « tout en un » sans que la présence de ces sels n'influe leur stabilité (79). Il est établi qu'une teneur maximale de 50 mmol/L de sels organiques de calcium et de phosphate est sécurisée, ce qui permet de suivre les apports recommandés (56).

La reconstitution des mélanges ternaires de NP aboutit à une émulsion lipidique. De nombreux facteurs peuvent entraîner une déstabilisation galénique de cette émulsion. Ainsi, une trop grande dilution, la présence de cations, d'AA ou de glucose conditionnent le risque de rupture d'émulsion (73).

### **1.2.3.3. Méthodes de réduction du risque d'instabilité**

L'emploi de poches multi-compartmentées empêche les interactions entre nutriments avant reconstitution. Chaque solution est contenue dans un compartiment séparé de son voisin par une thermo-soudure temporaire qui sera rompue au moment de l'administration. Les poches sont généralement cloisonnées en deux ou trois compartiments. Les AA et le glucose peuvent être séparés. Les électrolytes sont généralement contenus dans le compartiment de la solution de glucose ou de la solution d'AA car la présence de cations influence la stabilité des émulsions lipidiques. Ce conditionnement présente également l'avantage de réduire les manipulations et donc les risques de contamination. De plus, les poches tri compartimentées offrent la possibilité d'administrer un mélange exempt de lipides lorsque le compartiment lipidique n'est pas percuté.

Comme le souligne l'IGAS, les recommandations internationales actuelles préconisent l'emploi d'un filtre lors de l'administration d'une NP en néonatalogie et en pédiatrie (57). Ils offrent une protection contre les particules, les précipités, les bulles d'air et la contamination microbienne. Les solutions peuvent être filtrées sur des filtres de porosité de 0,22 µm et les émulsions sur des filtres de porosité de 1,2 µm. Mais leur utilisation ne dispense en aucun cas de la réalisation d'études de risque de précipitation phosphocalcique (73).

Ces méthodes limitent les phénomènes d'instabilité et permettent d'augmenter les durées limites d'utilisation (DLU) des mélanges nutritionnels. La détermination théorique d'une DLU à partir des données bibliographiques est à risque d'erreur et d'inexactitude (73). Les DLU doivent être déterminées à partir d'études de stabilité physico-chimique et de stérilité (recommandation n°33). L'IGAS déplore la grande variabilité des DLU, notamment celles des poches produites par les façonniers qui sont parfois très longues (52).

### **1.2.4. Besoins et apports nutritionnels parentéraux (57)**

Il est établi que les nouveau-nés prématurés ont des besoins nutritionnels spécifiques. Les apports journaliers recommandés aux nouveau-nés à terme n'étant pas suffisants, ils sont redéfinis de manière à assurer une croissance similaire à celle du fœtus durant le dernier trimestre de la grossesse. Ainsi, chaque apport en nutriments est ajusté aux caractéristiques périnatales de l'enfant et est adapté aux différentes phases de croissance spécifiques de la prématurité.

Des recommandations internationales concernant la NP ont été publiées par la Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition (ESPGHAN) et la Société Européenne de Nutrition Clinique et de Métabolisme (ESPEN), avec le support de la Société Européenne de Recherche Pédiatrique (ESPR) en novembre 2005 (57). L'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) a mis à jour ses recommandations en 2009 (80). Elle publie récemment des recommandations de maîtrise du risque de la NP et des recommandations de pratiques de cette stratégie nutritionnelle lors des différentes étapes du circuit du médicament (81,82).

#### **1.2.4.1. Apports caloriques**

Les apports énergétiques sont indispensables à l'organisme afin de maintenir un métabolisme de base et une croissance adéquate, tout en compensant la thermogénèse induite par l'alimentation et l'activité physique. Diverses situations cliniques pathologiques nécessiteront d'ajuster ces apports caloriques au cas par cas. Chez les nouveau-nés prématurés, l'obtention d'une croissance équivalente à celle du fœtus implique des apports énergétiques de 110 à 120 kcal/kg/j. En comparaison, un nouveau-né à terme a besoin de 90 à 100 kcal/kg/j alors que les besoins d'un adulte dépassent rarement 40 kcal/kg/j. Ces apports permettent d'obtenir une balance azotée positive. Des apports minimaux de 50 - 60 kcal/kg/jour assurent au minimum une balance azotée neutre. En cas d'apports insuffisants, la balance azotée devient négative et les protéines, réquisitionnées comme substrat énergétique, ne seront pas disponibles pour la synthèse protéique (83). L'association d'un RCIU à la prématurité nécessite des apports énergétiques plus importants afin de rattraper cet état de dénutrition. On estime leur besoin énergétique à 130 - 150% de la dépense d'énergie de repos. Dès que l'alimentation entérale est associée à la NP, la consommation d'énergie par les mécanismes d'absorption et de digestion doit être également prise en compte. Au contraire, les besoins énergétiques seront réduits en cas de NP exclusive, d'immobilisation ou d'intubation. En effet, l'usage d'un incubateur ou d'une assistance respiratoire réduit la consommation d'énergie. Les prématurés et les nourrissons sont particulièrement sensibles à la carence nutritionnelle et tout apport énergétique insuffisant aboutit à un état de malnutrition. A l'inverse, une suralimentation est à risque de complications métaboliques. La balance énergétique (apports énergétiques - dépenses énergétiques) recommandée pour assurer une croissance identique à celle du fœtus, correspondant à un gain pondéral de 15 g/kg/j, se situe entre 20 et 30 kcal/kg/j (27).

Les apports caloriques sont assurés par les apports protéiques et les apports non protéiques (glucidiques et lipidiques). En théorie, chez les enfants, les apports protéiques sont

essentiellement destinés à la synthèse protéique afin d'assurer le renouvellement cellulaire et l'accrétion tissulaire. Ils ne devraient donc pas être inclus dans le calcul de l'apport énergétique pour les enfants. Chez le prématuré, les apports énergétiques non protéiques doivent fournir 85% des apports énergétiques totaux. Les glucides sont la principale source calorique des mélanges nutritifs parentéraux. Ils apportent 4 kcal/g de glucides. En apportant 9 kcal/g de lipides, l'ajout de lipides permet de diminuer les apports glucidiques. Ainsi, le glucose doit couvrir 60 à 75% des calories non protéiques lorsque le nouveau-né est entièrement nourri par voie parentérale. Les 25 à 40% restant seront fournis par les apports lipidiques.

Différentes méthodes permettent de déterminer les besoins énergétiques. La calorimétrie indirecte détermine la chaleur libérée par les processus métaboliques à partir de la mesure des échanges gazeux sous une cloche en plastique. Cependant, cette méthode est relativement coûteuse et nécessite du temps et un personnel formé. Des équations prédictives ont été développées pour estimer les besoins énergétiques totaux en fonction des données anthropométriques. En pratique, les besoins énergétiques ne sont pas systématiquement mesurés et sont généralement basés sur des estimations. Le suivi du poids est communément employé comme facteur prédictif de la dépense énergétique.

#### **1.2.4.2. Apports glucidiques**

Le glucose est utilisé par l'ensemble des cellules de l'organisme et représente le substrat exclusif du cerveau, des cellules tubulaires rénales et des globules rouges. La néoglucogenèse fournit près de 30% du glucose chez le nouveau-né à terme. Cette synthèse endogène est de 11,5 g/kg/jour chez le nouveau-né prématuré. L'apport glucidique est généralement exprimé en mg/kg/min. Un soin particulier doit être apporté à l'administration de glucose afin de ne pas dépasser ses capacités maximales d'oxydation. Ainsi, à la naissance d'un nouveau-né prématuré, un apport entre 4 et 8 mg/kg/min (6 et 12 g/kg/j) semble adapté. Une augmentation par palier de 0,7 à 1,4 mg/kg/min (1 à 2 g/kg/j) est recommandée et les valeurs maximales à ne pas dépasser sont fixées à 13 - 14 mg/kg/min (18 - 20 g/kg/j). Ces apports sont ajustés à la situation clinique de l'enfant et en fonction des autres apports glucidiques comme les solutés de perfusion nécessaires à l'administration de médicaments. Ils sont également ajustés lors de l'administration de médicaments modifiant le métabolisme glucidique (corticoïdes, analogues de la somatostatine, tacrolimus).

Un apport excessif de glucose, au-delà des capacités de l'organisme à l'oxyder en énergie et glyco-gène, altère le métabolisme protéique et favorise la lipogénèse et le dépôt tissulaire de graisses. Chez le nouveau-né prématuré, un apport exclusif en glucose est associé à un déficit cumulé protéique de 25% après une semaine de vie (84). De ce fait, les apports caloriques glucidiques sont limités à 60 - 75% de l'énergie totale, les lipides apportant le reste des apports énergétiques.

#### **1.2.4.3. Apports lipidiques**

Les lipides sont essentiels à la croissance et au développement de nombreux organes. Ils sont également indispensables à la structure et au fonctionnement cellulaire. Certains d'entre eux jouent le rôle de précurseurs d'hormones lipophiles, les eicosanoïdes (leucotriènes et prostanoïdes). En raison du faible dépôt adipeux et de besoins accrus, le nouveau-né prématuré est particulièrement exposé aux carences en AGE et le développement du système nerveux central du nouveau-né peut en subir les conséquences. Ces carences sont limitées par la présence systématique d'AGPI dans les spécialités employées actuellement. Les premières recommandations concernant l'alimentation parentérale proposaient d'introduire les lipides au cours des 3 premiers jours de vie. Les études de tolérance qui ont suivi ont permis d'ajuster ces recommandations (85). Actuellement, il est préconisé de débiter les lipides 24 à 72 heures après la naissance ou dès la naissance, si la situation clinique le permet. Ce début précoce permet d'assurer des apports énergétiques optimaux lorsque la NE est limitée. En effet, l'apport lipidique fournit une importante quantité d'énergie sous un faible volume. Chez les nouveau-nés prématurés, il est recommandé de débiter à 0,5 - 1 g/kg/jour puis d'augmenter par palier de 0,5 g/kg/jour jusqu'à un maximum de 3 g/kg/jour. Un suivi régulier des taux de triglycérides permet d'adapter la posologie afin d'améliorer la tolérance lipidique.

Dans le cadre d'une NP, des apports lipidiques compris entre 25 et 40% des apports caloriques non protéiques sont associés à une oxydation optimale des lipides. Le métabolisme lipidique est étroitement lié au métabolisme glucidique. En limitant les apports glucidiques, les phénomènes de lipogénèse sont limités. En effet, l'augmentation des apports glucidiques positionne le glucose comme principale source d'énergie, ce qui entraîne une diminution de l'oxydation des lipides en faveur de leur stockage dans le tissu adipeux. Au contraire, des apports lipidiques excessifs diminuent l'utilisation périphérique du glucose avec le risque d'entraîner une hyperglycémie. L'augmentation progressive par palier permet d'éviter cette complication.

La supplémentation en carnitine améliore le métabolisme lipidique. En effet, cette substance dérivée de deux AA joue un rôle important dans le catabolisme des acides gras et la production de corps cétoniques. Sa disponibilité est particulièrement importante pendant la période postnatale immédiate mais le stockage et la synthèse de carnitine est limitée chez le nouveau-né prématuré (86). De plus, la NP exclusive est corrélée à une diminution du taux de carnitine dès le 5<sup>ème</sup> jour de nutrition (87). La supplémentation permet de limiter le déficit en carnitine lorsque l'alimentation parentérale est indiquée chez le nouveau-né prématuré. Malgré une augmentation significative du taux sanguin de carnitine, l'impact de la supplémentation en carnitine sur les bénéfices cliniques reste à évaluer (88).

#### **1.2.4.4. Apports protéiques**

La synthèse protéique requière un apport quantitatif et qualitatif adéquat en AA ainsi qu'un apport énergétique associé adapté. En effet, lorsque ce dernier est insuffisant, les apports protéiques sont réquisitionnés et les AA sont oxydés. En l'absence d'apports protéiques exogènes, la perte excrétée est de 0,6 à 1,1 g/kg/jour de protéines. Les principaux risques associés comme l'hyperammoniémie et l'acidose métabolique ne sont pas dus à une intolérance protéique mais à un déséquilibre qualitatif des apports caloriques protéiques/ non protéiques (89). Le rapport calorico-azoté permet d'exprimer cette notion. Il représente le nombre de calories à apporter pour l'utilisation d'un gramme d'azote par l'organisme. On estime qu'un enfant a besoin de 200 à 250 kcal/g d'azote contre 100 à 150 kcal/g d'azote pour un adulte. Un nouveau-né prématuré a besoin de 240 à 640 mg/kg/j d'azote, ce qui correspond à 1,5 à 4 g/kg/j d'AA (1g d'azote équivaut à 6,25 g d'AA). L'apport protéique des premières semaines de vie détermine la bonne croissance des prématurés. Il doit être débuté dès les premières heures de vie. Sous la condition d'avoir un apport énergétique suffisant, il est recommandé de débiter à 1,5 g/kg/j et d'augmenter par palier de 0,5 g/kg/j. Afin de respecter le rapport calorico-azoté, des apports supérieurs à 4 g/kg/jour ne sont pas recommandés. Il est préconisé de surveiller les apports protéiques à partir du gain pondéral, de l'urémie et de l'ammoniémie.

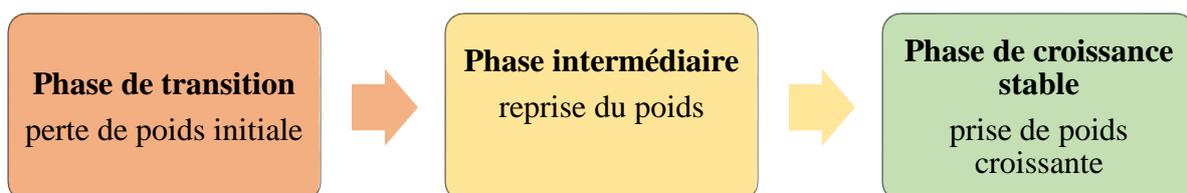
#### **1.2.4.5. Apports hydro-électrolytiques**

L'eau représente la majeure partie de la masse corporelle, les proportions variant avec l'âge. La quantité d'eau corporelle totale diminue sensiblement de la vie intra utérine à l'âge adulte. Elle représente 90% du poids corporel chez le fœtus de 24 SA et atteint 50% chez les adultes. Les besoins hydriques du nouveau-né prématuré sont élevés à la naissance et dépendent des conditions extérieures (température et humidité) et de leur état clinique. Les électrolytes

(sodium, potassium et chlore) jouent un rôle important dans la plupart des fonctions métaboliques de l'organisme et sont liés au bilan hydrique. En effet, les nouveau-nés prématurés sont particulièrement vulnérables aux déséquilibres entre les compartiments intra et extracellulaires. Le sodium, électrolyte majeur du compartiment extracellulaire, est impliqué dans la régulation de la distribution hydrique et de la pression osmotique. Le potassium est l'électrolyte prédominant du compartiment intracellulaire. Le chlore permet, quant à lui, de réguler la distribution des fluides extracellulaires. Un bon équilibre de ces ions est donc indispensable à un bon état d'hydratation. Les apports hydro-électrolytiques ont pour but de maintenir un volume et une tonicité des fluides corporels et de prévenir toute déshydratation.

Les apports en eau et électrolytes sont déterminés en fonction des pertes liquidiennes regroupant les pertes urinaires, cutanées et fécales. Du fait de l'immaturation de sa peau, le prématuré est très sensible aux pertes insensibles cutanées et particulièrement en cas de photothérapie. L'incubateur à double paroi, fréquemment employé, permet de réduire de 30% ces pertes hydriques en maintenant une humidité relative élevée. A la naissance, des processus d'adaptation à la vie extra-utérine se mettent en place et ont un impact sur le métabolisme hydro-électrolytique du nouveau-né. Les recommandations de l'ESPGHAN distinguent trois phases (Figure 6) (57). La phase de transition correspond à la 1<sup>ère</sup> semaine postnatale. Elle se rapporte à la période au cours de laquelle la perte de poids initiale caractéristique du nouveau-né prématuré est maximale. Cette perte de poids précoce doit être limitée à une perte physiologique d'eau et non à une utilisation de ses réserves énergétiques et protéiques. La perte d'eau généralement acceptée est de 10% du poids corporel. La phase intermédiaire est caractérisée par une diminution des pertes insensibles cutanées. Enfin, la phase de croissance stable est associée à une prise de poids régulière.

Figure 6: Les phases de croissance du nouveau-né prématuré



Les besoins hydriques des nouveau-nés augmentent quotidiennement. Les recommandations préconisent de débiter les apports parentéraux à 80 mL/kg/j dès le premier jour de vie du nouveau-né prématuré. L'augmentation par palier de 10 à 20 mL/kg/j est fonction des pertes et les valeurs maximales sont fixées à 160 - 180 mL/kg/j. Le Tableau 6 détaille les valeurs cibles de la première semaine de vie selon le PN de l'enfant. Au cours de la phase de croissance stable, les besoins hydriques parentéraux sont liés au gain de poids attendu et sont diminués en fonction des apports entéraux. Les apports hydriques peuvent être obtenus à partir de perfusions de médicaments et des apports nutritionnels. Compte tenu de la limite de tolérance de ces apports, la NP doit apporter des quantités suffisantes de nutriments dans un volume restreint.

Tableau 6: Apports hydriques parentéraux recommandés durant la première semaine de vie (mL/kg/j) (57)

<b>Jours de vie</b>	<b>1<sup>er</sup> jour</b>	<b>2<sup>ème</sup> jour</b>	<b>3<sup>ème</sup> jour</b>	<b>4<sup>ème</sup> jour</b>	<b>5<sup>ème</sup> jour</b>	<b>6<sup>ème</sup> jour</b>
<b>Nouveau-né à terme</b>	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180
<b>Prématuré &lt; 1500 g</b>	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-160
<b>Prématuré &gt; 1500 g</b>	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

Les électrolytes sont généralement administrés 3 à 4 jours après la naissance, le temps que la diurèse soit effective. Dans le but de réduire le risque de déshydratation hypernatrémique, il est préconisé de débiter aux posologies les plus basses durant la première semaine de vie, jusqu'à atteindre 2 à 5 mmol/kg/j pour les apports sodiques et potassiques.

Afin d'estimer au mieux les besoins quotidiens, il est indispensable de prendre en compte certains facteurs tels que l'état d'hydratation, la fonction rénale, l'administration de diurétiques et les pathologies éventuelles (fièvres, diarrhées, vomissements,...). Dans tous les cas, un suivi étroit est indispensable. Il repose sur la surveillance du poids corporel et du ionogramme sanguin.

#### 1.2.4.6. Apports en minéraux

Le calcium, le phosphore, et le magnésium sont des minéraux indispensables à la croissance des nouveau-nés prématurés. Le calcium et le phosphore participent à la minéralisation osseuse, à la physiologie de la coagulation, à la synthèse et la sécrétion de certaines hormones et enzymes. L'homéostasie phosphocalcique est dépendante d'hormones régulatrices (parathormone), de la vitamine D et d'autres minéraux. Les besoins phosphocalciques sont inversement proportionnels à l'âge et dépendent de l'apport hydrique. Rapidement incorporés dans la matrice osseuse, les besoins des nouveau-nés prématurés dépassent ceux d'enfants plus âgés. A l'inverse des électrolytes cités précédemment, il est préconisé d'instaurer un apport en calcium et en phosphate dès le premier jour de vie pour prévenir les cas d'ostéopénie et de rachitisme. Les apports calciques initiaux sont débutés entre 1,3 et 3 mmol/kg/j et les apports en phosphate sont compris entre 1 et 2,3 mmol/kg/j. Les apports doivent être ajustés à l'évolution pondérale. Dans le but d'éviter les troubles liés au déséquilibre phosphocalcique, un rapport calcium/phosphore de 1,3 à 1,7 et un suivi des taux sanguins sont préconisés. Le magnésium, indispensable à l'homéostasie calcique, est responsable du maintien de la densité osseuse. Il a également un rôle dans la contractilité musculaire. Les apports en magnésium de 0,1 à 0,2 mmol/kg/j sont recommandés chez les enfants.

Le Tableau 7 synthétise les apports parentéraux cités précédemment. Ce sont des fourchettes de valeurs à respecter mais la posologie définitive est établie par le prescripteur selon l'état clinique et biologique de chaque enfant.

Tableau 7: Apports parentéraux recommandés en macronutriments, électrolytes et minéraux chez le nouveau-né prématuré (57)

Valeurs recommandées	
Volume (mL/kg/24h)	120 - 150
Energie (kcal/kg/24h)	110 - 120
Glucose (mg/kg/min)	4 - 8
Lipides (g/kg/24h)	0,5 - 3
Protéines (g/kg/24h)	1,5 - 4
Sodium (mmol/kg/24h)	2 - 5
Potassium (mmol/kg/24h)	2 - 5
Calcium (mmol/kg/24h)	1,3 - 3
Phosphates (mmol/kg/24h)	1 - 2,3
Rapport Ca : P (mmol)	1,3 - 1,7
Magnésium (mmol/kg/24h)	0,1 - 0,2

#### 1.2.4.7. Apports en oligo-éléments

Les carences en oligo-éléments sont généralement peu fréquentes mais sont toutefois redoutées lorsque la NP est prolongée chez le prématuré. Les posologies ne sont pas toujours clairement définies mais quelques recommandations sont néanmoins établies. Les apports recommandés en cas de NP prolongée sont rassemblés dans le Tableau 8. Les apports de zinc sont généralement augmentés au vu des pertes digestives et cutanées pendant les premières semaines de vie du prématuré. Les taux de sélénium sont ajustés en cas de sepsis, d'anémie ou de cholestase. Chez les très petits PN et lorsque la nutrition parentérale exclusive est prolongée, il est recommandé de réaliser une supplémentation en fer. Un suivi des taux sanguins est préconisé dans le cas de NP à long terme.

Tableau 8: Apports parentéraux recommandés en oligo-éléments chez le nouveau-né prématuré (57)

<b>Oligo-éléments</b>	<b>Apports recommandés (µg/kg/j)</b>
<b>Fer</b>	200
<b>Chrome</b>	non recommandé
<b>Cuivre</b>	20
<b>Iode</b>	1
<b>Manganèse</b>	1
<b>Molybdène</b>	1
<b>Sélénium</b>	2 - 3
<b>Zinc</b>	450 – 500

#### 1.2.4.8. Apports vitaminiques

Les nouveau-nés de faible PN ont peu de réserves corporelles en vitamines liposolubles à la naissance en raison d'un transfert placentaire limité. De plus, il est établi que les vitamines hydrosolubles ne sont pas stockées en quantités importantes (à l'exception de la vitamine B12). Ainsi, lorsqu'une NP est débutée, une supplémentation vitaminique quotidienne est indispensable dès le premier jour de vie des prématurés, à l'exception de la vitamine K qui peut être apportée de façon hebdomadaire. Les vitamines D et K sont synthétisées par l'organisme mais l'immaturation des nouveau-nés prématurés limite leur capacité de synthèse. Les autres vitamines nécessitent un apport exogène.

Les doses et les conditions optimales de perfusion pour les vitamines chez les nourrissons et les enfants n'ont pas été établies, par conséquent, les recommandations qui suivent sont uniquement basées sur des avis d'experts. Elles sont établies à partir des réponses biochimiques observées suite aux administrations parentérales et sur la comparaison des recommandations entérales. Seul l'apport en vitamine B1 (thiamine) a été réévalué à la hausse. Le Tableau 9 résume les apports conseillés chez le nouveau-né prématuré. A l'exception de certaines situations telles que la NP à long terme, le dosage systématique des vitamines n'est pas recommandé en routine.

Tableau 9: Apports parentéraux recommandés en vitamines liposolubles et hydrosolubles chez le nouveau-né (57)

<b>Vitamines</b>		<b>Apports recommandés (dose/kg/j)</b>
<b>Liposolubles</b>	Vitamine A	150 – 300 µg
	Vitamine D	0,8 µg (32 UI)
	Vitamine E	2,8 – 3,5 mg
	Vitamine K	10 µg
<b>Hydrosolubles</b>	Acide ascorbique (vitamine C)	15 – 25 mg
	Thiamine (vitamine B1)	0,35 – 0,5 mg
	Riboflavine (vitamine B2)	0,15 – 0,2 mg
	Pyridoxine (vitamine B6)	0,15 – 0,2 mg
	Nicotinamide (vitamine PP)	4,0 – 6,8 mg
	Cobalamine (vitamine B12)	0,3 µg
	Acide pantothénique (vitamine B5)	1,0 – 0,2 mg
	Biotine (vitamine B8)	5,0 – 8,0 µg
	Acide folique (vitamine B9)	56 µg

#### **1.2.4.9. Evaluation des apports nutritionnels**

Le respect des apports cités ci-dessus a pour objectif d'assurer une croissance identique à celle d'un fœtus du même AG. La croissance du nouveau-né est principalement évaluée par la prise de poids. On considère qu'un gain pondéral quotidien de 1,5% (15 g/kg/j) imite une croissance fœtale normale (90). Une hypertrophie fœtale est parfois présente à la naissance. Il est alors nécessaire d'obtenir une croissance de rattrapage le plus précocement possible. Et ce, malgré la perte de poids caractéristique de la phase de transition au cours de la première semaine de vie du prématuré. Une perte ou un gain de poids brutal doit faire rechercher un mécanisme pathologique sous-jacent. En pratique, il existe un délai avant d'atteindre les apports nutritionnels recommandés et il s'avère parfois difficile de les maintenir sur toute la durée du séjour, en particulier lorsque s'associent certaines comorbidités (maladies respiratoires, épisodes de sepsis, troubles digestifs, ECUN) (91). Le risque majeur de déficit nutritionnel cumulatif augmente avec ces comorbidités et nécessite des apports plus conséquents. Les recommandations d'apports sont majoritairement basées sur les besoins nutritionnels d'entretien, sans prendre en compte un éventuel déficit déjà présent. Ainsi, certains auteurs ont démontré que les apports nutritionnels préconisés étaient insuffisants pour assurer une croissance adéquate et obtenir une balance azotée positive. Ils affirment que la malnutrition postnatale et le retard de croissance sont inévitables si les recommandations de prise en charge nutritionnelle ne sont pas réévaluées. De ce fait, ils suggèrent d'augmenter les apports nutritifs afin de récupérer le déficit des premières semaines de vie (35,92–94). Les nouvelles recommandations internationales visent à améliorer ce constat. Depuis 2005, l'ESPGHAN recommande une prise en charge nutritionnelle précoce des nouveau-nés prématurés, et particulièrement des nouveau-nés de très petit et extrêmement petit PN. Les apports nutritionnels de la NP, introduits dès le premier jour de vie, sont plus élevés par rapport aux anciennes recommandations.

#### **1.2.4.10. Stratégie de nutrition parentérale précoce et agressive**

Cette approche a pour but de compenser les réserves énergétiques limitées à la naissance et le processus de catabolisme endogène fréquemment intensifié du nouveau-né prématuré en état de stress métabolique. Elle recommande de débiter les apports protéiques parentéraux dès les premières heures de vie. Ceci permet d'obtenir un bilan azoté positif et un pourcentage plus élevé des taux d'AA dans les valeurs cibles, sans risque majoré d'intolérance (95). Elle préconise d'atteindre rapidement 3 à 4 g/kg/j d'apports protéiques afin d'accélérer la prise de poids, et particulièrement en masse maigre. Fenton et al. ont comptabilisé 5 études

comparatives évaluant des apports protéiques inférieurs ou supérieurs à ces valeurs chez le nouveau-né prématuré. Leurs résultats mettent en évidence un meilleur gain pondéral et un meilleur bilan azoté lorsque les apports protéiques sont supérieurs à 4 g/kg/j. Et aucune différence significative n'a été observée quant à l'incidence de certaines comorbidités (ECUN, septicémie et diarrhées). Cependant, une réévaluation des recommandations en ce sens ne peut être envisagée car les conséquences à long terme d'un tel apport protéique sont inconnues à ce jour (96). En parallèle, une balance calorico-azotée équilibrée doit être assurée par des apports parentéraux glucidiques et lipidiques simultanés (97). Les recommandations font également mention d'une introduction précoce des apports lipidiques. Elles visent à limiter le déficit en lipides au cours des premiers jours de vie du prématuré qui peut être à l'origine de troubles du développement neurologique (98). Les besoins du nouveau-né prématuré sont plus élevés que ceux des nouveau-nés à terme. Actuellement, les apports recommandés en AGPI sont basés sur la composition du lait maternel à terme et concerne essentiellement l'acide linoléique. Une réévaluation quantitative et qualitative des apports en AGPI recommandés doit être envisagée. En effet, il semble qu'une supplémentation en acide docosahexaénoïque produit à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique, améliorerait la malabsorption intestinale et le déficit précoce en AGPI (99).

De nombreuses études démontrent que l'application de cette stratégie nutritionnelle permet de limiter le RCEU chez les nouveau-nés prématurés. Elles confirment son impact positif sur l'amélioration du gain pondéral et du délai de rattrapage du PN (91,100–103). Senterre et al. observent une corrélation bénéfique et significative entre les apports cumulés protéiques et caloriques sur la première semaine de vie et l'évolution du Z-score de poids (104). L'efficacité de cette stratégie peut également être appréciée par le suivi de la croissance en termes de taille et de PC (105). La croissance rapide du cerveau pendant les premières semaines de vie du prématuré le rend extrêmement vulnérable à un tout déficit nutritionnel. Le rôle des nutriments dans le développement cérébral a été largement démontré. Ainsi, en réduisant la croissance cérébrale, le déficit nutritionnel global en macronutriments diminue significativement les capacités cognitives et altère le comportement. Plusieurs auteurs ont mis en évidence l'impact positif de la nutrition précoce et agressive sur le neuro-développement à court terme (106,107). Une étude randomisée contrôlée a été menée au cours des 28 premiers jours de vie de 150 nouveau-nés prématurés de 24 à 28 SA et de moins de 1200 g. Son objectif était de comparer l'impact de deux régimes de NP différents de par leur teneur en macronutriments sur la croissance postnatale, et en particulier sur le PC. Une meilleure

croissance du PC est observée à 28 jours de vie chez les nouveau-nés pris en charge par le régime de NP le plus riche. Pour autant, aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité ou de complications majeures de prématurité (108). La mesure de l'efficacité de cette prise en charge à plus long terme est encore à l'étude.

Cette réévaluation était nécessaire au vu des situations de malnutrition et de RCEU associées aux nombreuses disparités concernant les pratiques de prise en charge nutritionnelle en unité de soins intensifs néonataux (USIN) (109,110). L'ambition de ces nouvelles recommandations est d'homogénéiser la prise en charge des prématurés. Au regard du caractère déterminant de cette nouvelle prise en charge dans le pronostic de cette population, la nutrition se positionne comme l'un des principaux objectifs de la prise en charge globale de ces enfants durant leurs premières semaines de vie. Pendant cette période, compte tenu du peu de réserves énergétiques et de l'immaturation digestive limitant l'usage de la voie entérale, la NP apparaît comme le support privilégié d'une nutrition optimale.

### **1.2.5. Tolérance de la nutrition parentérale**

#### **1.2.5.1. Tolérance glucidique**

L'hyperglycémie est fréquemment observée et est particulièrement redoutée en néonatalogie. Son incidence varie entre 20 et 85% chez les nouveau-nés de PN extrêmement petits et est corrélée à un risque accru de morbi-mortalité (glycosurie, déshydratation et hémorragie intracrânienne) (83). La prématurité est associée à un risque élevé d'hyperglycémie en raison de l'immaturation des enzymes hépatiques. Le métabolisme glucidique de ces enfants étant extrêmement sensible, toute agression peut entraîner une diminution de la tolérance de l'organisme au glucose. Dans le cadre de la NP, des auteurs ont observés que l'hyperglycémie est plus élevée chez les nouveau-nés prématurés aux plus petits AG et PN (111). Certains auteurs suggèrent que l'hypophosphatémie, fréquemment observée chez ces enfants, peut également induire une intolérance au glucose (112).

De plus, ils sont très sensibles au jeûne du fait de leur composition corporelle, de leur réserve limitée en glycogène et de leur immaturité enzymatique. Un déficit en substrats de la néoglucogenèse sera alors associé à un risque d'hypoglycémie néonatale. Une hypoglycémie prolongée ou symptomatique peut entraîner une altération du développement neurologique. Certains critères périnataux sont associés à un risque élevé d'hypoglycémie comme la prématurité ou un RCIU sévère. L'interruption brutale des apports glucidiques est également facteur de risque d'hypoglycémie. Une étude allemande a mis en évidence un risque accru de

développer un épisode hypoglycémique lorsque la NP est stoppée en faveur d'une NE exclusive, en particulier chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1000 g à la naissance et ceux ayant reçu des apports glucidiques élevés (113).

La régulation du débit en glucose de l'alimentation parentérale est donc primordiale. Une surveillance régulière des glycémies capillaire et sanguine est préconisée. Les valeurs normales de glycémie ainsi que les seuils à partir desquels des conséquences pourraient apparaître ne sont pas clairement définis (114). Toute hyperglycémie doit faire rechercher une anomalie liée à la NP ou liée à la clinique de l'enfant. En cas d'hyperglycémie, la réduction de l'apport glucidique peut être envisagée mais ceci compromet le suivi des recommandations de prise en charge nutritionnelle et augmente le risque de RCEU. Dans le but de maintenir des apports de NP optimaux, il est parfois nécessaire de recourir à l'insulinothérapie. Ainsi, les apports énergétiques précoces sont poursuivis et le risque de retard de croissance postnatale est minimisé. Cette approche a montré des résultats positifs sur la croissance du PC mais des études sur le développement neurologique à plus long terme sont nécessaires (115). Une surveillance étroite des taux de glucose sanguins et capillaires est indispensable pour éviter toute hypoglycémie secondaire à l'insulinothérapie. L'administration systématique d'insuline dans les premiers jours de vie n'est pas recommandée par l'ASPEN. Elle n'est préconisée qu'en cas d'hyperglycémie persistante au cours d'une NP, lorsque la réduction des apports glucidiques, l'élimination des médicaments à risque et la correction des causes sous-jacentes ont échoué (114).

#### **1.2.5.2. Tolérance lipidique**

Un apport excessif en lipides est à risque d'hypertriglycéridémie, d'hypercholestérolémie et d'hyperphospholipidémie. Une administration progressive est préconisée pour limiter ces troubles du bilan biologique.

#### **1.2.5.3. Tolérance protidique**

Un apport excessif est à risque d'hyperammoniémie et d'hyperazotémie. Un contrôle régulier de l'ammoniémie permet de prévenir ce type d'effet indésirable.

#### **1.2.5.4. Tolérance de la stratégie précoce et agressive**

Une mauvaise tolérance des apports est le principal risque associé à cette stratégie. Outre l'évaluation de son efficacité, il est primordial de contrôler si ces nouveau-nés ne développent pas de troubles métaboliques secondaires. Certains auteurs ont démontré que cette approche favorise l'obtention d'une balance azotée positive sans accroître la morbi-mortalité,

l'intolérance clinique ou métabolique (89, 102, 116). Burattini et al. ne retrouvent pas de corrélation significative entre l'augmentation des apports protéiques précoces et la survenue de troubles glucidiques (117). Au contraire, l'apport protéique précoce permettrait de diminuer le recours à l'insulinothérapie (118). Elle serait également associée à une réduction des cas de septicémie (103).

D'autres études observent que les nouveau-nés prématurés de très faible PN peuvent tolérer des taux élevés de lipides par voie parentérale pendant la première semaine de vie sans risque d'effets indésirables (119). Toutefois certains auteurs redoutent qu'une administration trop précoce conduise à un stockage excessif en raison de l'immaturation du métabolisme lipidique des prématurés (94). Il semble essentiel d'étudier l'impact de cette approche sur le long terme.

#### **1.2.5.5. Tolérance hydro-électrolytique**

Des apports hydriques élevés sont associés à un risque accru d'hémorragie intra-ventriculaire, de DBP, et de PCA. Ils doivent donc être augmentés progressivement et adaptés au maintien de la balance hydro-électrolytique.

#### **1.2.5.6. Tolérance hépatobiliaire**

Les complications hépatobiliaires sont fréquentes chez le nouveau-né prématuré. L'origine de ces effets indésirables n'est pas clairement établie mais semble multifactorielle. Il a été démontré que la nutrition fait partie des facteurs de risque, et particulièrement en cas de NP au long cours. Selon une revue de la littérature, l'incidence de la cholestase associée à la NP est de 28% et reste stable au cours de ces dernières décennies. Elle est directement proportionnelle à la durée de la NP et atteint 61% lorsque la NP est poursuivie au moins 2 mois (120). La cholestase associée à la NP est plus fréquente chez les nouveau-nés de moins de 1000 g à la naissance et est associée à un risque accru de mortalité (121,122). Le risque de stéatose est corrélé à un apport parentéral glucidique élevé. Tandis que la cholestase est plutôt liée aux excès d'apports protéiques et lipidiques (123). De ce fait, les recommandations actuelles suggèrent de réduire ou d'interrompre ponctuellement la perfusion de lipides chez des patients développant une cholestase. Le rôle de l'apport protéique dans cette complication est remis en cause (124,125). Ainsi, en absence de risque établi, la stratégie actuelle recommandant un apport parentéral précoce et élevé en AA peut être suivie. Les nouvelles émulsions contenant de l'huile de poisson et enrichies en vitamine E sembleraient prévenir et même réduire la survenue de cholestase. La cholestase apparaît généralement 2 semaines après l'introduction de la NP mais les modalités de la NE sont également impliquées puisque

le repos digestif causé par l'absence d'alimentation entérale favorise la colonisation bactérienne intestinale. Une instauration précoce de la NE est donc fortement indiquée.

## 1.2.6. Les différents types de mélanges nutritifs

### 1.2.6.1. Présentation

On distingue 3 catégories de mélanges nutritifs :

- Les spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), appelées poches industrielles
- Les poches standardisées (NP STD)
- Les poches individualisées ou « à la carte » (NP IND)

Nous emploierons le terme de poches de NP « à formules fixes » pour regrouper les poches industrielles et les poches standardisées, afin de les distinguer des poches « à la carte ». Le terme de standardisation est largement employé dans la littérature. Néanmoins, il faut l'utiliser avec précaution car certains auteurs l'emploient pour faire référence aux NP STD mais également aux poches industrielles dont les formules sont « standardisées » (Tableau 10).

Tableau 10: Les 3 types de poches de nutrition parentérale

<b>3 types de poches de nutrition parentérale</b>			
	<b>Industrielles</b>	<b>Standardisées</b>	<b>Individualisées</b>
<b>Formules</b>	Prédéfinies → Poches « à formules fixes »		A définir → Poches « à la carte »
<b>Fabricants</b>	Laboratoires pharmaceutiques	Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) <b>ou</b> Sous-traitance à un établissement pharmaceutique avec autorisation de fabrication (façonner)	

- **Les poches industrielles**

L'avènement des poches pluri compartimentées est le point de départ du développement des formules industrielles. Du fait de la grande hétérogénéité des besoins nutritionnels des enfants, les spécialités destinées à la pédiatrie et à la néonatalogie sont moins nombreuses que les formules destinées aux adultes.

A ce jour, 5 formules industrielles sont indiquées chez le nouveau-né prématuré. Les Tableaux 11 et 12 résument les caractéristiques et les compositions de ces spécialités.

L'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), pôle d'intérêt commun de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) est un établissement pharmaceutique. En 2004, il obtient une AMM pour le mélange binaire NP100<sup>®</sup> Prématurés AP-HP dont la formule correspond à une préparation hospitalière utilisée par les cliniciens depuis 1988. Ce soluté glucido-protéique est conditionné en flacon de verre de 500 mL. L'AP-HP développe quelques années plus tard la gamme Pediaven<sup>®</sup>, en collaboration avec le Laboratoire Fresenius Kabi France. Dès avril 2007, les 3 premiers mélanges parentéraux destinés aux prématurés sont disponibles sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte. Suite à la déclaration de cas de précipitation, la production de la spécialité Pediaven<sup>®</sup> AP-HP Nouveau-né 3 est stoppée définitivement. En mai 2011, les deux autres spécialités obtiennent leur AMM en France. La dernière formule développée, Pediaven<sup>®</sup> AP-HP Nouveau-né sans oligo-éléments, est disponible depuis mars 2015 pour les prématurés présentant une intolérance digestive.

La dernière spécialité mise sur le marché en mai 2016 est Numetah<sup>®</sup> G13% E Prématurés, mélange ternaire du Laboratoire Baxter. Elle remplace Numetah<sup>®</sup> G13% E dont l'AMM a été suspendue en décembre 2013 suite à des cas d'hypermagnésémie. La teneur en magnésium a été réduite et correspond dorénavant aux nouvelles recommandations.

Tableau 11: Spécialités destinées aux prématurés et commercialisées en France

	NP100® PREMATURES	PEDIAVEN® (AP-HP)			NUMETAH® (Baxter)
		NOUVEAU-NE 1	NOUVEAU-NE 2	NOUVEAU-NE SANS OLIGOELEMENTS	G13% E PREMATURES
date de l'AMM	12/09/2005	02/05/2011	02/05/2011	03/03/2015	24/05/2016
Indication du Résumé des Caractéristiques du Produit	"Ce médicament est indiqué dans la nutrition du <b>nouveau-né prématuré</b> et du nouveau-né présentant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée." "	"Les indications sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Ce médicament est indiqué pour répondre aux besoins quotidiens [...] du <b>nouveau-né</b> lors des <b>24 à 48 premières heures de vie</b> , qu'il soit <b>prématuré</b> ou non."	"Les indications sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Ce médicament est indiqué pour répondre aux besoins quotidiens [...] du <b>nouveau-né, prématuré</b> ou non, <b>à partir du 2ème jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois</b> (en âge corrigé pour les prématurés)."	"Nutrition parentérale du <b>nouveau-né prématuré</b> et du nouveau-né présentant une <b>intolérance digestive</b> , totale ou partielle, prolongée."	"Ce médicament est indiqué pour la nutrition parentérale chez les <b>nouveau-nés prématurés</b> lorsque l'alimentation orale ou la nutrition entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée."
Composition	<b>FLACON VERRE</b> contenant une solution glucido protéique	<b>BINAIRE</b> - solution de glucose - solution pédiatrique d'AA			<b>TERNAIRE</b> - solution de glucose à 50 % - solution pédiatrique d'AA à 5,9% - émulsion lipidique à 12,5 %
Nombre de compartiment	-	2 compartiments			<b>3 compartiments</b>
Composition lipidique	-	-			20 % huile de soja et 80 % huile d'olive
Oligo-éléments	<b>NON</b>	OUI (compartiment glucose)	OUI (compartiment glucose)	<b>NON</b>	<b>NON</b>
Vitamines	NON	NON	NON	NON	NON
Electrolytes	OUI	OUI (compartiment glucose) <b>absence de potassium et de phosphore</b>	OUI (compartiment glucose <b>sauf PMK et hydroxyde de potassium dans le compartiment AA</b> )	OUI (compartiment glucose <b>sauf PMK et phosphate di potassique dans le compartiment AA</b> )	OUI (compartiment AA)
Voie d'abord	"En perfusion <b>par voie intraveineuse centrale exclusivement</b> . Compte tenu de sa forte osmolarité (1407 mOsm/L), ce médicament ne doit pas être perfusé dans une veine périphérique, en raison du risque de thrombophlébite au site de perfusion. "	"En perfusion par voie intraveineuse centrale, ombilicale ou périphérique."	"En perfusion par voie intraveineuse centrale, ombilicale ou périphérique."	"En perfusion <b>par voie intraveineuse centrale exclusivement</b> . Compte tenu de sa forte osmolarité (1250 mOsm/L), la solution ne doit pas être perfusée dans une veine périphérique, en raison du risque de thrombophlébite au site de perfusion."	"En raison de son osmolarité élevée, ce médicament non dilué peut être uniquement administré par une <b>veine centrale</b> . Néanmoins, une dilution suffisante de ce médicament avec de l'eau pour préparations injectables réduit l'osmolarité et permet une perfusion par une <b>veine périphérique</b> ."
Conservation	24 mois <b>entre +2°C et +8°C</b>	18 mois à température ambiante		24 mois à température ambiante	18 mois à température ambiante

AA: acides aminés ; PMK: phosphate monopotassique

Tableau 12: Composition des spécialités destinées aux prématurés et commercialisées en France

pour 100 mL		<b>NP100® PREMATURES</b>	<b>PEDIAVEN® NOUVEAU- NE 1</b>	<b>PEDIAVEN® NOUVEAU- NE 2</b>	<b>PEDIAVEN® NOUVEAU- NE SANS OE</b>	<b>NUMETAH® G13% E PREMATURES</b>
<b>Macronutriments</b>	Glucose (g)	15,0	10,0	10,0	15,0	13,3
	Acides aminés (g)	2,0	1,5	1,7	2,0	3,1
	Lipides (g)	-	-	-	-	2,5
	Energie totale (kcal)	68,0	46,0	47,2	68,0	91,0
<b>Micronutriments</b>	Potassium (mmol)	2,0	-	1,7	2,0	2,1
	Sodium (mmol)	2,0	0,5	2,0	2,0	2,2
	Chlorure (mmol)	2,0	0,5	2,6	2,0	3,1
	Calcium (mmol)	0,9	0,9	0,8	0,9	1,3
	Phosphate (mmol)	1,1	-	0,9	1,1	1,3
	Magnésium (mmol)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

*OE : oligo-éléments*

- **Les poches standardisées et les poches individualisées**

Les NP IND, préparations magistrales et les NP STD, préparations hospitalières sont réalisées par une unité de préparation centralisée au sein d'une PUI ou par une unité de fabrication d'un établissement pharmaceutique sous-traitant. En 2013, 18% du total des poches destinées à la néonatalogie et/ou à la pédiatrie dans les hôpitaux français, et déclarées dans l'enquête IGAS, sont fabriquées par un façonnier. Seuls 45% des établissements avec maternité de niveau III disposent d'une PUI avec unité de préparation de NP, dont 59% sont des hôpitaux universitaires. Au vu de leurs besoins spécifiques, les maternités de niveau III associées à une PUI ne possédant pas d'unité de préparation centralisée, font majoritairement appel à la sous-traitance (52).

Les NP IND sont fabriquées nominativement et quotidiennement selon une prescription unique. Leur composition est déterminée par le prescripteur en fonction des besoins de l'enfant et selon sa situation clinique et biologique. Au regard du nombre limité de spécialités industrielles destinées aux prématurés et dans le but de simplifier les modalités de prise en charge nutritionnelle, la standardisation de la NP a rapidement été envisagée comme alternative aux formules « à la carte ». Les premières formules fixes ont été définies à partir des pratiques courantes de NP IND et de la littérature. Leur composition varie d'un établissement de santé à l'autre et vise à répondre aux besoins nutritifs du plus grand nombre d'enfants hospitalisés. La fabrication des NP STD est réalisée en amont des prescriptions. Elles sont stockées dans la limite de leur DLU, en prévision d'une prescription nominative.

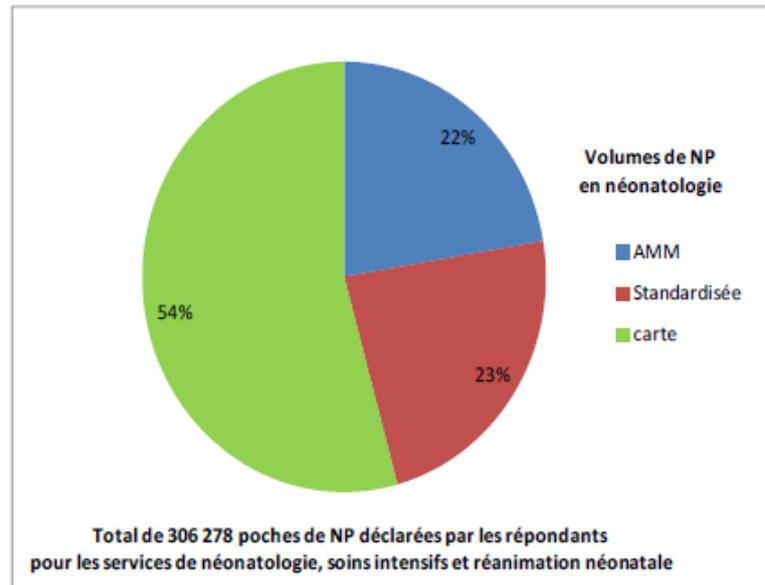
- **Etat des lieux des pratiques**

Au début des années 2000, la NP STD est pratiquée dans 25% des hôpitaux européens prenant en charge des nouveau-nés. A cette époque, la NP IND est la méthode la plus couramment employée par les services de néonatalogie français (126). Selon une enquête réalisée en 2007 dans 6 pays européens, les unités néonatales représentent les principaux utilisateurs de poches de nutrition. La standardisation atteint alors 40% des pratiques de NP et est majoritairement confiée aux PUI (78%) (56).

Tout type de maternité confondu, l'enquête IGAS rapporte une consommation de près de 20% de NP STD en France, en 2013 (Figure 7). Les poches « à formules fixes » sont majoritairement utilisées, à l'exception des maternités de niveau III pour lesquelles 57% de prescriptions sont individualisées (Figure 8). La prescription de NP IND varie selon le niveau de la maternité et par conséquent, en fonction de l'état clinique de l'enfant et de son niveau de

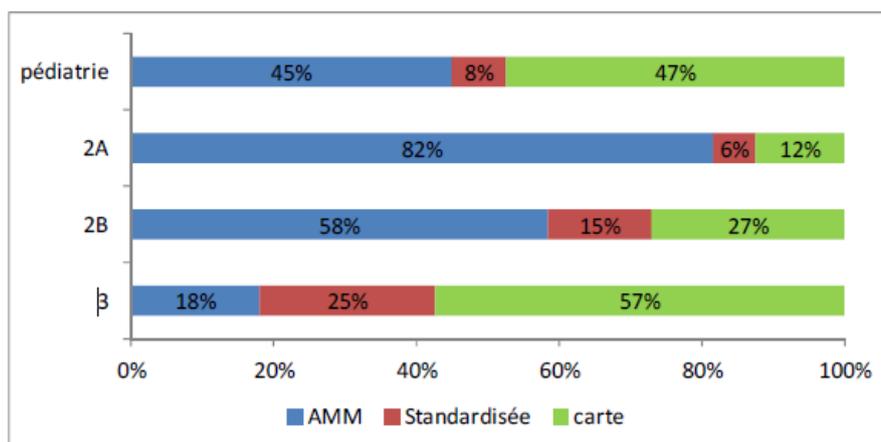
prématurité. On observe une utilisation limitée et hétérogène des NP STD dans les maternités de niveau III, sans corrélation avec l'AG des prématurés (52). On remarque également une faible utilisation des poches industrielles au cours de la période intermédiaire des prématurés de moins de 28 SA (Figure 9).

Figure 7: Volume de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en néonatalogie et réanimation (52)



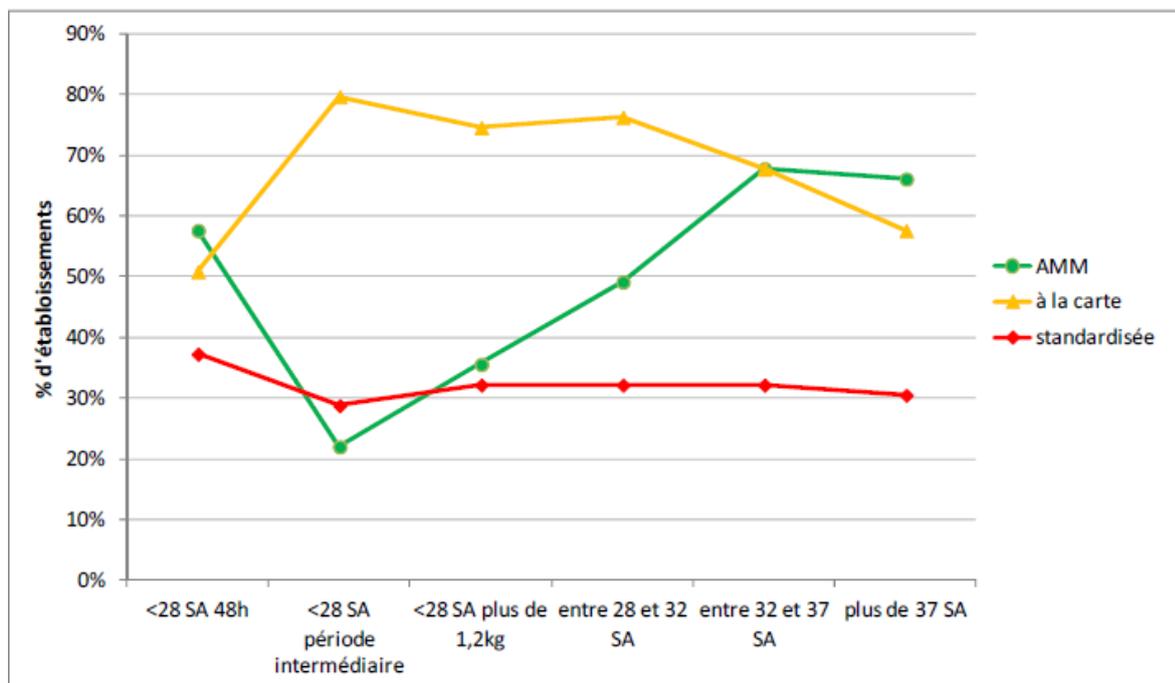
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Figure 8: Répartition des 3 types de poches prescrites en fonction du niveau de maternité (52)



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Figure 9: Evolution des 3 types de poches prescrites en fonction de l'âge gestationnel dans les établissements avec une maternité de niveau III (52)



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

### 1.2.6.2. Comparaison

#### - Comparaison de leur sécurité d'emploi

La fabrication de mélanges nutritifs par l'industrie pharmaceutique assure un niveau de qualité et de sécurité élevé du produit fini. En effet, chaque spécialité est soumise à une évaluation de son dossier de demande d'AMM et leur fabrication est réalisée selon les BPF.

La fabrication des NP IND et NP STD ne fait pas l'objet d'études cliniques mais elle est soumise aux recommandations des guides de bonnes pratiques (BPF et BPP). Les unités de production des pharmacies hospitalières et des établissements pharmaceutiques garantissent leur conformité quantitative et qualitative. De nos jours, l'emploi d'automates permet de simplifier le processus de fabrication tout en diminuant les erreurs de manipulation (127). Contrairement aux poches industrielles, elles ne subissent pas de stérilisation terminale. La stérilité est donc minutieusement contrôlée à chaque étape de fabrication.

La préparation de poches de NP IND dans les unités de soins n'est pas recommandée en raison des multiples risques associés (erreur de calcul, défaut de stérilité, absence de double

contrôle, absence d'analyse pharmaceutique, instabilité physico-chimique...). D'après le rapport de l'IGAS, deux situations se présentent dans les services français de néonatalogie : soit cette pratique est courante et répond à plus de 90% des besoins totaux (situations programmées), soit elle est exceptionnelle et représente moins de 10% des besoins totaux (situations non programmées). Les poches préparées au sein des services pour des situations non programmées ne représentent que 3% du total des poches, soit environ 5 poches de NP par jour en 2013. En revanche, celles répondant à des situations programmées représentent 58% du total des NP préparées dans les services de soins (52).

- **Comparaison de l'impact économique**

L'évaluation de l'impact économique des 3 types de mélanges nutritifs est complexe. Elle dépend essentiellement du lieu de fabrication. En raison du coût élevé d'une unité de production centralisée (PUI), les poches industrielles et les poches produites par un façonnier sont économiquement plus avantageuses pour les établissements dont les besoins en NP sont réduits. A contrario, la fabrication centralisée peut être plus avantageuse pour un établissement gros consommateur de NP. Outre le flux de production annuel de poches de NP pour un établissement de santé donné, le coût de fabrication par une PUI doit prendre en compte le consommable, la charge de travail médicale et pharmaceutique mais également les coûts d'investissement, d'amortissement et de maintenance des locaux et équipements. En 2013, 55% des établissements français avec maternité de niveau III, grande consommatrice de NP, ne disposent pas d'unité de préparation. L'autre moitié, possédant une unité centralisée, présente des volumes d'activité très variables allant de 50 à 10 000 poches de NP pédiatriques par an pour les propres besoins de l'établissement (52).

Un établissement français possédant une maternité de niveau III démontre que le coût de la préparation centralisée est comparable à celui de la sous-traitance (98,29 €/poche préparée en PUI contre 99,60 €/poche à façon) (128). Mais l'enquête IGAS révèle des écarts relativement importants sur le territoire français, en faveur des unités de production centralisées (52).

Tableau 13: Prix unitaire par poche de nutrition parentérale (52)

		<b>min</b>	<b>médiane</b>	<b>max</b>
<b>NP fabriquées par un façonnier</b>	<b>à la carte</b>	50€	80€	90€
	<b>standardisée</b>	50€	70€	90€
<b>NP fabriquées par des PUI</b>	<b>à la carte ou standardisée</b>	50€	60€	80€

*Source : Enquête IGAS 2014*

Un autre établissement français prenant en charge des nouveau-nés prématurés estime que le coût de fabrication en unité de production centralisée est largement inférieur à l'achat de poches industrielles (63).

Plusieurs études ont mises en évidence une réduction du coût associée aux poches « à formules fixes », en comparaison aux poches « à la carte » (129,130). Mais ces économies restent actuellement controversées (131).

Ces études économiques ne prennent pas en compte deux critères qui varient selon la stratégie de prise en charge nutritionnelle choisie. Le coût de la réalisation d'ajouts, parfois systématiques (lipides, vitamines et oligo-éléments). Et les coûts variables des systèmes de perfusion selon les préconisations du fabricant et des pratiques de service.

- **Comparaison de l'efficacité clinique et de la tolérance biologique**

Le but ultime des soins nutritionnels néonataux est une croissance optimale associée à un développement du système neurologique adéquat, et ce jusqu'à l'âge adulte. La composition fixe des formules de NP STD et des poches avec AMM représente le principal obstacle à leur utilisation en néonatalogie. Les prématurés ont des besoins nutritionnels très variables et sont particulièrement vulnérables à la malnutrition. Dans ces circonstances, ces poches ne couvrent pas toujours leurs besoins en nutriments et risquent de compromettre leur état clinique et leur développement. Dans ce contexte, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Numetah® G13% E Prématurés stipule :

« En raison de la composition fixe de la poche tri compartimentée, la capacité à répondre simultanément à tous les besoins nutritionnels peut ne pas être possible. Il existe des situations cliniques où la composition de la poche n'est pas adaptée aux quantités de nutriments nécessaires pour les patients. » [...]

« Il se peut que Numetah® G13% E Prématurés ne convienne pas à certains nouveau-nés prématurés, car l'état clinique du patient peut nécessiter une administration de formules personnalisées afin de répondre à ses besoins spécifiques évalués par le médecin ».

La standardisation de la NP a permis de formuler de nouveaux mélanges nutritifs plus adaptés aux nouveau-nés prématurés pris en charge. Une étude française a comparé les spécialités commercialisées de NP destinées aux prématurés à 2 formules de NP STD produites par 2

pharmacies hospitalières distinctes. Les NP STD présentent une meilleure adéquation aux recommandations d'apports hydro-électrolytiques au cours de la phase de stabilisation des nouveau-nés prématurés. De plus, elles présentent un rapport protéino-énergétique supérieur de 58% aux poches industrielles (132).

Dans ce contexte, plusieurs études ont comparé la NP STD à la NP IND. Les plus anciennes observent de meilleurs apports caloriques, protéiques et lipidiques avec les formules « à la carte », associés à une meilleure croissance pondérale (133,134). Smolkin et al. aboutissent aux mêmes résultats dans une étude réalisée entre 2000 et 2007 qui incluait 160 nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance. Les NP IND sont associées à un apport supérieur en macronutriments sans complication clinique et biologique significative. Elles ont également permis de réduire la durée de NP exclusive et les corrections électrolytiques (130). Une étude irlandaise chez des nouveau-nés de très petit PN met en évidence des apports plus riches en AA (28%), glucose (6%), énergie (11%) et calcium (8%) avec des NP IND comparées aux NP STD (135).

Au contraire, d'autres études ont mis en évidence une supériorité de la NP STD chez les nouveau-nés prématurés. Selon Yeung et al., les NP IND n'apporte pas d'avantage clinique ou biologique. De plus, ils ont constaté que les NP STD sont associées à une réduction de 35% du déficit cumulatif en apport protéique à la fin de la première semaine et à des apports plus élevés en calcium et de phosphate (129). Une étude comparative française réalisée entre 2001 et 2003 chez des nouveau-nés grands prématurés obtient les mêmes résultats. La standardisation de la NP a permis d'optimiser les apports précoces en AA. Au 3<sup>ème</sup> jour de vie, les apports protéiques atteignent  $1,5 \pm 0,2$  g/kg/j avec les NP STD contre  $0,9 \pm 0,5$  g/kg/j avec les NP IND. A une semaine de vie, les apports cumulés en AA des NP STD sont supérieurs de 20%. La standardisation est également associée à un meilleur rapport calcium/phosphore et à un moindre recours à l'insuline (126,136). Une autre étude réalisée en France obtient des résultats significativement plus élevés en termes d'apports protéiques ( $2,2 \pm 0,2$  g/kg/j contre  $1,8 \pm 0,4$  g/kg/j) et énergétiques ( $64 \pm 5$  kcal/kg/j contre  $55 \pm 6$  kcal/kg/j) (128). De même, Iacobelli et al. rapportent des apports protéiques et caloriques plus élevés avec les NP STD associés à une perte de poids moins importante et sans risque accru de troubles métaboliques (137). Ces études concluent que la majorité des enfants peuvent être pris en charge par la NP STD. Doublet et al. démontrent que 44% des prescriptions standardisées respectent les recommandations du protocole de prise en charge nutritionnelle

de l'unité de soins dans laquelle s'est déroulée l'étude, contre seulement 9% des prescriptions individualisées (138).

Une revue de la littérature a été menée sur une période de 8 ans (2008 à 2015) dans le but d'examiner les études comparatives sur la teneur en protéines apportée par la NP au cours du premier mois de vie des nouveau-nés prématurés. Elle déplore le manque de progrès après plus de 100 ans de recherche du à un défaut d'harmonisation des données sur les apports nutritionnels. En effet, les auteurs ont observé de nombreuses variations concernant les méthodes employées pour estimer et calculer les apports nutritionnels parmi les 22 études sélectionnées, ce qui empêche la réalisation d'une méta-analyse fiable (139).

- **Comparaison des modalités d'organisation**

Contrairement aux NP IND, les poches « à formules fixes » présentent l'avantage d'être immédiatement disponibles, ce qui permet de débiter précocement l'alimentation parentérale du prématuré. La standardisation de NP permet de rationaliser la production et leur préparation à l'avance leur assure un délai de disponibilité plus court que les formules individualisées. En effet, la réalisation des NP IND est conditionnée par les délais d'attente liés aux horaires d'ouverture des unités de fabrication (126,140). Leur préparation dans les unités de soins n'étant pas recommandée, il est indispensable de proposer une alternative avec des poches « à formules fixes » pour certaines situations d'urgence comme la période des premières heures de vie du prématuré. L'utilisation de NP STD permet de débiter au plus tôt la NP, comme le préconise les recommandations actuelles (57). Le stockage au sein de la PUI associée à une dispensation 24h/24 et 7j/7 semble être la situation idéale en matière de sécurité du circuit du médicament. La mise à disposition de poches « à formules fixes » stockées directement dans les unités de soins peut également être mise en œuvre mais cette approche court-circuite la validation pharmaceutique et nécessite des locaux et une procédure adaptée. L'emploi de la NP IND nécessite la connaissance de l'état clinique du patient avant de réaliser chaque prescription quotidienne. La coordination entre l'unité de soins et la PUI doit être rigoureuse afin d'optimiser le circuit du médicament et de limiter les difficultés liées au facteur temps. Un délai restreint de 8 heures entre la prescription et l'administration d'une poche « à la carte » semble approprié. Lorsque la fabrication est sous-traitée, les conditions de livraison du façonnier entrent également en jeu. Dans ce cadre, l'IGAS constate que seules 25% des sous-traitances ont un délai entre la commande et la réception inférieur à 12 heures (Tableau 14) (52).

Tableau 14: Répartition des délais entre commande et réception des poches de nutrition parentérale sous traitées (52)

<b>Délai entre commande et réception</b>	<b>Part des établissements</b>
<=6 heures	21,2%
<=12 heures	3,8%
<=24 heures	48,1%
<=48 heures	26,9%

*Source : Enquête IGAS 2014*

Les formules fixes ont pour avantage de simplifier les pratiques de NP. Mais contrairement aux formules industrielles, la flexibilité de la standardisation permet aux équipes médicales de définir des formules en fonction du type de patients pris en charge dans leur structure.

Comparée à la NP IND, la dénomination de chaque formule de NP STD permet de s'affranchir du détail de la composition lors de la prescription et ainsi diminue les risques d'erreurs de posologie et d'omission de composants (141). De plus, la standardisation permet de réduire le temps consacré à la prescription de NP (140). Enfin, elle limite les écarts observés dans la pratique de la NP IND qui ne sont pas fondés sur les données du patient, mais liés à la discrétion du prescripteur (142).

Cette stratégie vise à harmoniser les pratiques des USIN et à garantir une qualité de soins équivalente pour tous. Contrairement à la pédiatrie, la NP en néonatalogie est destinée à un grand nombre de patients de même catégorie et souffrant généralement des mêmes comorbidités. La similitude de leurs besoins nutritionnels au cours des premières semaines de vie est en faveur de la standardisation. Pourtant, l'état de lieux des modalités de standardisation de NP en Europe et en France constatent que les pratiques et les formules utilisées sont très variables selon les pays et les unités de soins. Les compositions de formules de NP STD destinées au premier jour de vie sont très hétérogènes (56,143). Les conclusions de l'IGAS déplorent cette grande disparité entre les formules proposées sur le territoire français. Outre le manque de réflexion coordonnée à l'échelle nationale, ceci démontre la difficulté d'élaborer des formules fixes devant répondre aux besoins des nouveau-nés prématurés. Il est demandé de rationaliser ces formules afin d'en obtenir un nombre limité, dans le but de les inscrire au formulaire national de la Pharmacopée Française et à terme, de les commercialiser (recommandation n°41) (52). En Australie, un groupe de consensus associant plus de 20 USIN a abouti à la réduction du nombre de formules de NP STD disponibles sur la région. Un protocole clinique commun a également été mis en œuvre. Ces

nouvelles formules ont permis d'augmenter les apports protéiques au cours des premiers jours de vie et ont été associées à un gain de poids plus élevé au cours des 4 premières semaines, malgré un apport hydrique restreint. Des améliorations peuvent encore être apportées (augmentation de la teneur en AA) afin d'atteindre des apports optimaux au cours des 2 premiers jours de vie (144,145).

- **Limite des études de comparaison**

Les études comparatives disponibles à ce jour sont essentiellement des études de cohorte non randomisées, sur de petits échantillons. La plupart ont été réalisées de manière rétrospective, suite à un changement de pratique de prise en charge nutritionnelle. On remarque peu de cohérence dans le nombre et la composition des formules de NP STD utilisées dans chaque étude (2 à 7 formules de NP STD par étude). De plus, seuls les nouveau-nés prématurés de très faible PN ont été ciblés, ce qui complique l'extrapolation des résultats à l'ensemble de la population prise en charge en USIN (142).

En conclusion, la NP IND représente une stratégie adaptée, à l'exception des situations d'urgence. Elle peut être mise en œuvre à condition d'être disponible peu de temps après la prescription adaptée au dernier bilan clinique et biologique. Dans ce contexte, l'emploi de poches « à formules fixes » est inévitable. Parmi les maternités françaises de niveau III, 18 déclarent ne pas utiliser de poches industrielles. 10 d'entre elles sont associées à une PUI locale et 7 autres réalisent la préparation de poches de NP directement dans le service. Ceci confirme que la prise en charge de grands prématurés nécessite un mode de préparation réactif et adapté au besoin, à proximité immédiate (la PUI de l'établissement ou les infirmières du service) (52).

De nombreuses équipes médicales ont développé leurs propres NP STD en raison du nombre restreint de spécialités commercialisées. Malgré la grande hétérogénéité des formules utilisées en France et en Europe, elles semblent être au moins aussi efficaces que les poches individualisées.

La décision de la meilleure stratégie à adopter doit être prise au regard du type de maternité concerné. Contrairement aux formules industrielles, les NP STD produites par les PUI et les façonniers peuvent être améliorées et limitent ainsi le recours à la NP IND. Comme décrit précédemment, les poches « à formules fixes » présentent de nombreux avantages et sont généralement choisies par les maternités de niveaux I et II. Mais leur utilisation exclusive ne peut être envisagée dans les USIN prenant en charge la majorité des nouveau-nés prématurés. Certaines situations occasionnent des besoins nutritionnels imprévisibles impliquant le

recours temporaire aux poches « à la carte ». Ainsi, il est fréquent de disposer des 2 catégories de NP au sein d'un même hôpital possédant une USIN. Parmi les 22 hôpitaux européens utilisant des NP STD, Bouchoud et al. comptabilisent 10 hôpitaux dans ce cas, dans lesquels les NP IND sont employées en minorité (28%). Les 12 autres hôpitaux n'utilisaient que des formules standardisées, la grande majorité d'entre eux étant des hôpitaux non universitaires (56).

### **1.2.6.3. Recommandations actuelles**

Les poches de NP « à formules fixes » se sont imposées dans la pratique hospitalière. A ce jour, les autorités sanitaires privilégient les spécialités pharmaceutiques disponibles et disposant d'une AMM, compte tenu de leur sécurité de fabrication. En l'absence de spécialités adaptées aux besoins spécifiques de certaines populations telles que les nouveau-nés prématurés, elles recommandent la prescription de NP STD. Le recours aux poches « à la carte » n'est envisagé qu'en dernière intention, lorsque les deux premières catégories se révèlent inadaptées à la situation clinique (52). Cette stratégie est semblable aux recommandations américaines de l'ASPEN qui place la standardisation en première intention afin d'uniformiser les pratiques intra-hospitalières et de diminuer les coûts de la prise en charge nutritionnelle. Ils précisent que l'efficacité et la sécurité de la NP STD exclusive ne sont pas totalement établies. La possibilité de prescrire une NP IND est donc indispensable à la prise en charge de tous les nouveau-nés accueillis en néonatalogie (81,146).

Les recommandations de l'ESPGHAN privilégient la NP IND chez le nouveau-né prématuré. Toutefois, lorsque la situation le permet, l'emploi de la NP STD peut être envisagée mais il est préconisé de ne pas dépasser les 2 premières semaines de vie (57).

## **1.2.7. Supplémentation des mélanges nutritifs**

### **1.2.7.1. Présentation**

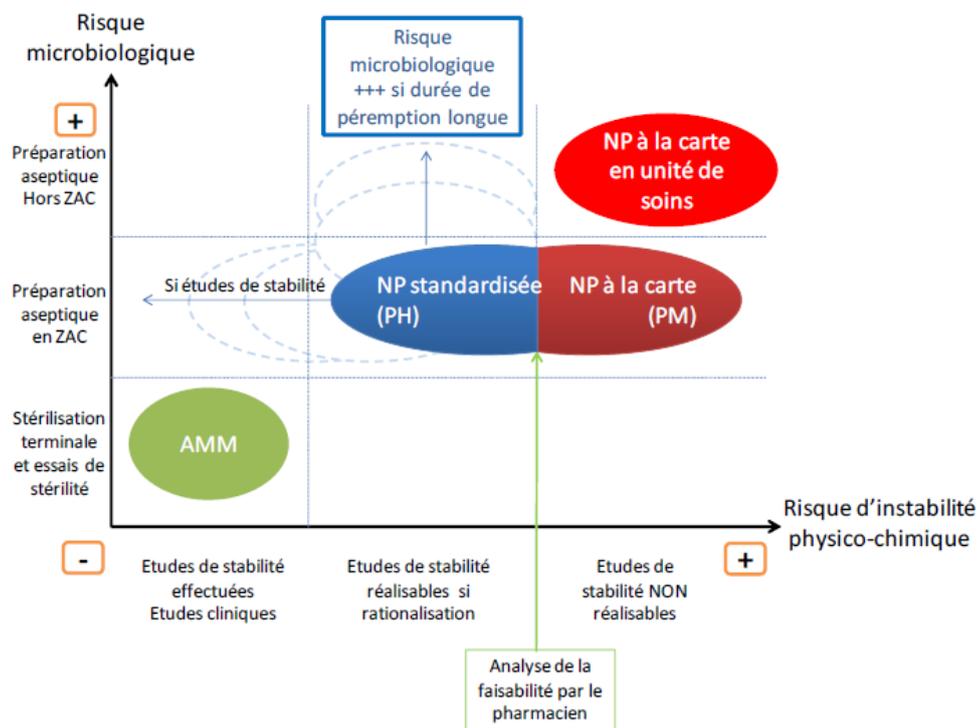
Tous les nutriments essentiels aux nouveau-nés prématurés cités précédemment sont susceptibles d'être ajoutés à une poche de NP en cas d'absence ou de teneur insuffisante. On distingue des ajouts en macronutriments (glucose, AA et lipides) et en micronutriments (électrolytes, vitamines et oligo-éléments).

Cette supplémentation répond à deux problématiques, les limites de compatibilité et de stabilité des mélanges nutritifs ou la teneur insuffisante en nutriments des poches « à formules fixes ».

- **Limites de compatibilité et de stabilité des mélanges nutritifs**

Les poches avec AMM ont bénéficié d'études cliniques leur assurant un niveau de qualité et de sécurité élevé. Contrairement à la NP STD, la réalisation d'études de stabilité est inenvisageable pour la NP IND dont les formules sont susceptibles de varier tous les jours (Figure 10). C'est à partir de ces constatations que les recommandations nationales citées précédemment ont été prises.

Figure 10: Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique selon le type de poches de nutrition parentérale (52)



Source : Mission IGAS

ZAC : zone à atmosphère contrôlée ; NP : nutrition parentérale ; PH : préparation hospitalière ; PM : préparation magistrale

Il apparaît que les DLU des poches de NP STD utilisées sur le territoire français ne sont pas toujours étayées par des études de stabilité. Elles sont fixées sur la base de données bibliographiques et de considérations organisationnelles et économiques (52). Ainsi, une récente injonction de l'ANSM (N°14IPP196-INJ du 20 octobre 2014) à l'égard du Laboratoire Fasonut a exigé la réalisation des études de stabilité et de stérilité manquantes. La rationalisation des formules de NP STD faciliterait la réalisation des études de stabilité physico-chimiques.

La supplémentation en nutriments est largement employée dans le but d'obtenir des DLU plus longues. De ce fait, les poches « à formules fixes » sont fréquemment exemptes de vitamines et d'oligo-éléments, lesquels sont apportés en complément. L'ajout extemporané des vitamines permet de prolonger la durée de conservation jusqu'à 3 mois, contre 6 jours lorsqu'elles sont initialement présentes (56). D'autre part, les risques de réactions physico-chimiques limitent les taux maximaux acceptés de certains électrolytes. Il est alors nécessaire d'ajouter extemporanément ces électrolytes avant administration pour obtenir la teneur souhaitée. Dans 80% des hôpitaux ayant répondu à l'enquête de Bouchoud et al., les électrolytes, les vitamines et les oligo-éléments sont fréquemment ajoutés à la NP STD juste avant l'administration. L'ajout systématique d'émulsions lipidiques aux poches binaires a été réduit avec l'avènement des poches compartimentées. Mais la grande majorité des hôpitaux européens utilisent des NP STD de type binaire et l'émulsion lipidique est administrée extemporanément.

L'emploi d'ajouts nutritifs issus des mêmes spécialités employées lors de la fabrication des formules concernées limite le risque d'incompatibilité.

Un protocole de supplémentation en lipides, oligo-éléments et vitamines est généralement mis en œuvre dans les services concernés (56).

- **Teneur insuffisante en nutriments des poches « à formules fixes »**

La supplémentation permet de répondre à une seconde problématique. Dans certaines situations, les recommandations nutritionnelles ne peuvent être respectées en raison de l'absence de formule standardisée répondant à tous les apports nutritionnels préconisés. La supplémentation se place alors comme alternative à la NP IND. Ainsi, la teneur trop faible de certains nutriments peut être corrigée par un ajout extemporané dans la poche dont la formule se rapproche des apports souhaités. L'obstacle majeur de ces poches représenté par une formule figée est alors contourné. Il est difficile de standardiser les taux d'électrolytes en

raison des nombreux facteurs qui influencent les besoins quotidiens des prématurés. Généralement, ces formules contiennent des électrolytes mais des ajouts supplémentaires sont fréquents.

#### **1.2.7.2. Modalités de mise en œuvre**

La supplémentation des poches « à formules fixes » est une pratique courante dans la prise en charge nutritionnelle des prématurés. Le terme de poches « prêtes à l'emploi » ne peut être employé dans ces conditions. Les poches binaires de NP STD nécessitent une supplémentation lipidique et fréquemment des ajouts en vitamines et oligo-éléments. Quant aux poches avec AMM, les RCP des gammes Pediaven<sup>®</sup> et Numetah<sup>®</sup> mentionnent les ajouts « systématiques », les ajouts « acceptés » et les conditions à respecter pour leur réalisation (Tableau 15). Seuls les ajouts cités peuvent être réalisés car la compatibilité et la stabilité du mélange obtenu après supplémentation ont été contrôlées (les données peuvent être fournies sur demande auprès du titulaire de l'AMM). Ils sont ajoutés directement dans la poche, à l'exception des lipides qui sont administrés par le biais d'un raccord en « Y » (ou dérivation) en raison du risque de déstabilisation de l'émulsion lipidique par les cations divalents de la solution. Dans une enquête française de 2006, des ajouts en micronutriments et macronutriments étaient réalisés pour la spécialité NP100<sup>®</sup> dans 83% des services, sans différence significative entre les maternités de niveau II et III. 1/3 des services avaient réalisé des ajouts de calcium et de phosphore alors qu'ils sont contre indiqués par le RCP (143).

Tableau 15 : La supplémentation des poches industrielles destinées aux nouveau-nés prématurés

Type d'ajout :		NP100® PREMATURES	PEDIAVEN® NOUVEAU-NE 1	PEDIAVEN® NOUVEAU-NE 2	PEDIAVEN® NOUVEAU-NE SANS OE	NUMETAH® G13% E PREMATURES
Dilution	EPPI (eau pour préparation injectable)	-	Vaminolact® ou Primène® 10% « une supplémentation en acides aminés <b>peut être effectuée</b> »	Vaminolact® ou Primène® 10% « une supplémentation en acides aminés <b>est nécessaire pour atteindre progressivement les apports cibles</b> »	acceptés mais pas de spécialité citée	« une dilution suffisante avec de l'EPPI réduit l'osmolarité et permet une perfusion par une veine périphérique »
	Glucose	-	-	-	-	-
Macronutriments		Acides aminés	-	-	-	-
Micronutriments	Lipides	-	Intralipide® 20% ou Smoflipid®	acceptés mais pas de spécialité citée	acceptés mais pas de spécialité citée	acceptés mais pas de spécialité citée
	Potassium	-	Phosphate monopotassique 136,10 g/L	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées
	Sodium	-	Chlorure de sodium 20 %	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées
	Calcium	-	Gluconate de calcium 10 %	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées	acceptés mais pas de spécialités citées
	Phosphate	-	Phosphate monopotassique 136,10 g/L ou Phocytan®	acceptés mais pas de spécialité citée	acceptés mais pas de spécialité citée	acceptés mais pas de spécialité citée
Oligo-éléments	composition détaillée	composition détaillée	accepté mais pas de spécialité citée	composition détaillée	composition détaillée	composition détaillée
Vitamines hydrosolubles	composition détaillée	composition détaillée	Soluvit®	composition détaillée	composition détaillée	composition détaillée
Vitamines liposolubles	composition détaillée	composition détaillée	acceptées mais pas de spécialité citée	composition détaillée	composition détaillée	composition détaillée

La supplémentation a généralement lieu dans les unités de soins, peu de temps avant l'administration. La prise en charge de la supplémentation par la PUI est beaucoup plus rare comme le démontre l'enquête de Bouchoud et al. (Tableau 16) (56). Sur l'ensemble des établissements concernés par la supplémentation (n= 22), les poches de NP contiennent toutes des électrolytes dans le mélange initial. Certaines contiennent également des vitamines et des oligo-éléments.

Tableau 16 : Supplémentation des poches standardisées en électrolytes, vitamines et oligo-éléments (56)

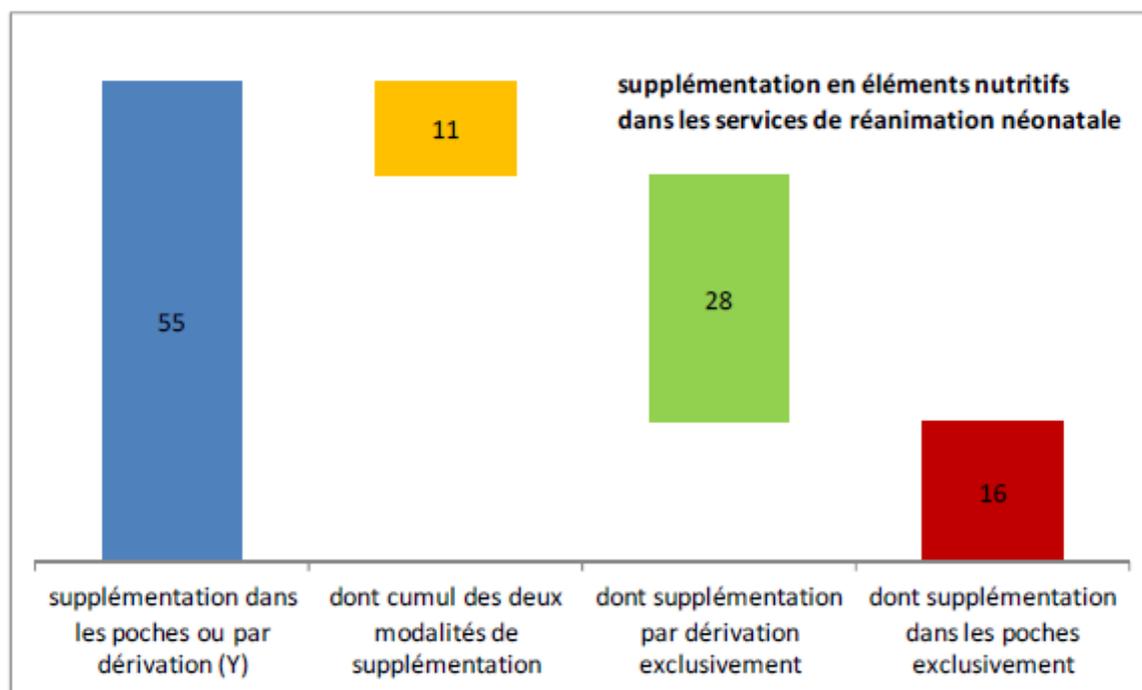
	Déjà présents dans les NP	Ajouts à la pharmacie	Ajouts dans les unités de soin	Pas de réponse
Electrolytes	22	6 (si besoin)	2 (si besoin)	
Vitamines	2	5*	13	2
Oligo-éléments	6	4	11	1

\* Dans trois hôpitaux, les vitamines étaient ajoutées dans les lipides

Cette pratique peut faire appel à différentes méthodes. Un embout de supplémentation disponible sur la poche permet d'ajouter un produit directement dans le mélange initial. Cette alternative doit être proscrite en raison des risques de contamination et de déstabilisation de la solution. Lorsque l'ajout est administré en Y (robinet 3 voies ou rampe avec multiple robinets), le mélange s'effectue au niveau de la ligne nutritive. Une fois la manipulation effectuée, la conservation de la poche ne doit pas dépasser 24 heures pour des raisons microbiologiques. D'après le rapport de l'IGAS, près de 70% des établissements répondants déclarent réaliser des ajouts d'oligo-éléments, de vitamines et d'électrolytes dans les unités de soins et 55 services de réanimation néonatale sont concernés par cette pratique (tout type de poche confondu). La réalisation exclusive d'ajouts dans la poche est observée dans 16 services de réanimation néonatale (Figure 11) (52). Dans ce cadre, l'instruction de la DGOS du 20 mars 2015 mentionne :

« Aucune supplémentation **dans la poche** ne peut être faite dans les services de soins, après sa fabrication **par la PUI**. [...] »

Figure 11 : Modalités de supplémentation en réanimation néonatale (50)



Source : Enquête IGAS 2014

### 1.2.7.3. Recommandations actuelles

L'ESPGHAN positionne la standardisation comme alternative à la NP IND à condition de réaliser une surveillance adéquate et d'adapter la formule standardisée par le biais d'ajouts en électrolytes et nutriments défaillants. Si ces recommandations internationales valident cette pratique, la supplémentation de NP STD doit suivre les préconisations fournies par le fabricant. Dans le cas de solutés binaires, la stabilité de l'administration en Y des émulsions lipidiques doit également être validée par le fabricant (57).

La recommandation n°2 du rapport de l'IGAS vise à promouvoir la réalisation d'évaluations des pratiques professionnelles au sein des établissements de santé sur le respect des conditions de supplémentation prévues dans l'AMM des poches industrielles (52).

En considérant les poches de NP STD comme « prêtes à l'emploi », les experts de ce rapport contre-indiquent leur supplémentation en raison des risques d'instabilité physico-chimique (52):

« Quand le recours à l'AMM ne répond pas aux besoins de l'enfant, définir les critères permettant le recours à des **poches standardisées** sous les conditions suivantes :

- poches de **formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation)** ;
- un nombre de formules limité, validées nationalement ;
- dans les cas spécifiques de besoins auxquels ne répondent ni l'AMM ni les formules définies nationalement, définir les critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées à la carte. »

Nous en déduisons que la supplémentation ne peut être recommandée qu'à condition d'avoir fait l'objet d'études de stabilité. Ainsi, les RCP des poches avec AMM détaillent les conditions de réalisation de chaque ajout. Pour ce qui est des poches issues d'unités de fabrication (PUI et établissements pharmaceutiques), les moyens techniques spécialisés nécessaires et la grande variabilité de formulations et d'ajouts rendent la réalisation de ces études plus compliquée. Dans ces conditions, le fabricant n'est pas en mesure de garantir la stabilité du mélange obtenu après supplémentation.

Pourtant, l'IGAS ajoute :

« En fonction du type de poche utilisé, il est parfois nécessaire, en fonction de l'état clinique du patient, d'effectuer une administration complémentaire en certains nutriments. Les solutions « binaires » et « ternaires » renferment des **électrolytes** en quantité parfois insuffisante et contiennent des concentrations limitées de **vitamines et d'oligo-éléments**. C'est pourquoi il s'avère nécessaire de fournir un apport complémentaire en ces éléments. Cela est appelé « **supplémentation** ». Cette supplémentation est limitée pour **les poches « à la carte »** notamment aux périodes de fin de semaine. En effet les poches « à la carte » prévues pour ces trois jours peuvent s'avérer inadaptées à des besoins nutritifs différents du prématuré et faire l'objet d'une supplémentation. »

Si la supplémentation de NP IND sans étude de stabilité à l'appui est acceptée dans ce cas, la méthode de supplémentation à employer n'est pas décrite (ajout dans la poche ou en dérivation).

Le Club des pharmaciens de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) a émis des recommandations en matière de préparation des mélanges pour NP. Il juge que la supplémentation d'électrolytes, de vitamines et d'oligo-éléments réalisée extemporanément par le personnel soignant dans les poches industrielles de NP, selon les conditions du RCP, ne peut être considérée comme une pratique de préparation magistrale. Ces ajouts ne sont donc pas sous responsabilité pharmaceutique (73).

De même que la SFNEP, la définition de supplémentation par l'IGAS ne comprend pas les ajouts en macronutriments. Pourtant, les ajouts d'AA et de lipides sont mentionnés dans les RCP des spécialités actuellement disponibles (Tableau 15).

Le nombre de manipulations lié à cette pratique supprime le gain de sécurité des poches de NP. Ainsi, la supplémentation doit être encadrée par des procédures rigoureuses afin de limiter les risques d'infection. Et ce, d'autant plus si les ajouts sont réalisés directement dans les poches comme proposés par les RCP des poches avec AMM :

« [...] des ajouts peuvent être effectués par l'intermédiaire du site de supplémentation ».

Dans ce cadre, nous émettons des réserves quant aux ajouts « systématiques » des poches industrielles. En effet, nous comptabilisons plusieurs ajouts nécessaires aux besoins nutritionnels des nouveau-nés avant l'administration de ces poches, comme décrit dans le RCP de Pediaven® AP-HP Nouveau-né 2 :

« Une supplémentation en **acides aminés** est **nécessaire** pour atteindre progressivement les apports cibles de 3,5 à 4 g/kg/j. [...] Afin d'apporter une nutrition parentérale complète, il est **recommandé** d'administrer concomitamment des **vitamines et des lipides**. »

De plus, des risques d'erreur de manipulation dans le service de soins et de déstabilisation du mélange selon l'ordre des ajouts doivent être pris en considération.

### **1.2.8. Les voies d'abord et complications (147,148)**

La NP est administrée par voie veineuse périphérique (VVP) ou par voie veineuse centrale (VVC). La VVP est uniquement employée pour l'administration d'une NP de courte durée (< à 2 semaines). Afin d'éviter le risque de nécrose en cas d'extravasation, l'utilisation de solutions nutritives hyperosmolaires (> 850 mosm/L) par le biais de cette voie n'est pas indiquée. Elle est utile dans les premiers jours de vie du nouveau-né lorsque sa situation clinique, telle que la présence d'œdèmes, contre indique la pose d'une VVC. Elle est également temporairement utilisée lorsqu'il est impératif de retirer la VVC (suspicion d'infection, complications mécaniques...).

La voie centrale est indispensable à la prise en charge du nouveau-né prématuré étant donné l'emploi systématique de NP hyperosmolaires pour cette catégorie de nouveau-nés. De plus, la VVC est indispensable lorsque la NP est programmée pour plus de 2 semaines. Tout en préservant le capital veineux de l'enfant, cette voie d'abord réduit les ponctions douloureuses et les infections liées à la voie périphérique (149). La pose d'une voie centrale doit toujours être contrôlée (par radiographie ou échographie) afin de s'assurer du bon positionnement de l'extrémité du cathéter au niveau de la jonction veine cave/oreillette droite. Le cathéter épicutanéocave (KTEC) ou micro cathéter est un cathéter veineux central d'abord périphérique. Il est indiqué en première intention chez le nouveau-né prématuré. Une revue d'essais randomisés Cochrane en 2015 a comparé les effets de la perfusion de NP par KTEC par rapport aux VVP sur l'apport en nutriments, la croissance, le développement et les complications. Aucune différence n'est observée concernant le risque d'infection systémique. Les études d'efficacité actuelles ne permettent pas de déterminer la méthode la plus avantageuse en termes de croissance et développement des nouveau-nés (150).

La voie centrale peut également être posée par voie veineuse ombilicale (KTVO). Cette voie d'abord sûre et facile d'accès est fréquemment choisie en salle de réanimation à la naissance, en particulier pour les nouveau-nés prématurés avec un PN inférieur à 1000 g. Elle sera rapidement remplacée car l'oblitération physiologique de la veine ombilicale empêche un accès au long cours. Le groupe de travail de pédiatres du réseau de périnatalité de la région PACA recommande d'utiliser cette voie le moins longtemps possible, avec une durée maximale de 5 jours si le positionnement du KTVO est adéquat.

Les cathéters veineux centraux tunnelliés type Broviac® sont des cathéters radio opaques dont la pose et le retrait nécessitent une chirurgie sous anesthésie générale. Alors que les cathéters percutanés s'insèrent directement dans la veine centrale, les cathéters tunnelliés sont insérés dans une veine périphérique et sont remontés jusqu'à dans une veine centrale. Ces cathéters permanents sont indiqués lorsque l'utilisation de la voie centrale est prévue au long court (plusieurs mois).

On distingue deux grands types de complications liés à la pose d'une voie veineuse, les complications infectieuses et les complications mécaniques.

#### **1.2.8.1. Complications infectieuses**

Le comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins définit l'infection associée aux soins (IAS) comme une infection qui survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge (151). En pratique, les taux d'infections nosocomiales (IN) rapportés en 2004 étaient de 7,5% pour les unités de pédiatrie néonatale, 12,7% pour les unités de soins intensifs et 14,2% pour les unités de réanimation néonatale (152). L'une des catégories du classement des IAS par site anatomique correspond aux infections liées aux cathéters (ILC). En 2011, la SF2H rappelle que les infections associées au cathétérisme vasculaire sont les plus fréquentes et les plus graves des IN (153). Le traitement a pour objectif de guérir l'infection sans enlever la VVC. La décision du retrait du cathéter est fonction de la sévérité de l'infection et du germe concerné. Lorsque la situation permet d'éviter l'ablation du cathéter, son maintien doit reposer sur une évaluation précise et répétée du rapport risque/bénéfice en fonction du germe isolé et du contexte clinique. Un verrou antibiotique est fréquemment associé à l'antibiothérapie systématiquement mise en place sur une période de 2 semaines. Néanmoins, il est recommandé de ne pas faire de verrou antibiotique pour la prévention des infections liées aux VVP (154). Il est conseillé d'arrêter pendant quelques jours l'utilisation de la VVC pour la perfusion des mélanges nutritifs. Cependant, la pertinence de cette mesure et sa durée optimale n'ont pas été étudiées. En pratique, la VVC n'est pas utilisée pendant 36 à 48 heures. En cas d'ablation, une nouvelle voie centrale est posée après la fin du traitement, l'obtention d'hémocultures négatives et après réalisation d'un écho doppler veineux de contrôle.

### **1.2.8.2. Complications mécaniques (154)**

Le faible débit de la NP favorise les occlusions des cathéters, d'origine thrombotique ou non thrombotique. Les causes non thrombotiques comprennent les incompatibilités médicamenteuses et les dépôts de lipides. Les occlusions thrombotiques sont dues à la formation d'un caillot sanguin suite à une stase veineuse et/ou à un traumatisme de la paroi veineuse. Il n'y a pas de recommandation quant au choix des matériaux constituant les cathéters. Les résultats comparant les cathéters rigides en polyuréthane aux cathéters souples en silicone diffèrent selon les études. Le traitement préventif des thromboses par héparine de bas poids moléculaire est uniquement préconisé pour les patients à haut risque. A ce jour, le rapport entre l'efficacité et les éventuels effets secondaires de la prophylaxie par héparine à faible dose reste encore sous-évalué. En l'absence d'arguments bibliographiques, il n'est pas possible de proposer une recommandation quant à l'utilisation d'un verrou d'héparine, d'une héparinisation en continu, d'un verrou au sérum physiologique ou d'un obturateur pour le maintien de la perméabilité du cathéter.

Le changement programmé des dispositifs d'abord (ligne principale) et des lignes de perfusion (ligne secondaire) est proposé comme méthode de prévention de ces complications infectieuses et mécaniques. En théorie, la VVP doit être remplacée toutes les 72 à 96 heures. Néanmoins, il est recommandé ne pas la changer systématiquement chez l'enfant, mais seulement en cas de signes de complications. Le changement de la ligne de perfusion et de la tubulure d'administration est indispensable après chaque perfusion quotidienne de mélanges nutritifs. Les résultats de l'enquête IGAS observe des durées de pose du matériel de perfusion très variables. Dans la majorité des cas, la durée entre chaque changement de ligne n'excède pas 96 heures (52).

### **1.2.9. La nutrition entérale (155)**

#### **1.2.9.1. Définition**

La voie entérale, du grec « enteros », se rapporte à l'administration empruntant le tractus digestif. On différencie la voie orale, la voie buccale (absorption par les muqueuses) et la voie rectale. En s'appuyant sur les définitions de l'ESPEN, l'ESPGHAN regroupe sous le terme de « soutien nutritionnel entéral », l'apport de nutriments par le biais d'une sonde et l'apport de suppléments nutritionnels oraux spécialisés.

### 1.2.9.2. Indications

La NE est indiquée lorsque la voie orale, voie d'administration physiologique de la nutrition, est compromise. Le défaut fonctionnel de l'une des étapes du système digestif et l'insuffisance de l'apport oral représentent les principales indications de l'alimentation entérale. Chez le nouveau-né prématuré, l'immaturation de la fonction de coordination succion-déglutition-respiration (fonctionnelle qu'à partir de la 34<sup>ème</sup> SA) associée à un déficit de l'apport oral est à l'origine de l'indication d'une NE dans cette population à haut risque de malnutrition.

Elle implique l'utilisation d'une technique d'alimentation artificielle, par le biais d'une sonde gastrique (introduite dans l'estomac) ou post-pylorique (introduite dans l'intestin grêle) par les voies aéro-digestives supérieures. Elle permet d'alimenter le nouveau-né à partir de lait maternel ou artificiel par voie digestive, en court-circuitant la bouche et l'œsophage. Le choix du site de la partie distale doit tenir compte de l'intégrité morphologique et fonctionnelle du tractus gastro-intestinal, de la durée de la NE et du risque d'aspiration. L'alimentation gastrique est préférée à l'alimentation post-pylorique, car le positionnement sécurisé des tubes gastriques est plus abordable et physiologique. Associée à une plus grande incidence de troubles gastro-intestinaux et à une augmentation de la mortalité, l'alimentation post-pylorique doit être évitée chez les nouveau-nés prématurés. Une durée prévue de NE supérieure à 4 – 6 semaines est une indication de gastrostomie ou d'entérostomie. L'administration de la NE peut être réalisée de façon intermittente ou continue. Les études de comparaison disponibles à ce jour chez le prématuré de moins de 1500 g ne permettent pas de distinguer les avantages cliniques et les risques associés à ces 2 modes d'administration (156). Dans la mesure du possible, l'alimentation intermittente est préférée à l'alimentation continue, celle-ci étant moins représentative des mécanismes physiologiques.

L'association d'une alimentation parentérale reste incontournable chez les extrêmes et grands prématurés. En effet, à la naissance, leurs besoins nutritionnels ne peuvent être exclusivement couverts par la voie entérale compte tenu de leur immaturité digestive. La NP sera maintenue jusqu'à ce que l'alimentation entérale soit bien tolérée et permette à elle seule d'assurer des apports nutritionnels adéquats. L'optimisation de la nutrition du nouveau-né prématuré est donc assurée par la complémentarité de ces deux pratiques.

### **1.2.9.3. Recommandations actuelles**

La complexité de la maturation digestive est associée à une grande variabilité de pratiques concernant l'initiation de la NE chez le nouveau-né prématuré. Suite aux études réalisées sur ce sujet, l'ESPGHAN a publié des recommandations visant à harmoniser la prise en charge entérale de ces enfants.

Il est préconisé de débiter la NE lentement, de manière progressive et ce, dès que possible. Cette pratique, appelée « NE à visée trophique », consiste à administrer de faibles volumes de lait dès les premiers jours de vie pour favoriser le développement du tractus digestif. L'augmentation progressive des apports de la voie entérale est combinée au sevrage de la NP, l'objectif étant d'obtenir une alimentation entérale exclusive le plus rapidement possible. La NE trophique permet de prévenir l'atrophie villositaire intestinale induite par la NP exclusive. En effet, elle stimule les sécrétions enzymatiques intestinales, le péristaltisme intestinal et la reprise de la motricité intestinale. En conséquence, elle est associée à une diminution des durées de NP et d'hospitalisation. Des recherches plus poussées sont toutefois nécessaires à la détermination de la composition et la quantité de lait optimales pour induire ces processus de maturation (157). L'alimentation artificielle, qu'elle soit parentérale ou entérale, entrave la mise en place des processus associés à la sphère orale tels que la tétée. Chez les prématurés de plus de 34 SA ayant acquis le réflexe de succion-déglutition, il semble indispensable de stimuler la voie orale dès que la capacité de résistance à l'effort de l'enfant le permet, afin d'encourager certains processus comme la sécrétion salivaire.

A partir de la phase de croissance stable du prématuré et jusqu'à un poids approximatif de 1800 g, l'ESPGHAN propose des valeurs cibles concernant les apports nutritifs associés au lait maternel enrichis et aux formules conçues pour la prématurité.

Les contre-indications à la NE comprennent l'iléus paralytique ou mécanique, l'obstruction intestinale, la perforation et l'ECUN. Dans ces circonstances cliniques, la NE doit être fournie dans la mesure maximale tolérée par le patient. L'inutilisation complète de la voie entérale doit être évitée autant que possible. Dans le cadre de l'alimentation trophique, des quantités minimales de nutriments au niveau du tractus gastro-intestinal favorisent la perfusion intestinale, déclenchent la libération d'hormones entérales et améliorent la fonctionnalité de la barrière intestinale.

#### **1.2.9.4. Entérocolite ulcéro-nécrosante et nutrition entérale**

L'ECUN est l'une des morbidités les plus redoutées du nouveau-né prématuré. Le mécanisme de cette pathologie est étroitement lié à l'immaturation du tractus gastro-intestinal et à la tolérance de la NE. Très tôt, l'introduction précoce et l'augmentation rapide de la NE ont été considérées comme des facteurs de risques majeurs d'ECUN. Dans le but de diminuer son incidence, l'introduction retardée et l'augmentation progressive des apports de la NE selon la tolérance digestive semblait être la meilleure alternative. Pourtant, certains auteurs ont démontré que le lien de causalité entre l'alimentation entérale précoce et l'ECUN n'était pas significatif. Les résultats suggèrent qu'un retard de 4 jours après la naissance ne réduit pas le risque d'ECUN (158). Au contraire, la NE à visée trophique présente des résultats bénéfiques sur la croissance et la maturation du tube digestif sans risque accru d'ECUN. Les recommandations actuelles reprennent ces constatations et préconisent une introduction précoce de la NE dans les 2 premiers jours de vie et progressivement augmenté par palier de 30 mL/kg/j. La prévention de cette comorbidité est essentiellement basée sur l'adaptation progressive des apports entéraux en fonction de la tolérance de l'enfant. Si la suspension de la NE est préconisée en cas de ECUN, il n'existe pas de données suffisantes à ce jour pour formuler une recommandation concernant le délai nécessaire pour sa réintroduction (159).

#### **1.2.9.5. Les différentes catégories de lait**

Comme pour les nouveau-nés à terme, le lait maternel (LM) représente le meilleur choix de NE des nouveau-nés prématurés, que ce soit pour son assimilation, sa tolérance ou sa teneur en anticorps. Ainsi, la formulation des laits artificiels pour enfants est modélisée à partir de la composition unique de ce lait.

Les lactariums sont des banques de lait maternel dont la mission est de collecter, préparer, traiter, conserver, délivrer et distribuer du lait humain obtenus sur la base de dons. Les lactariums à usage intérieur traitent exclusivement les dons de lait d'une mère pour son propre enfant. Tandis que les lactariums à usage intérieur et extérieur traitent également les dons de lait anonyme recueillis par une mère pour un autre enfant que le sien. La composition du lait de lactarium (LL) est constante et se rapproche de celle de femme ayant accouché à terme.

Le LM comme le LL sont soumis à un traitement spécifique avant administration dans le but de garantir leur qualité et leur sécurité. Par conséquent, ils obtiennent le statut de médicament et sont donc soumis à la prescription médicale.

Des laits artificiels sont utilisés après retrait de la sonde nasogastrique lorsque l'allaitement est impossible ou non souhaité par la mère. Leur composition est spécifique aux nouveau-nés prématurés. Les études de comparaison démontrent que le LM demeure plus avantageux en termes de tolérance digestive (160). Il est également associé à un meilleur développement neurosensoriel (106).

#### **1.2.9.6. Enrichissement de la nutrition entérale**

Il semble complexe de définir les critères d'une alimentation entérale idéale destinée aux nouveau-nés prématurés. En effet, la NE ne peut reproduire de façon précise ce qu'ils auraient reçu in utero. Un enrichissement de la NE est alors nécessaire pour obtenir un apport protéique adapté aux besoins nutritionnels. Ainsi, l'ESPGHAN recommande d'enrichir systématiquement le LM ou le LL destiné aux prématurés (155). En effet des auteurs ont démontré qu'une alimentation exclusive en LM non enrichi chez des prématurés de très faible PN est liée à un gain de poids moins élevé et à des déficits nutritionnels (161). Pour les prématurés de moins de 1500 g, il a été mis en évidence de meilleurs résultats du développement neurologique à long terme lorsque le LM est supplémenté (106). De plus, l'enrichissement de la NE apporte l'avantage de respecter les limites de restriction hydrique en permettant l'administration de volumes plus faibles avec des apports protéiques plus élevés.

Actuellement, 3 spécialités indiquées pour l'enrichissement du lait maternel sont disponibles en France : Supplétine<sup>®</sup>, Fortema<sup>®</sup> et Fortipré<sup>®</sup>. Ces poudres contiennent des protéines, des glucides, des minéraux, des oligo-éléments et des vitamines. Leur utilisation s'apparente à une pratique d'enrichissement standardisé. En parallèle, les équipes médicales de néonatalogie ont recours à l'enrichissement individualisé. Nutriprem<sup>®</sup> permet d'apporter uniquement des protéines et Liquigen<sup>®</sup> permet un enrichissement lipidique strict. Cette dernière méthode semble être plus efficace en termes de gain pondéral (162).

## **CHAPITRE 2 : Etude**

## 2.1. Introduction et objectifs

Les dernières recommandations internationales concernant la prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés prématurés sont maintenant largement assimilées par les équipes médicales. Elles ont été intégrées à la pratique clinique des services de néonatalogie et représentent le principal objectif à atteindre.

Les niveaux de maternité des établissements de santé conditionnent le choix des moyens de mise en œuvre de cette prise en charge. Les maternités de niveau III, qui disposent d'une unité de réanimation néonatale, accueillent la majorité des nouveau-nés prématurés. Ainsi, elles doivent être en mesure de proposer une nutrition adaptée à chaque nouveau-né pris en charge, quelle que soit la précocité de la naissance (AG) et l'état de santé (données anthropométriques à la naissance) de ces enfants. A ce jour, les 3 types de mélanges nutritifs sont couramment utilisés dans les USIN (Paragraphe 1.2.6).

Suite à une enquête nationale menée en 2014, le rapport de l'IGAS définit la stratégie à adopter quant à la priorisation de ces 3 types de poche (52). Sans distinction des niveaux de maternité, il privilégie en première intention les spécialités avec AMM. Lors de la réalisation de notre étude, seules les poches Pediaven<sup>®</sup> étaient commercialisées. En pratique, Pediaven<sup>®</sup> Nouveau-né 1 et Pediaven<sup>®</sup> Nouveau-né 2, destinées au premier mois de vie des nouveau-nés prématurés, ne permettent pas de répondre aux besoins nutritionnels de l'ensemble des enfants pris en charge en USIN. La préparation de poches de NP par une unité de préparation (PUI ou établissement pharmaceutique dit « façonnier ») se positionne alors comme la seule alternative aux formules industrielles. Dans une stratégie de simplification des modalités d'organisation, la standardisation de la NP semble plus avantageuse que les poches « à la carte » (Paragraphe 1.2.6.2). Dans ce cadre, l'IGAS privilégie la NP STD (sans supplémentation), à condition de définir un nombre de poches limité dont les formules devront être validées au niveau national. A contrario, l'ESPGHAN favorise la NP IND mais précise que la NP STD (avec supplémentation) peut être envisagée à condition d'être limitée aux 2 premières semaines de vie (57).

Comme détaillée précédemment, l'efficacité de la NP STD en termes d'apports nutritionnels et de croissance a été largement démontrée (Paragraphe 1.2.6.2). A ce jour, les premières formules employées en pratique clinique ont été améliorées afin d'optimiser les apports en nutriments selon les recommandations actuelles vantant les bénéfices d'une prise en charge nutritionnelle précoce et agressive.

Le service de néonatalogie de la Conception fait partie des 18 maternités françaises de niveau III qui n'utilisent pas de poches industrielles (52). La NP STD est la principale stratégie de prise en charge nutritionnelle parentérale du service depuis 2005, année au cours de laquelle les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN ont été publiées (57). Suite à une seconde révision des formules de NP STD en septembre 2015, nous avons réalisé une étude prospective observationnelle uni centrique. Cette étude a pour but d'évaluer la faisabilité de la standardisation de la NP chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 SA.

Le principal objectif de la NP est d'assurer une croissance optimale des nouveau-nés prématurés. Dans un premier temps, nous avons évalué l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle globale du service au regard de la croissance pondérale.

Quel que soit le processus clinique étudié, il est fréquent d'observer un écart entre l'état du savoir médical et la réalité des pratiques. Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins, l'évaluation des pratiques a pour but de réduire cet écart. Dans un second temps, nous avons réalisé une évaluation des pratiques cliniques concernant les modalités de mise en œuvre de cette prise en charge nutritionnelle. Pour se faire, nous avons confronté les données de pratiques réelles de prescription de nutrition et le protocole du service. Un premier volet présente un état des lieux des pratiques et un second volet concerne plus particulièrement les apports nutritionnels parentéraux. Les pratiques de supplémentation de la NP STD seront abordées dans les deux volets. Les résultats permettront de mettre en évidence des pistes d'amélioration et d'éventuelles limites de la standardisation de la NP chez le prématuré.

Cette étude a été validée et approuvée par le CIL (Commission de l'Informatique et des Libertés).

## **2.2. Patients et Méthodes**

### **2.2.1. Présentation du service de néonatalogie de la Conception**

Le service de néonatalogie de l'Hôpital de la Conception à Marseille accueille près de 700 nouveau-nés chaque année, dont plus de 180 enfants grands prématurés. Il est destiné à la médecine, aux soins intensifs et aux soins de réanimation de l'enfant à la naissance. Il représente le site de référence médicale et universitaire pour l'aire Ouest de la Région PACA. Cette structure de niveau III est dotée de 54 lits, répartis sur 3 unités fonctionnelles :

- médecine néonatale (24 lits, dont 6 chambres mère-enfant)
- réanimation néonatale (15 lits)
- soins intensifs néonataux (15 lits)

Le terme d'unité de soins intensifs néonataux (USIN) regroupe la réanimation et les soins intensifs néonataux.

### **2.2.2. Population étudiée**

Cette étude s'est déroulée sur une période de 8 mois dans le service de néonatalogie de la Conception de l'AP-HM, en France.

Ont été inclus les enfants nés avant 32 SA (jusqu'à 31 SA + 6 jours) nés à partir du 14 septembre 2015 (date de mise en place des nouvelles formules de NP STD) et hospitalisés avant 24 heures de vie, pour une durée minimale de 7 jours avant un retour à domicile ou un transfert. Le recrutement de cette cohorte s'est fait de manière prospective.

Les nouveau-nés auxquels aucune NP n'a été prescrite et les nouveau-nés dont le dossier clinique est inexploitable ont été exclus. Nous avons fait le choix de ne pas exclure les nouveau-nés présentant des affections congénitales ou des anomalies métaboliques afin de proposer des résultats représentant la pratique réelle du service.

### 2.2.3. Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation nominatifs contenant les prescriptions et les feuilles de suivi de croissance mises à jour quotidiennement (Annexes 1 et 2). Les données ont été regroupées dans un formulaire Access créé spécifiquement pour cette étude (Annexe 3).

Ces données concernent :

➤ **les caractéristiques néonatales**

- les caractéristiques identitaires (sexe et AG de naissance)
- les caractéristiques anthropométriques des enfants à la naissance (poids, taille et PC)

➤ **les données nutritionnelles**

- la NP : type de soluté et volume prescrit par kg et par jour, type de supplémentation et volume prescrit par kg et par jour
- la NE : type d'alimentation entérale et volume prescrit par kg et par jour, type d'enrichissement
- le recours à l'insulinothérapie

➤ **les données anthropométriques postnatales**

- relevé quotidien du poids sur toute la durée du séjour
- relevé hebdomadaire de la taille et du PC sur toute la durée du séjour

➤ **les données de sortie**

- durée du séjour d'hospitalisation
- décès au cours du séjour

Chaque critère n'a été collecté qu'une seule fois par jour, toute modification de prescription n'a donc pas été prise en compte.

#### **2.2.4. Analyse des données anthropométriques**

##### **- Méthodes de mesure (Paragraphe 1.1.5)**

Ces données anthropométriques ont été exprimées en déviation standard (DS) sous la forme de Z-scores selon les courbes de Fenton mises à jour en 2013 (Annexes 4 et 5) (163). Comparées aux courbes de 2003, celles-ci ont été ajustées pour correspondre aux graphiques de croissance de l’OMS après 50 SA (164). De plus, les résultats ont été affinés. Dorénavant, ces courbes prennent en compte le sexe, le jour d’aménorrhée et un intervalle de poids plus précis.

##### **- Critères de jugement**

La présence d’un RCIU à la naissance est définie par une valeur (poids, taille et PC) à la naissance inférieure ou égale au 10<sup>ème</sup> percentile, correspondant à un Z-score inférieur ou égal à -1,28 DS selon les courbes de Fenton.

L’efficacité de la prise en charge nutritionnelle est évaluée selon la mesure de la croissance postnatale. La croissance du nouveau-né prématuré est caractérisée par une perte de poids au cours des premiers jours de vie, due à son adaptation à la vie extra-utérine (Paragraphe 1.1.5). Ce phénomène doit être pris en compte dans le suivi pondéral au cours de cette période. Nous avons réalisé une première analyse au terme de cette phase de transition, soit le 7<sup>ème</sup> jour de vie (J7). Une seconde analyse est réalisée au 15<sup>ème</sup> jour de vie (J15). Ne disposant pas des données anthropométriques à 36 SA pour l’ensemble des nouveau-nés inclus dans l’étude, nous avons évalué leur croissance à la sortie du service de néonatalogie (Jsortie).

Nous nous sommes concentrés sur la croissance pondérale, le poids étant généralement choisi comme dimension anthropométrique de référence. L’évolution de croissance en termes de PC et de taille n’a pas été analysée dans cette étude.

Le défaut de croissance extra-utérin est défini de deux façons :

- L’hypotrophie acquise est représentée par un Z-score de poids inférieur ou égal au 10<sup>ème</sup> percentile, correspondant à un Z-score inférieur à -1,28 DS selon les courbes de Fenton (163).
- Le RCEU pour un jour donné (J7, J15 ou Jsortie) est représenté par un  $\Delta$ Z-score de poids inférieur à -1 DS (par rapport au Z-score de PN).

### Les critères de jugement secondaires regroupent :

- la moyenne pondérale
- le jour de vie auquel le poids est au plus bas au cours de la première semaine de vie
- le pourcentage de perte de poids initiale maximale dans la première semaine de vie
- le délai de reprise du PN

#### **2.2.5. Analyse des données nutritionnelles**

##### **Méthodes de mesure**

Nous avons orienté notre analyse sur les apports en macronutriments, principaux acteurs de la croissance staturo-pondérale. Les apports nutritionnels parentéraux prescrits quotidiennement sont calculés à partir des compositions des solutés standardisés fournies par le Laboratoire Fasonut et des posologies prescrites quotidiennement. Les apports protéiques, glucidiques et lipidiques sont exprimés en gramme par kilo et par jour (g/kg/j).

Dans un premier temps, nous avons inclus les apports de la supplémentation dans le calcul des apports nutritionnels afin d'évaluer les pratiques réelles de prise en charge nutritionnelle du service. L'impact de la supplémentation est étudié dans un second temps. Les apports nutritionnels de chaque ajout en macronutriments (glucose, AA et lipides) ont été calculés à partir des compositions des spécialités employées et des posologies prescrites. Ces apports ont été rapportés aux apports totaux afin de les exprimer en proportion d'ajout.

##### **Critères de jugement**

L'évaluation des pratiques repose sur la comparaison de ces apports parentéraux calculés, au protocole de prise en charge nutritionnelle du service qui est établi à partir des recommandations de l'ESPGHAN et de la littérature (57). Ce protocole détaille les apports théoriques optimaux à fournir à J1 puis les paliers d'augmentation à respecter pour atteindre les valeurs préconisées au terme de la première semaine de vie (Tableau 17). Nous avons observé si les valeurs cibles ont été respectées de J1 à J4. Les apports aux jours suivants n'ont pas été comparés au protocole en raison de l'impossibilité de déterminer des valeurs cibles, lesquelles sont dépendantes du rythme de croissance de chaque enfant.

Dans le cadre de la supplémentation, nous avons comparé les apports nutritionnels avec et sans ajout en macronutriments pour mesurer l'impact de cette pratique sur le respect des valeurs recommandées de J1 à J4.

Les critères de jugement secondaires regroupent :

- le jour de vie auquel la NP est débutée
- le nombre de prescriptions de NP STD par enfant (cet indicateur ne peut être strictement assimilé à la durée de l'alimentation parentérale car certaines situations nécessitent la suspension de l'alimentation parentérale ou la prescription de NP IND)
- le nombre d'enfants ayant recours à une NP au-delà de 2 semaines de vie
- le jour de vie auquel la NE est débutée
- le jour de vie auquel la NE exclusive est effective (arrêt de l'alimentation parentérale)
- le volume de NE atteint au premier jour de la NE exclusive

Nous avons réalisé une comparaison des données anthropométriques et nutritionnelles en fonction du PN des nouveau-nés de la cohorte afin de mettre en évidence d'éventuelles disparités (Paragraphe 1.1.1). Les 2 groupes de nouveau-nés comparés sont :

- les nouveau-nés de PN inférieur à 1000 g que nous nommerons « ELBW »
- les nouveau-nés de PN supérieur à 1000 g, nommées « non ELBW »

### **2.2.6. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives sont exprimées par une moyenne associée à une déviation standard (si distribution symétrique). Certaines variables quantitatives sont exprimées par la représentation d'un graphique box plot (boîte à moustache associant médiane et quartiles).

Les variables qualitatives sont exprimées par l'effectif et le pourcentage associé.

Nous réalisons une comparaison des variables quantitatives selon le test de Mann-Whitney (données non paramétriques) ou le test de t-student (données paramétriques). La comparaison des variables qualitatives est réalisée selon le test du Chi<sup>2</sup> ou le test de Fisher en fonction des effectifs. Le seuil de significativité est établi à 5% ( $p < 0,05$ ), avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS.

## **2.2.7. Protocole de nutrition**

### **2.2.7.1. Nutrition parentérale**

Lors de l'instauration de la NP STD dans le service de néonatalogie de la Conception, la PUI de l'établissement (AP-HM) ne possédait pas d'unité de fabrication dédiée à la NP, un contrat de sous-traitance a donc été établi avec le façonnier Fasonut, filiale du groupe Baxter depuis 2012. L'équipe médicale a définie 9 formules initiales de NP STD à utiliser en priorité, le recours à la NP IND étant accepté dans certaines situations complexes. Cette stratégie est observée dans 45% des hôpitaux européens utilisant des NP STD, les autres utilisant exclusivement la NP STD (56). Après un an de pratique, les formules disponibles ont été réduites au nombre de 8 et leurs teneurs en macronutriments ont été réévaluées à la hausse. En 2015, l'ensemble des équipes de néonatalogie et de pédiatrie de l'AP-HM ont réévalué leur stratégie de standardisation et leurs réflexions ont abouti à 7 nouvelles formules, harmonisées sur l'ensemble des 3 sites de l'AP-HM.

#### **- Les formules de NP STD disponibles**

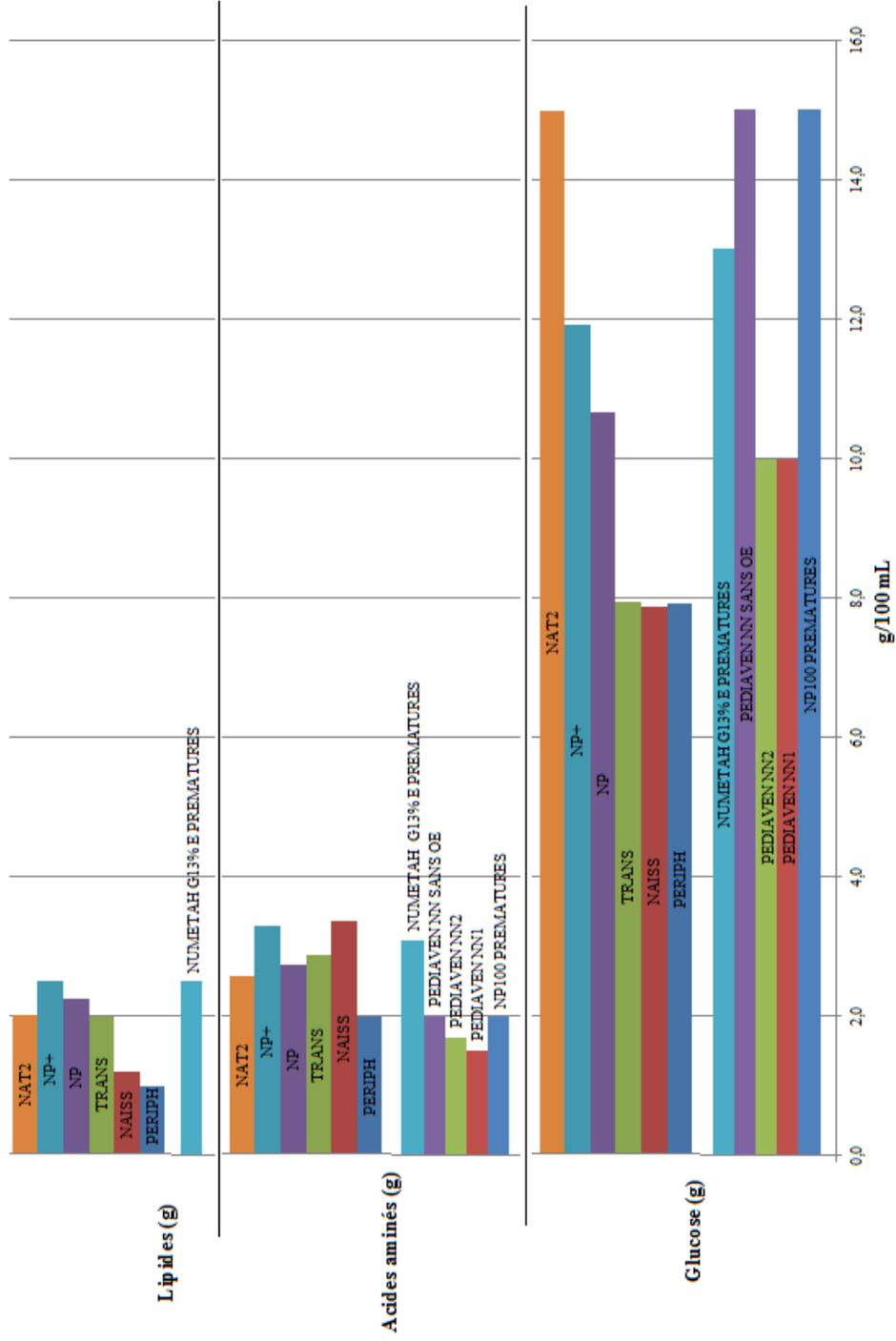
Les 7 formules retenues sont des mélanges nutritifs ternaires, conditionnés dans des poches bi-compartmentées. Le compartiment principal est composé de glucose, d'AA, d'électrolytes, d'oligo-éléments et de vitamines hydrosolubles. Le second compartiment contient l'émulsion lipidique et les vitamines liposolubles. Ce choix de composition réduit la DLU de ces poches à 12 jours. Après ouverture, la durée maximale de branchement acceptée est de 24 heures. Les formules naissance (NAISS), transition (TRANS), nutrition parentérale totale (NP), nutrition parentérale avec nutrition entérale (NP+), nouveau-né à terme (NAT2) et nourrisson (NOUR) nécessitent la pose d'une voie centrale en raison de leur osmolarité supérieure à 800 mosm/L. La faible osmolarité de la formule périphérie (PERIPH) lui confère l'avantage de pouvoir être administrée par VVP. Elle est indispensable à certaines situations transitoires telles que l'ablation du cathéter central (arrachage, infection...) chez un nouveau-né dépendant d'une NP. Pour des raisons de volume minimal par compartiment, la composition de la poche PERIPH est différente, les électrolytes étant présents dans le compartiment lipidique.

A l'exception de la poche NAISS, l'ensemble de ces poches sont issues de la réévaluation d'une des formules de notre ancienne gamme. La poche NAISS est une nouvelle formule qui se substitue à la PERIPH dans les premiers jours de vie, lorsqu'un KTVO est posé. A l'exception de la poche PERIPH, toutes les formules ont été enrichies en AA. Les poches NP et TRANS sont moins riches en glucose mais ont été enrichies en lipides. Au contraire, la

poche NAT2 contient plus de glucose et moins de lipides. Dorénavant, en substitution de la spécialité Médialipide<sup>®</sup>, les lipides sont apportés par la spécialité Smoflipid<sup>®</sup> au vu de la composition de cette nouvelle spécialité (Paragraphe 1.2.2.2). La L-carnitine est désormais présente dans toutes les poches. Toutes les formules ont été enrichies en oligo-éléments et les poches NP et NP+ sont enrichies en zinc. La poche NAT2 est enrichie en vitamines, contrairement à la poche NP dont la teneur vitaminique a été réduite.

La Figure 12 compare les compositions en macronutriments de ces poches à celles des spécialités destinées aux prématurés et commercialisées à ce jour (les compositions sont détaillées dans l'Annexe 6). Les poches avec AMM ne contiennent pas de lipides, lesquels sont apportés en complément, à l'exception de la poche Numetah<sup>®</sup> G13% E Prématurés. Les poches de la gamme Pediaven<sup>®</sup> sont moins riches en AA que nos poches standardisées. Au contraire, Pediaven<sup>®</sup> Nouveau-né 1 et Pediaven<sup>®</sup> Nouveau-né 2, utilisées dans les premiers jours de vie, sont plus riches en glucose que nos poches PERIPH, NAISS et TRANS également destinées à cette période de vie. Le RCP de Numetah<sup>®</sup> G13% E Prématurés recommande une dilution avec de l'eau pour préparations injectables pour pouvoir administrer cette poche par VVP (osmolarité réduite). Cette éventuelle dilution complique la comparaison avec les autres poches. Si sa formule initiale a une teneur protéique adaptée aux premiers jours de vie, ses concentrations en lipides et en glucose sont beaucoup trop élevées par rapport aux valeurs préconisées, une dilution est donc indispensable.

Figure 12 : Comparaison des poches standardisées du service aux poches industrielles selon leur composition en macronutriments



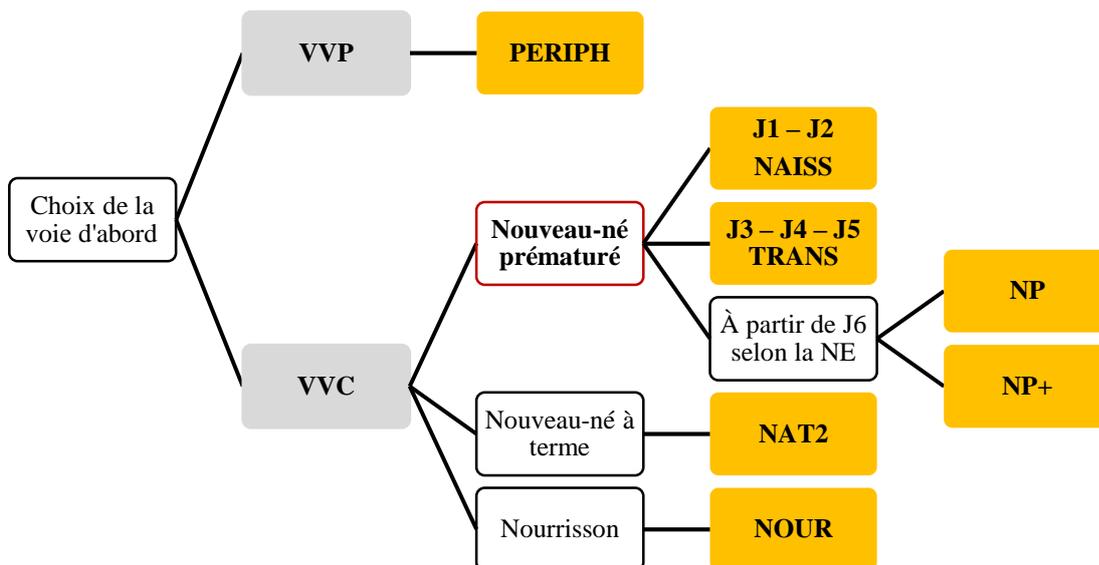
NP STD : nutrition parentérale standardisée; AMM : autorisation de mise sur le marché

- **Modalités d'emploi des poches de NP STD**

Ces différentes formules sont consécutivement administrées en vue de suivre l'évolution des besoins des nouveau-nés. Chaque formule est composée de façon à répondre aux besoins des différentes phases de croissance du prématuré avec une chronologie d'administration pré définie.

L'augmentation du volume administré permet d'augmenter progressivement les apports en nutriments. Toutefois, l'apport hydrique maximal de la NP est limité et est fonction de l'apport hydrique entéral associé. Une gamme composée de plusieurs formules permet de limiter l'apport hydrique parentéral. Les poches TRANS et NP sont moins concentrées en AA en comparaison de la poche NAISS car l'apport hydrique doit être théoriquement plus élevé après 48 heures de vie. Un schéma théorique de prise en charge nutritionnelle a été défini pour optimiser l'utilisation de ces différentes formules (Figure 13). Il est adapté en fonction de la situation clinique de chaque enfant. A la naissance, selon la voie d'abord posée, la NP est débutée par les poches PERIPH ou NAISS. La poche TRANS est adaptée au 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jour de vie. La suite de l'alimentation parentérale fait appel aux poches NP et NP+, en fonction du volume de la NE administré au nouveau-né.

Figure 13: Schéma théorique de prescription des poches de nutrition parentérale standardisées



*VVP : voie veineuse périphérique ; VVC : voie veineuse centrale ; NE : nutrition entérale*

Les prescriptions de NP sont effectuées sur une ordonnance type, nominative, au format papier proposant les différentes poches de NP STD disponibles sans détailler leur composition (Annexe 7). La PUI et le service de soins sont en étroite collaboration pour optimiser la gestion de stock et ainsi assurer la continuité des soins. La commande au façonnier est réalisée une fois par jour et la livraison a lieu 24 heures après.

- **Protocole de nutrition parentérale**

La dernière version du protocole « Nutrition parentérale du nouveau-né » est effective depuis septembre 2015, suite au changement de formules. Les différents praticiens du service ainsi que les internes en poste ont reçu une formation préalable afin de garantir un usage optimal de ces nouvelles poches. Les apports nutritifs parentéraux sont introduits puis augmentés progressivement chaque jour, en fonction du poids et de la tolérance glucidique. Les objectifs nutritionnels en macronutriments définis en fonction du PN sont résumés dans le Tableau 17. Il s'appuie sur les recommandations européennes de l'ESPGHAN de 2005 et sur les données de la littérature (57). Les apports cibles doivent être atteints à la fin de la période de transition, soit entre 7 et 10 jours de vie. En cas de croissance satisfaisante associée à une bonne tolérance digestive de la NE, l'alimentation parentérale peut être stoppée lorsque la NE assure un apport de 100 - 120 mL/kg/j.

Tableau 17: Apports nutritionnels en macronutriments recommandés par le protocole du service

Début	Eau	Glucides	Protides	Lipides	Calories
	J1	J1	J1	J1	
< 1000 g	70-80 mL/kg/j	6 à 8 g/kg/j	2,5 à 3 g/kg/j	0,5 à 1 g/kg/j	40 kcal/kg/j
1000-1500 g	70-80 mL/kg/j	7 à 8,5 g/kg/j	2 à 3 g/kg/j	0,5 à 1 g/kg/j	
1500-1800 g	60-70 mL/kg/j	6 à 7 g/kg/j	1.5 à 2,5 g/kg/j	0,5 g/kg/j	
<b>augmentation</b>	10 à 20 mL/kg/j	1 à 2 g/kg/j	0,5 à 1 g/kg/j	0,5 g/kg/j	
<b>jusqu'à</b>					110-130 kcal/kg/j
< 1000 g	140-180 mL/kg/j	14 à 16 g/kg/j	4 à 4,5 g/kg/j	3,5 g/kg/j	
1000-1500 g	140-180 mL/kg/j	14 à 18 g/kg/j	3 à 4 g/kg/j	3,5 g/kg/j	
1500-1800 g	140-160 mL/kg/j	14 à 16 g/kg/j	3 à 3,5 g/kg/j	3,5 g/kg/j	

En cas d'hyperglycémie, l'apport glucidique est réduit mais ne doit pas être inférieur à 6 mg/kg/min. L'administration d'insuline doit être évitée dans les 48 premières heures du fait des risques d'hypoglycémie.

Lorsqu'aucune poche n'est adaptée, le prescripteur peut avoir besoin de recourir à la supplémentation de ces dernières. Celle-ci est systématiquement effectuée en dérivation (raccord en Y) et aucun ajout n'est réalisé directement dans la poche. Cette pratique fait appel aux mêmes spécialités utilisées dans la fabrication des poches par le façonnier. En parallèle, l'équipe médicale peut avoir recours aux poches « à la carte » dont la formule est adaptée au jour le jour selon les besoins nutritionnels de l'enfant.

#### **2.2.7.2. Nutrition entérale**

Le service s'appuie sur le protocole « Nutrition entérale des nouveau-nés prématurés » du réseau périnatal de la région PACA. Il a pour objectif d'harmoniser les pratiques de NE chez le nouveau-né prématuré tout en respectant les dernières recommandations internationales (Paragraphe 1.2.9.3) (155). La NE à visée trophique est débutée précocement dès le premier jour de vie, à partir de 5 - 10 mL/kg/j. L'apport est progressivement augmenté de 10 à 15 mL/kg/j, en fonction de la tolérance digestive. L'alimentation est débutée au mieux avec du LM. En l'absence d'allaitement maternel, les formules adaptées de lait artificiel pour faible PN peuvent être employées au-delà de 33 SA. L'alimentation discontinue est privilégiée mais l'alimentation continue peut toutefois être utilisée en cas de très faible PN, de pathologie respiratoire ou de mauvaise tolérance de l'alimentation discontinue. La survenue de rectorragie doit faire arrêter l'alimentation et réaliser une évaluation clinique et radiologique. Le LM est enrichi lorsque l'apport de NE atteint 80 - 100 mL/kg/j et que celui-ci est bien toléré. Cet enrichissement peut être plus tardif (entre 100 et 120 mL/kg/j) chez les enfants les plus fragiles (extrême prématurité, hypotrophie ou antécédents de mauvaise tolérance digestive).

## 2.3. Résultats

### 2.3.1. Données périnatales

La population éligible correspond à 97 nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA. La moyenne de l'âge gestationnel de naissance (AGN) est de 29 SA  $\pm$  1,8. 74% d'entre eux sont nés entre 28 et 31+6 SA, ils sont considérés comme grands prématurés selon la définition de l'OMS (1). Les 26% restants sont nés entre 24 et 27+6 SA, ils sont dits extrêmes prématurés. Le sex ratio (G/F) est de 1,3. 7 nouveau-nés de la cohorte sont décédés au cours de leur séjour en USIN. Les données périnatales sont résumées dans le Tableau 18.

Tableau 18: Descriptif des données périnatales de la population

	<b>N = 97</b>
Garçon, n (%)	55 (56,7)
Fille, n (%)	42 (43,3)
AGN, semaines d'aménorrhée (moy $\pm$ SD)	29 $\pm$ 1,8
Extrême prématuré [24;27], n (%)	25 (25,8)
Grand prématuré [28;32], n (%)	72 (74,2)
Décès au cours du séjour, n (%)	7 (7,2)

*AGN : âge gestationnel de naissance*

### 2.3.2. Données anthropométriques à la naissance

La moyenne du PN de la population est de 1189 g  $\pm$  333. 29% des nouveau-nés de la cohorte ont des PN inférieurs à 1000 g (ELBW).

Le Z-score du PN moyen se situe à -0,11 DS  $\pm$  0,83. Il est significativement plus élevé chez les nouveau-nés non ELBW (0,09  $\pm$  0,76 contre -0,57  $\pm$  0,83). On note que 8 nouveau-nés sont atteints d'hypotrophie fœtale (ou RCIU) selon les données pondérales. 6 d'entre eux ont des PN inférieurs à 1000 g (4 grands prématurés et 2 extrêmes prématurés).

Les Z-scores moyen de taille et de PC sont respectivement de -0,1 DS  $\pm$  0,96 et -0,16 DS  $\pm$  1. Un RCIU selon la taille est observé chez 9 nouveau-nés et un RCIU selon le PC concerne 11 nouveau-nés.

Les données anthropométriques à la naissance sont résumées dans les Tableaux 19 et 20.

Tableau 19: Descriptif des données anthropométriques de la population à la naissance

	<b>N = 97</b>
PN, g (moy ± SD)	1189 ± 333
PN < 1000 g, n (%)	28 (28,9)
PN ≥ 1000 g, n (%)	69 (71,1)
Z-score du PN, (moy ± SD)	-0,11 ± 0,83
RCIU selon le PN, n (%)	8 (8,2)
Taille à la naissance, cm (moy ± SD)	37,3 ± 3,4
Z-score de la taille à la naissance, (moy ± SD)	-0,1 ± 0,96
RCIU selon la taille à la naissance, n (%)	9 (9,3)
PC à la naissance, cm (moy ± SD)	26,1 ± 2,3
Z-score du PC à la naissance, (moy ± SD)	-0,16 ± 1
RCIU selon le PC à la naissance, n (%)	11 (11,3)

*PN : poids de naissance; RCIU : retard de croissance intra utérin; PC : périmètre crânien*

Tableau 20: Descriptif des données anthropométriques à la naissance selon le poids de naissance

	<b>&lt; 1000 g (ELBW)</b>	<b>≥ 1000 g</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>(n = 28)</b>	<b>(n = 69)</b>	
PN, g (moy ± SD)	814 ± 122	1341 ± 263	<0,001
Extrême prématuré, n (%)	18 (64,3)	7 (10,1)	<0,001
Grand prématuré, n (%)	10 (35,7)	62 (89,9)	<0,001
Z-score du PN, (moy ± SD)	-0,57 ± 0,83	0,09 ± 0,76	< 0,001
RCIU selon le PN, n (%)	6 (21,4)	2 (2,9)	0,013

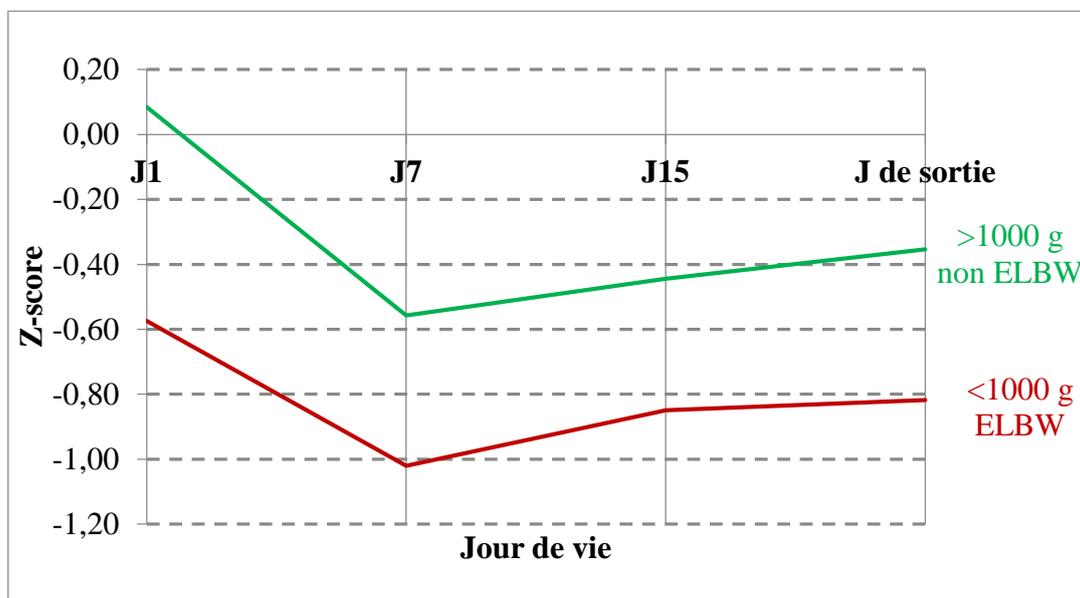
*PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance intra utérin*

### 2.3.3. Evaluation de l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle

L'évaluation de l'efficacité de l'alimentation chez les nouveau-nés prématurés consiste en l'analyse de leur croissance à court et long terme (Paragraphe 1.1.5). Nous avons évalué l'efficacité de la NP en fonction de la croissance de chaque enfant jusqu'à leur sortie du service.

Les Z-scores de poids des nouveau-nés ELBW à J7, J15 et à la sortie sont significativement plus faibles que ceux des autres enfants de la cohorte. Toutefois, la chute du Z-score observée au cours de la phase de transition (J1 à J7) est plus importante chez les nouveau-nés non ELBW. Par la suite, les Z-scores augmentent de manière similaire au cours du temps pour les 2 groupes de nouveau-nés (-0,69 DS  $\pm$  0,6 à J7, -0,56 DS  $\pm$  0,62 à J15 et -0,48 DS  $\pm$  0,72 à la sortie). Mais les Z-scores à la sortie restent inférieurs aux Z-scores de naissance (Figure 14).

Figure 14: Evolution de la croissance pondérale

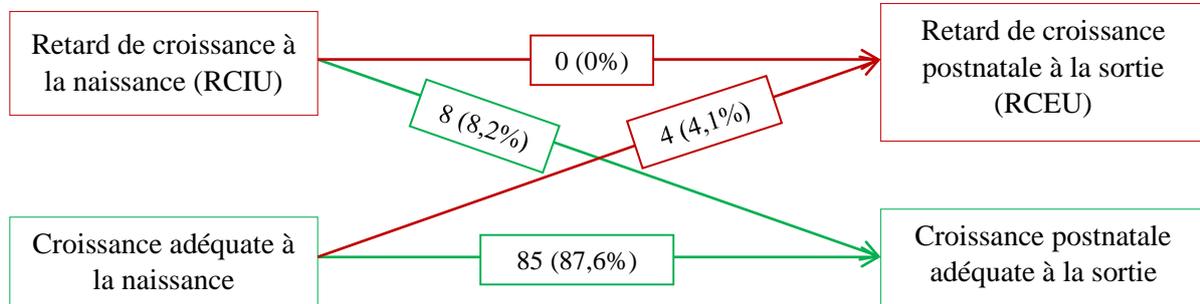


*ELBW: extremely low birth weight*

On observe une amélioration de la croissance au cours du séjour au vu de l'augmentation des valeurs de  $\Delta$ Z-scores de poids (-0,55 DS  $\pm$  0,3 à J7, -0,45 DS  $\pm$  0,41 à J15 et -0,4 DS  $\pm$  0,49 à la sortie). Les nouveau-nés ELBW présentent une meilleure croissance pendant leur séjour. 7 des nouveau-nés de la cohorte présentent un RCEU à J7 et à J15 et 4 nouveau-nés sont sortis du service avec un RCEU significatif. On observe une légère différence non significative selon le PN, les enfants ELBW étant moins sujets à l'hypotrophie extra-utérine.

La Figure 15 résume l'incidence du RCIU et du RCEU à la sortie du service dans la population étudiée.

Figure 15: Incidence des retards de croissance intra et extra utérin (n = 97 nouveau-nés)



*RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RCEU : retard de croissance extra-utérin*

Comme décrit précédemment, les nouveau-nés prématurés sont très sensibles à la perte de poids dans les premiers jours de vie en raison de leur immaturité (Paragraphe 1.1.5). Nous avons analysé 3 critères relatifs à cette perte de poids caractéristique de la période de transition. Notre population présente une perte de poids initiale maximale de  $9,1\% \pm 4,4$ , sans différence significative entre les 2 groupes. Nous observons que le poids est au plus bas en moyenne au 4,2<sup>ème</sup> jour de vie  $\pm 1,1$ , sans différence significative. La reprise du PN est effective en moyenne au 8,4<sup>ème</sup> jour de vie  $\pm 3,3$ , ce qui correspond à un délai de 7,4 jours. Les nouveau-nés ELBW récupèrent leur PN plus rapidement que les autres nouveau-nés de la cohorte (7,2<sup>ème</sup> jour de vie  $\pm 3,3$  contre 8,9<sup>ème</sup> jour de vie  $\pm 3,2$ ). Tous les résultats sont regroupés dans les Tableaux 21 et 22.

Tableau 21: Descriptif des données de croissance de la population

	<b>N = 97</b>	<b>Données manquantes n (%)</b>
Poids à J7, g (moy ± SD)	1155 ± 295	4 (4,1)
Z-score à J7, (moy ± SD)	-0,69 ± 0,6	4 (4,1)
ΔZ-score à J7, (moy ± SD)	-0,55 ± 0,3	4 (4,1)
RCEU à J7, n (%)	7 (7,2)	
Poids à J15, g (moy ± SD)	1374 ± 338	12 (12,4)
Z-score à J15, (moy ± SD)	-0,56 ± 0,62	12 (12,4)
ΔZ-score à J15, (moy ± SD)	-0,45 ± 0,41	12 (12,4)
RCEU à J15, n (%)	7 (7,2)	
Poids à la sortie, g (moy ± SD)	2256 ± 688	26 (26,8)
Z-score à la sortie, (moy ± SD)	-0,48 ± 0,72	26 (26,8)
ΔZ-score à la sortie, (moy ± SD)	-0,4 ± 0,49	26 (26,8)
RCEU à la sortie, n (%)	4 (4,1)	
Jour de vie avec poids au plus bas au cours de la 1 <sup>ère</sup> semaine de vie (moy ± SD)	4,2 ± 1,1	
Perte de poids initiale maximale, % (moy ± SD)	9,1 ± 4,4	
Délai de reprise du PN, jour de vie (moy ± SD)	8,4 ± 3,3	

*RCEU : retard de croissance extra-utérin ; PN : poids de naissance*

Tableau 22: Descriptif des données de croissance de la population selon le poids de naissance

	<b>&lt; 1000 g (ELBW) (n = 28)</b>	<b>≥ 1000 g (n = 69)</b>	<b><i>p</i></b>
Poids à J7, g (moy ± SD)	814 ± 119	1294 ± 223	<0,001
Z-score à J7, (moy ± SD)	-1,02 ± 0,58	-0,56 ± 0,58	<0,001
Δ-score à J7, (moy ± SD)	-0,39 ± 0,39	-0,62 ± 0,28	<0,001
RCEU à J7, n (%)	2 (7,4)	5 (7,6)	>0,999
Poids à J15, g (moy ± SD)	986 ± 149	1536 ± 251	<0,001
Z-score à J15, (moy ± SD)	-0,85 ± 0,61	-0,44 ± 0,58	0,004
ΔZ-score à J15, (moy ± SD)	-0,24 ± 0,48	-0,54 ± 0,34	<0,001
RCEU à J15, n (%)	1(4%)	6(10%)	0,668
Poids à la sortie, g (moy ± SD)	2304 ± 798	2237 ± 647	0,754
Z-score à la sortie, (moy ± SD)	-0,82 ± 0,82	-0,35 ± 0,64	0,024
ΔZ-score à la sortie, (moy ± SD)	-0,23 ± 0,57	-0,46 ± 0,45	0,040
RCEU à la sortie, n (%)	1(5%)	3(5,9%)	>0,999
Jour de vie avec poids au plus bas au cours de la 1 <sup>ère</sup> semaine de vie, (moy ± SD)	3,8 ± 1,2	4,4 ± 1,1	0,058
Perte de poids initiale maximale, % (moy ± SD)	9,1 ± 5,6	9,1 ± 3,8	0,756
Délai de reprise du PN, jour de vie (moy ± SD)	7,2 ± 3,3	8,9 ± 3,2	0,006

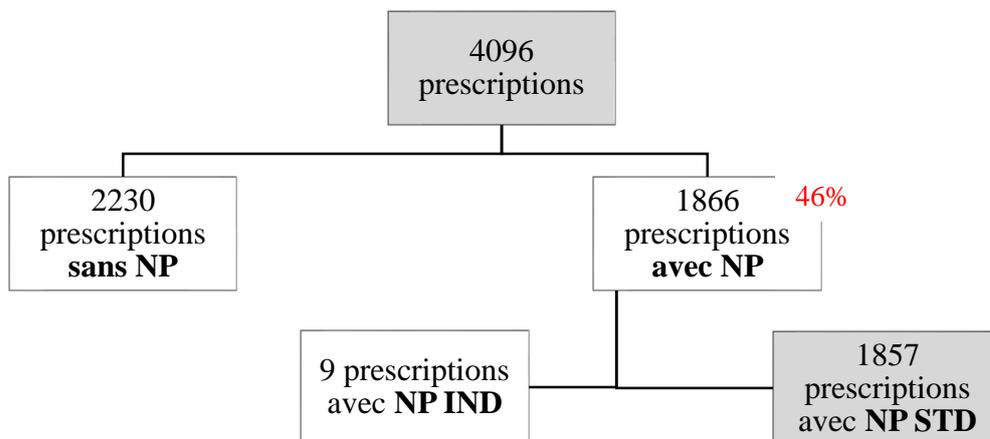
*RCEU : retard de croissance extra-utérin ; PN : poids de naissance*

## 2.3.4. Evaluation des pratiques de prise en charge nutritionnelle

### 2.3.4.1. Description des pratiques

L'ensemble des prescriptions quotidiennes, sur la totalité du séjour hospitalier des 97 nouveau-nés inclus, représente 4096 prescriptions. Une alimentation parentérale était prescrite dans 46% des cas. Une alimentation entérale exclusive est présente sur les autres prescriptions (Figure 16).

Figure 16: Nombre de prescriptions analysées



*NP : nutrition parentérale ; NP IND : nutrition parentérale individualisée ; NP STD : nutrition parentérale standardisée*

### 2.3.4.1.1. Nutrition parentérale

L'équipe médicale du service a prescrit en moyenne 19 poches de NP STD  $\pm$  12 par enfant. Les nouveau-nés ELBW ont reçu plus de poches de NP au cours de leur séjour que les nouveau-nés non ELBW (28 poches  $\pm$  17 contre 15 poches  $\pm$  6).

53% de la cohorte ont bénéficié d'une NP STD d'une durée supérieure à 2 semaines et majoritairement les nouveau-nés ELBW (89% d'entre eux sont concernés par une NP STD d'une durée supérieure à 2 semaines, contre 38% pour les non ELBW).

La NP est débutée dès le premier jour de vie pour l'ensemble de la cohorte. A J1, la poche PERIPH est prescrite en majorité (61% des prescriptions à J1), le reste des prescriptions à J1 sont des poches NAISS. Les nouveau-nés ELBW reçoivent plus souvent une poche NAISS à J1 (68% d'entre eux sont concernés contre 28% des nouveau-nés non ELBW).

Au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie, une insulinothérapie est plus fréquemment prescrite aux nouveau-nés ELBW (32% d'entre eux ont eu recours à ce traitement contre 4% des nouveau-nés non ELBW).

L'ensemble des résultats concernant la NP est présenté dans les Tableaux 23 et 24.

Tableau 23: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie parentérale

	<b>N = 97</b>
NP dès J1, n (%)	97 (100)
Prescription d'une poche PERIPH à J1, n (%)	59 (60,8)
Prescription d'une poche NAISS à J1, n (%)	38 (39,2)
Nombre de prescriptions de NP STD par enfant, (moy $\pm$ SD)	19,1 $\pm$ 11,9
Durée de la NP STD > à 2 semaines, enfants n (%)	51 (52,6)
Insulinothérapie au cours de la 1 <sup>ère</sup> semaine de vie, n (%)	12 (12,4)

*NP : nutrition parentérale ; NP STD : nutrition parentérale standardisée*

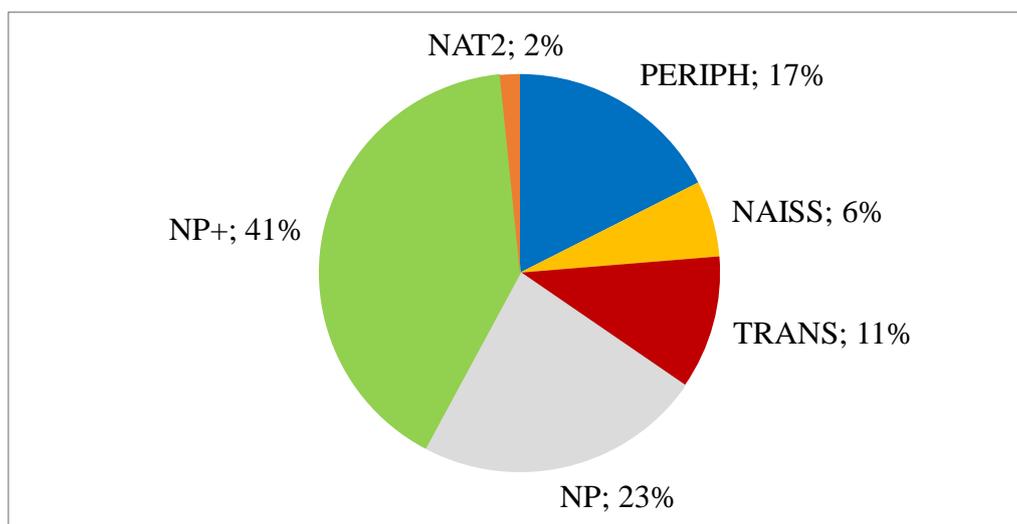
Tableau 24: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie parentérale selon le poids de naissance

	< 1000 g ELBW (n = 28)	≥ 1000 g (n = 69)	<i>p</i>
Prescription d'une poche PERIPH à J1, n (%)	9 (32,1)	50 (72,5)	<0,001
Prescription d'une poche NAISS à J1, n (%)	19 (67,9)	19 (27,5)	<0,001
Nombre de prescriptions de NP STD par enfant, (moy ± SD)	28,4 ± 16,6	15,4 ± 6,4	<0,001
Durée de la NP STD > à 2 semaines, enfants n (%)	25 (89)	26 (38)	<0,001
Insulinothérapie au cours de la 1 <sup>ère</sup> semaine de vie, n (%)	9 (32,1)	3 (4,3)	0,001

*NP STD : nutrition parentérale standardisée*

Parmi les 7 poches de NP STD disponibles, 5 d'entre elles ont été couramment utilisées. Seule la prescription de NAT2 est plus occasionnelle. La poche NOUR est destinée à des enfants plus âgés que ceux pris en charge dans le service, elle n'est donc pas présente dans cette étude. La proportion de chacune des poches prescrites est représentée par la Figure 17.

Figure 17: Part des différentes poches de nutrition parentérale standardisées prescrites



Suite à des troubles métaboliques et ioniques sévères, le service a eu recours aux poches de NP IND pour 4 nouveau-nés. 3 d'entre eux sont des enfants extrêmes prématurés, de PN

inférieur à 1000 g. 2 enfants sont décédés au cours de leur séjour. Nous avons comptabilisé un total de 9 prescriptions, soit 0,5% de la totalité des prescriptions de NP (Figure 16).

#### 2.3.4.1.2. Nutrition entérale

En parallèle, la NE est majoritairement débutée dans les 48 premières heures de vie (1,6 jours de vie  $\pm$  0,65). L'instauration est plus rapide chez les nouveau-nés non ELBW. La NE a été instaurée après 48 heures de vie pour 4 nouveau-nés de la cohorte pour des raisons cliniques.

La NE exclusive débute en moyenne au 22<sup>ème</sup> jour de vie  $\pm$  15, lorsque le volume de la NP atteint en moyenne 124,5 mL/kg/j  $\pm$  23,5. Elle est atteinte plus rapidement chez les nouveau-nés non ELBW.

Les résultats concernant la NE sont résumés dans les Tableaux 25 et 26.

Tableau 25: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie entérale

	<b>N = 97</b>
Introduction de la NE, jour de vie (moy $\pm$ SD)	1,61 $\pm$ 0,65
Début de la NE exclusive, jour de vie (moy $\pm$ SD)	22 $\pm$ 15
Volume de la NE lors du 1 <sup>er</sup> jour de NE exclusive, mL/kg/j (moy $\pm$ SD)	124,5 $\pm$ 23,5

*NE : nutrition entérale*

Tableau 26: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie entérale selon le poids de naissance

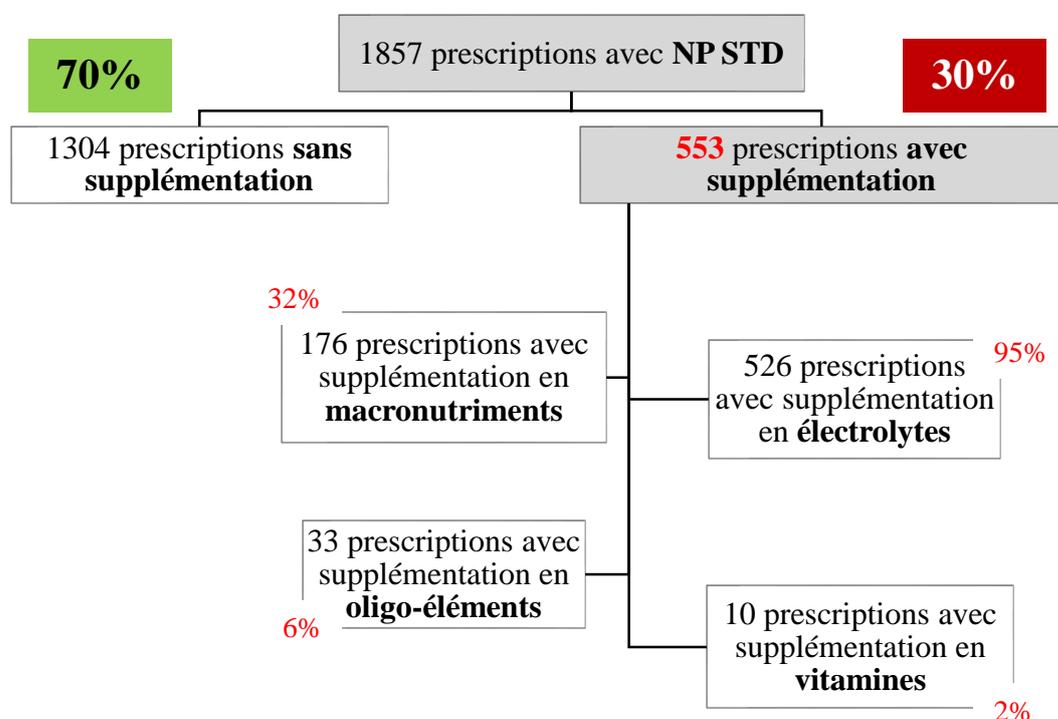
	<b>&lt; 1000 g ELBW (n = 28)</b>	<b><math>\geq</math> 1000 g (n = 69)</b>	<b><i>p</i></b>
Introduction de la NE, jour de vie (moy $\pm$ SD)	1,96 $\pm$ 0,8	1,46 $\pm$ 0,5	0,001
Début de la NE exclusive, jour de vie (moy $\pm$ SD)	33,9 $\pm$ 20,9	17,1 $\pm$ 7,3	<0,001
Volume de la NE lors du 1 <sup>er</sup> jour de NE exclusive, mL/kg/j (moy $\pm$ SD)	123,8 $\pm$ 38,5	124,8 $\pm$ 14,4	0,042

*NE : nutrition entérale*

### 2.3.4.1.3. Supplémentation de la nutrition parentérale standardisée

70% des poches de NP STD n'ont pas nécessité d'ajouts en nutriments (Figure 18).

Figure 18: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation



*NP STD : nutrition parentérale standardisée*

Ces poches peuvent être considérées comme « prêtes à l'emploi ». Elles sont significativement plus prescrites aux nouveau-nés non ELBW. 80% des poches qui leurs sont prescrites sont « prêtes à l'emploi », contre 58% pour les nouveau-nés ELBW (Tableau 27).

Tableau 27: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation selon le poids de naissance

	Poches supplémentées	Poches non supplémentées	Total
< 1000 g ELBW	338	458 (58%)	796
> 1000 g non ELBW	215	846 (80%)	1061
<i>p</i>		<0,001	

*ELBW: Extremely Low Birth Weight*

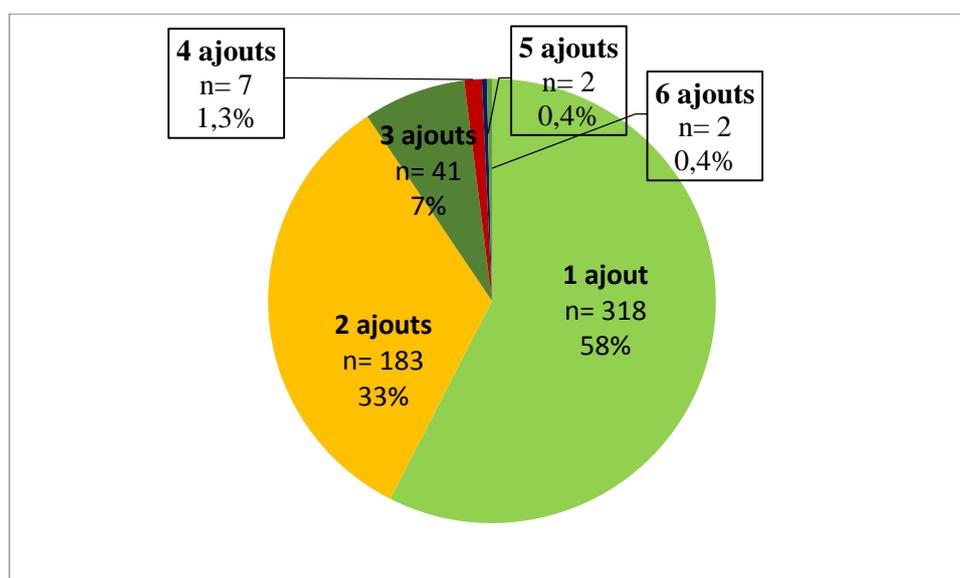
La supplémentation concerne les 6 formules de NP STD disponibles (Tableau 28).

Tableau 28: Supplémentation par type de poches de nutrition parentérale standardisées

	<b>PERIPH</b>	<b>NAISS</b>	<b>TRANS</b>	<b>NP</b>	<b>NP+</b>	<b>NAT2</b>
nombre de prescriptions supplémentées	30	23	77	167	240	16
nombre total de prescriptions	325	115	203	431	753	30
<b>% de prescriptions supplémentées</b>	9%	20%	38%	39%	32%	53%

Il faut noter qu'une poche peut être concernée par plusieurs ajouts de nature différente. On observe 1 à 6 ajouts par poche, tout ajout confondu. 58% des prescriptions supplémentées ont reçu un ajout et 33% ont en reçu deux (Figure 19).

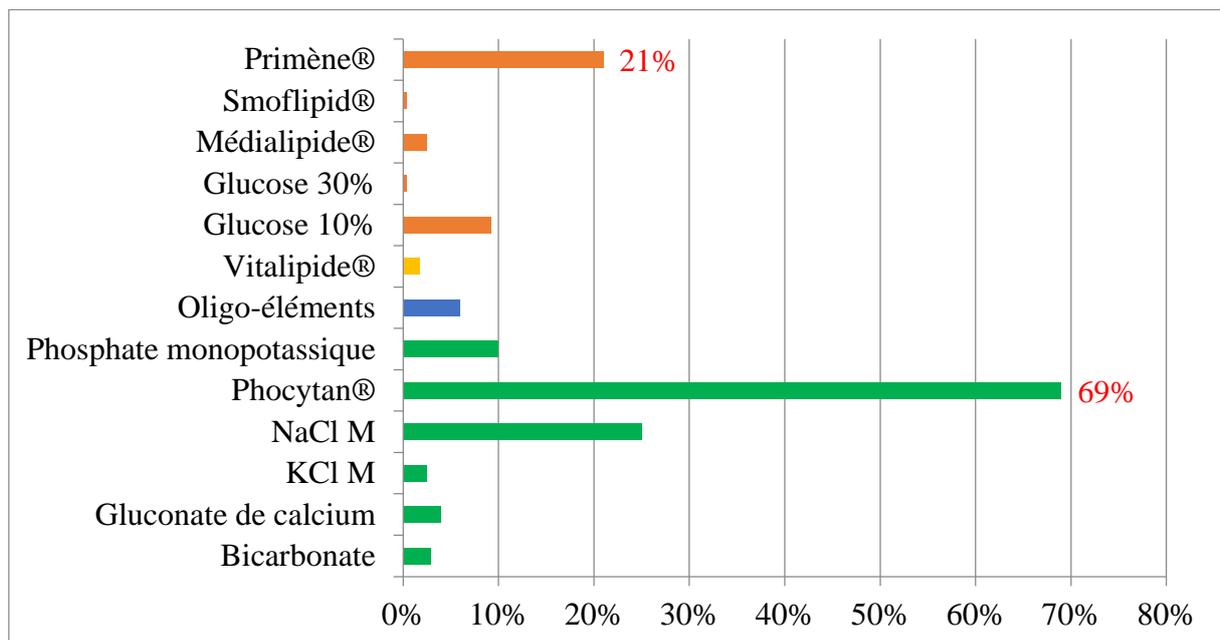
Figure 19: Part des prescriptions concernées par la supplémentation en fonction du nombre d'ajouts réalisés



Nous nous sommes intéressés à la nature de ces ajouts.

Les ajouts en glucides sont apportés par du glucose 10% ou 30%. Le Médialipide® et le Smoflipid® sont utilisés pour la supplémentation en lipides. Les ajouts protéiques sont réalisés avec le Primène®. Les ajouts en électrolytes regroupent le bicarbonate, le gluconate de calcium (GCa), le chlorure de potassium molaire (KCl M), le chlorure de sodium molaire (NaCl M) et le phosphate. La supplémentation en phosphate est réalisée à partir de Phocytan® ou de phosphate mono potassique (PMK). Les vitamines liposolubles (VL) sont occasionnellement ajoutées par le biais de la spécialité Vitalipide Enfant®. Aucun ajout en vitamines hydrosolubles n'a été réalisé. La supplémentation en oligo-éléments (OE) fait appel à la spécialité Oligo-éléments Aguetant®. La Figure 20 décrit la proportion de prescriptions supplémentées en fonction de la nature de l'ajout. 69% des prescriptions concernées par la supplémentation sont enrichies en Phocytan® et 21% le sont en Primène®.

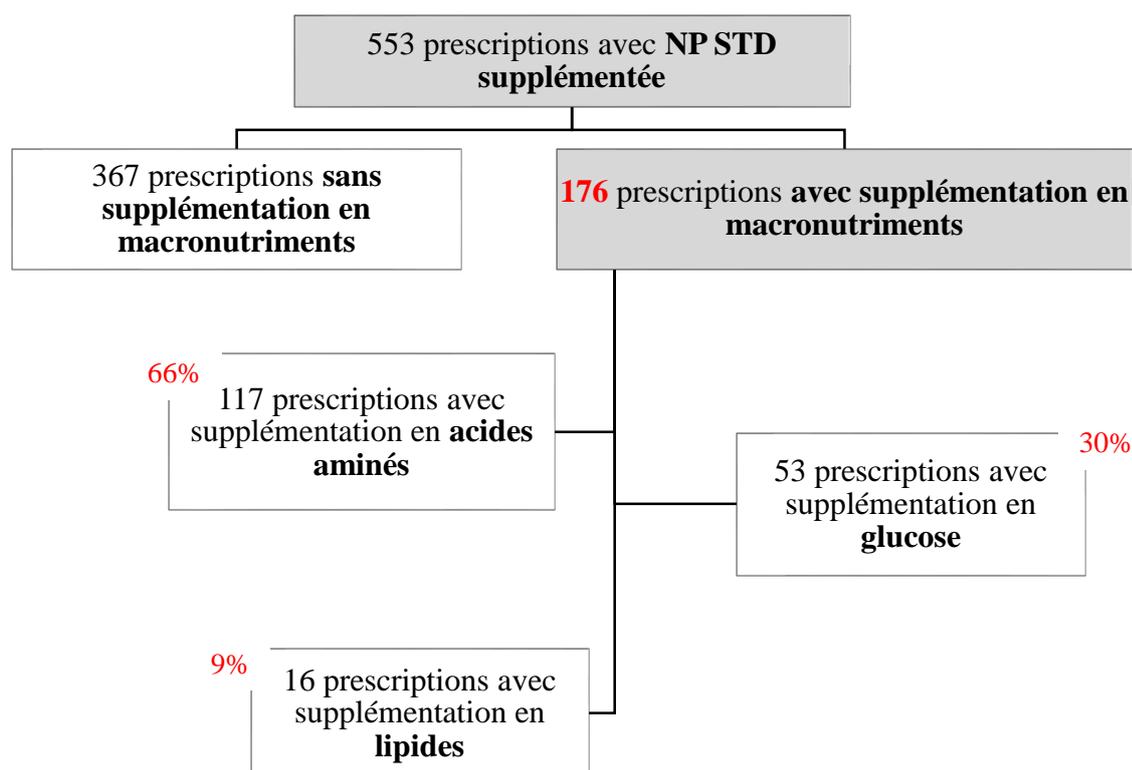
Figure 20: Part des prescriptions concernées par la supplémentation en fonction de la nature des ajouts



Nous avons étudié en détail la supplémentation en macronutriments.

C'est l'ajout d'AA qui est le plus réalisé, 66% des prescriptions concernées par un ajout en macronutriment sont supplémentées en protéines. Suivent les ajouts de glucose et enfin les ajouts de lipides (Figure 21).

Figure 21: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation en macronutriments



Les poches de NP STD supplémentées en lipides concernent majoritairement les nouveau-nés ELBW. Au contraire, ce sont les nouveau-nés non ELBW qui sont les plus concernés par des ajouts en glucose. La supplémentation en AA n'est pas significativement plus fréquente pour l'un des 2 groupes de nouveau-nés (Tableau 29).

Tableau 29: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation en macronutriments selon le poids de naissance

	Poches supplémentées en glucose	Poches supplémentées en acides aminés	Poches supplémentées en lipides	Total
< 1000 g ELBW	28 (23%)	79 (65%)	14 (12%)	121
> 1000 g non ELBW	25 (38%)	38 (58%)	2 (3%)	65
<i>p</i>	0,027	0,358	0,049	

ELBW: Extremely Low Birth Weight

Au cours de leur séjour, 76% (n = 74) des enfants de la cohorte ont reçu des poches de NP STD supplémentées. Ce taux est de 40% (n = 39) si nous ne considérons que la supplémentation en macronutriments.

Nous notons que la supplémentation en macronutriments n'est pas limitée à une période de vie spécifique du nouveau-né. Les ajouts de glucose et d'AA sont plus fréquents dans les 2 premières semaines de vie en raison de la place prédominante de la NP au cours de cette période (Tableau 30).

Tableau 30: Nombre d'ajouts en macronutriments selon l'âge postnatal

	<b>Ajout en glucose</b>	<b>Ajout en AA</b>	<b>Ajout en lipides</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>1<sup>ère</sup> semaine de vie</b>	24 (45)	25 (21)	5 (31)
<b>2<sup>nde</sup> semaine de vie</b>	20 (38)	58 (50)	4 (25)
<b>après 2 semaines de vie</b>	9 (17)	34 (29)	7 (44)
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>117</b>	<b>16</b>

AA : acides aminés

### **2.3.4.2. Evaluation des apports de la nutrition parentérale**

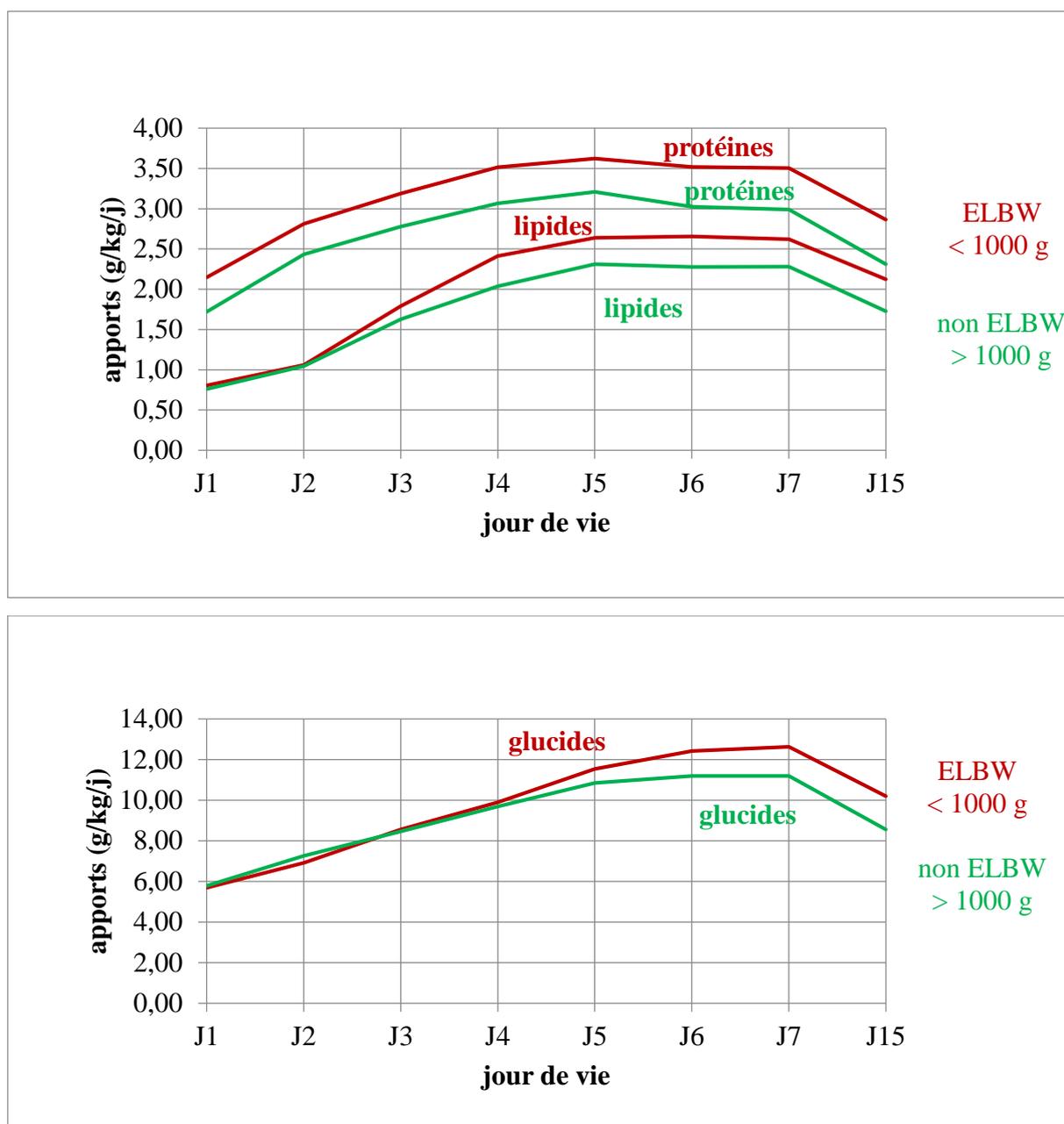
#### **2.3.4.2.1. Généralités**

Dès le premier jour de vie, l'intégralité de la cohorte a reçu des protéines, des glucides, des lipides, des vitamines, des oligo-éléments et des électrolytes par le biais de la NP STD.

Nous avons calculé les apports en macronutriments prescrits quotidiennement (Annexe 8). Les valeurs moyennes obtenues sont présentées par la Figure 22. L'évolution des apports moyens en macronutriments sont similaires pour les 2 groupes d'enfants. On note que ces apports sont plus élevés chez les nouveau-nés ELBW, dès J1 pour les apports protéiques, à partir de J3 pour les apports lipidiques et à partir de J5 pour les apports glucidiques.

On observe une diminution globale des apports moyens à partir de J7. Cette diminution doit être corrélée à l'augmentation progressive des apports issus de l'alimentation entérale.

Figure 22: Evolution des apports parentéraux en macronutriments



ELBW: Extremely Low Birth Weight

Les apports en macronutriments ont été comparés aux valeurs théoriques préconisées par le protocole de service, de J1 à J4. Le Tableau 31 résume le nombre de prescriptions dont les apports associés sont compris dans la fourchette de valeurs recommandées (**VR**), ceux qui sont inférieurs aux valeurs recommandées (<) et ceux qui sont supérieurs aux valeurs recommandées (>). Ces résultats sont présentés sous forme de graphiques (Figures 23, 24 et 25) dans lesquels la valeur 0% « d'écart » correspond aux prescriptions dont les apports associés sont compris dans la fourchette de valeurs recommandées.

Tableau 31: Apports parentéraux en macronutriments et évaluation du respect du protocole de service

	Données manquantes n(%)	Apports	Evaluation des apports	< 1000 g n = 28 nouveau-nés	> 1000 g n= 69 nouveau-nés	<i>p</i>
<b>J1</b>	0 (0)	<b>glucidiques</b>	<	16 (57)	64 (93)	<i>&lt;0,001</i>
			<b>VR</b>	12 (43)	5 (7)	
			>	0 (0)	0 (0)	
		<b>protéiques</b>	<	18 (64)	46 (67)	<i>0,823</i>
			<b>VR</b>	10 (36)	23 (33)	
			>	0 (0)	0 (0)	
		<b>lipidiques</b>	<	2 (7)	2 (3)	<i>0,654</i>
			<b>VR</b>	26 (93)	67 (97)	
			>	0 (0)	0 (0)	
<b>J2</b>	19 (20)	<b>glucidiques</b>	<	11 (44)	38 (72)	<i>0,011</i>
			<b>VR</b>	14 (56)	14 (26)	
			>	0 (0)	1 (2)	
		<b>protéiques</b>	<	13 (52)	26 (49)	<i>0,808</i>
			<b>VR</b>	12 (48)	27 (51)	
			>	0 (0)	0 (0)	
		<b>lipidiques</b>	<	10 (40)	28 (53)	<i>0,175</i>
			<b>VR</b>	14 (56)	21 (40)	
			>	1 (4)	4 (8)	
<b>J3</b>	5 (5)	<b>glucidiques</b>	<	9 (36)	43 (64)	<i>0,037</i>
			<b>VR</b>	15 (60)	24 (36)	
			>	1 (4)	0 (0)	
		<b>protéiques</b>	<	20 (80)	39 (58)	<i>0,090</i>
			<b>VR</b>	5 (20)	26 (39)	
			>	0 (0)	2 (3)	
		<b>lipidiques</b>	<	7 (28)	32 (48)	<i>0,201</i>
			<b>VR</b>	8 (32)	13 (19)	
			>	10 (40)	22 (33)	
<b>J4</b>	4 (4)	<b>glucidiques</b>	<	7 (26)	37 (56)	<i>0,008</i>
			<b>VR</b>	20 (74)	29 (44)	
			>	0 (0)	0 (0)	
		<b>protéiques</b>	<	22 (81)	33 (50)	<i>0,005</i>
			<b>VR</b>	3 (11)	27 (41)	
			>	2 (7)	6 (9)	
		<b>lipidiques</b>	<	3 (11)	25 (38)	<i>0,777</i>
			<b>VR</b>	11 (41)	29 (44)	
			>	13 (48)	12 (18)	

VR : valeurs recommandées

Figure 23: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports glucidiques

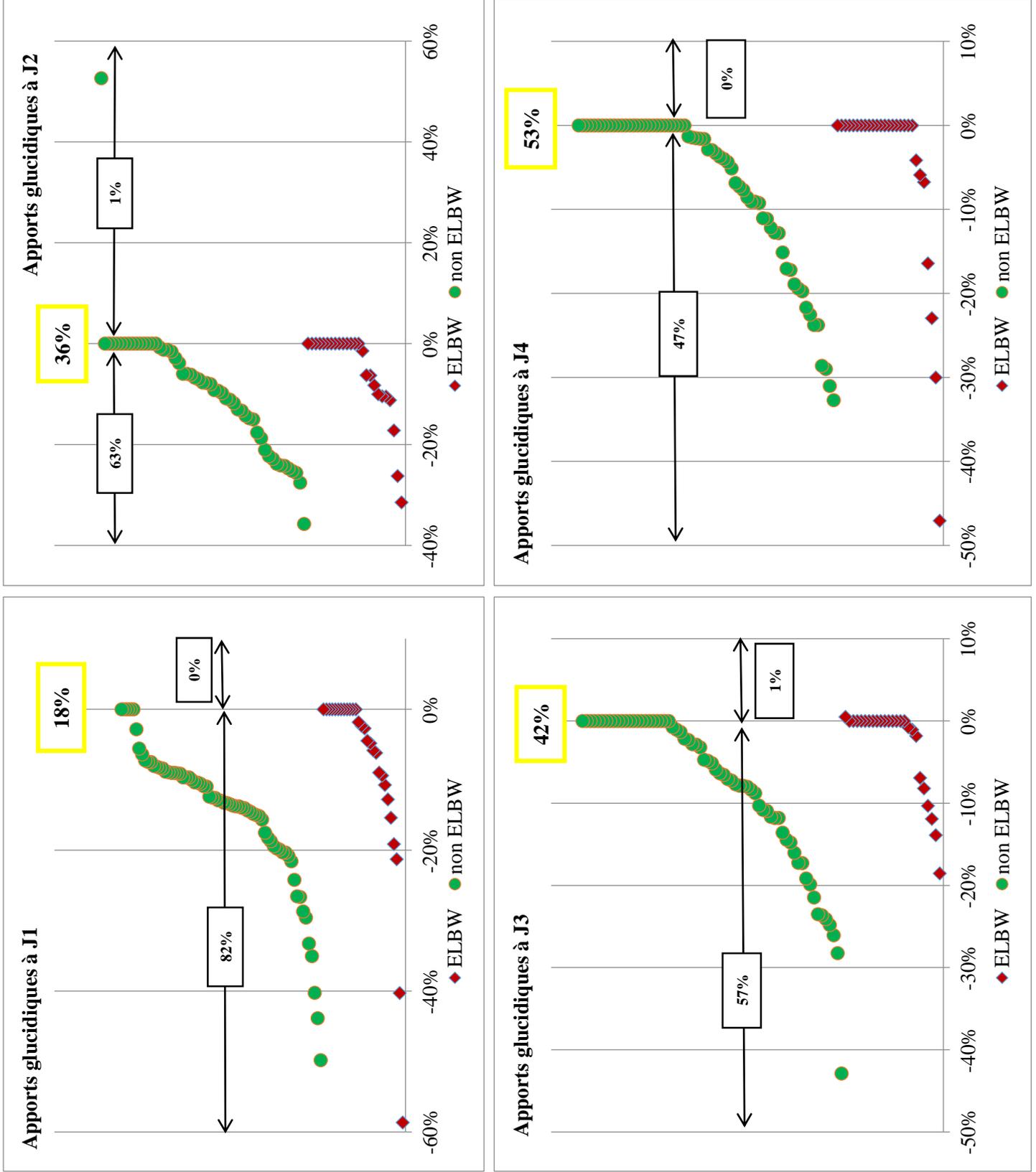


Figure 24: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports protéiques

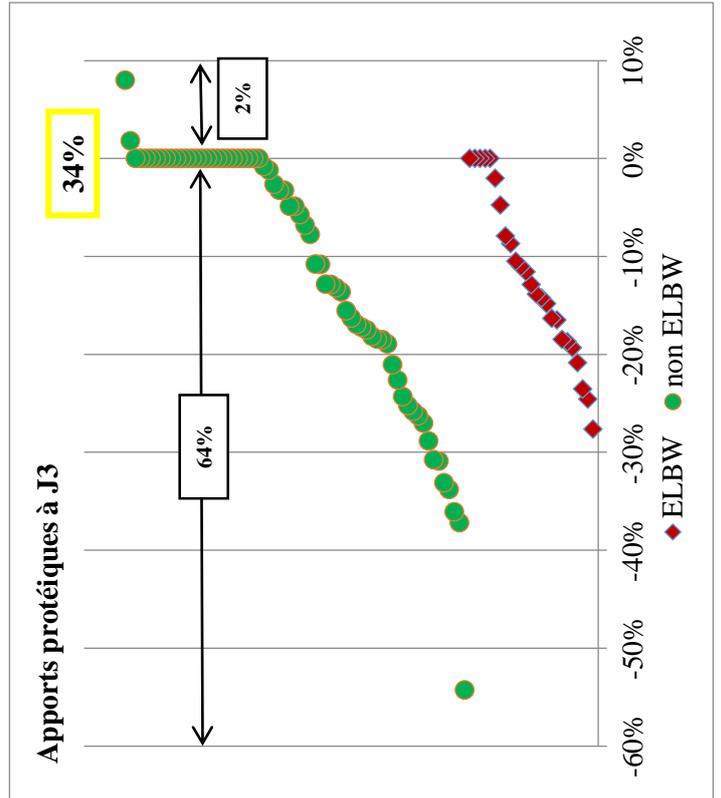
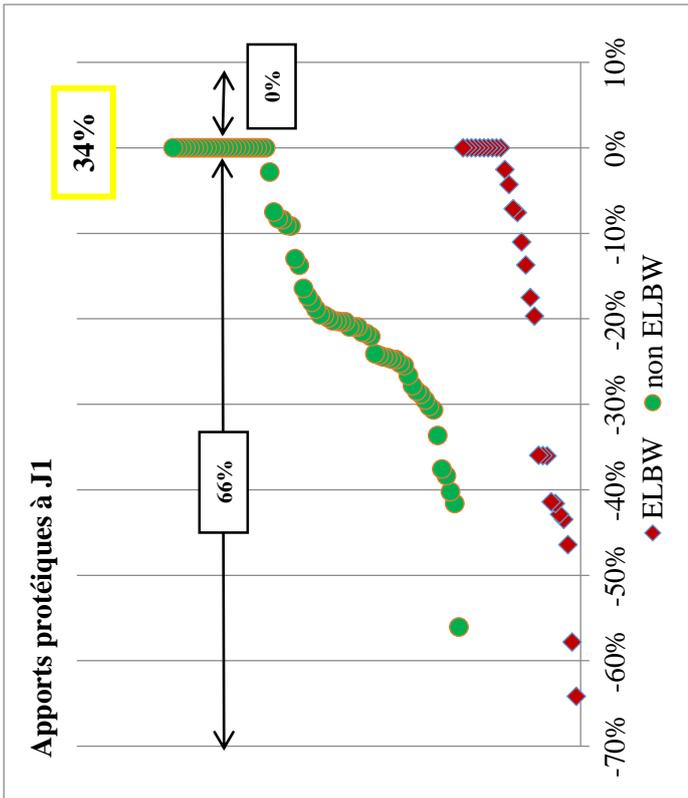
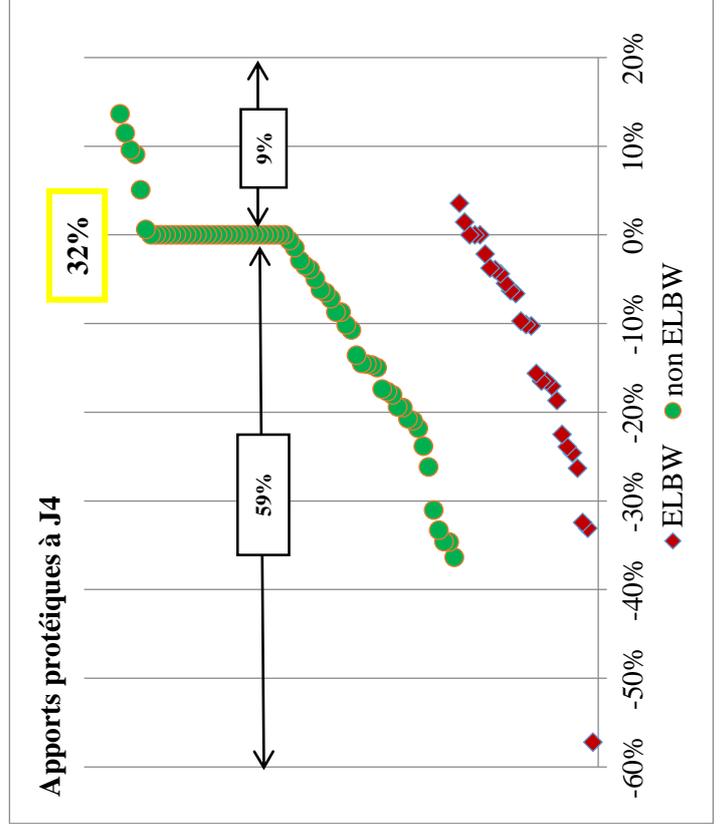
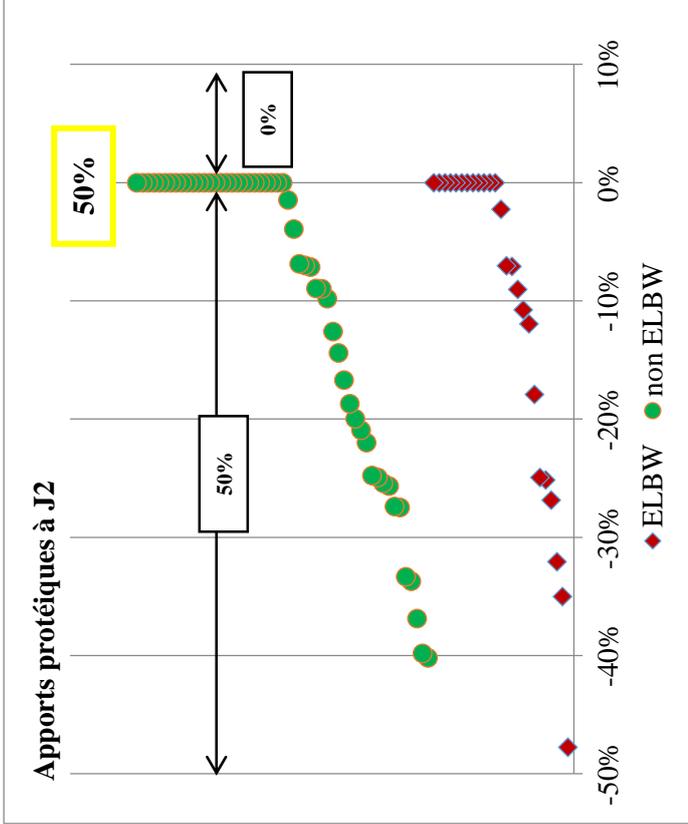
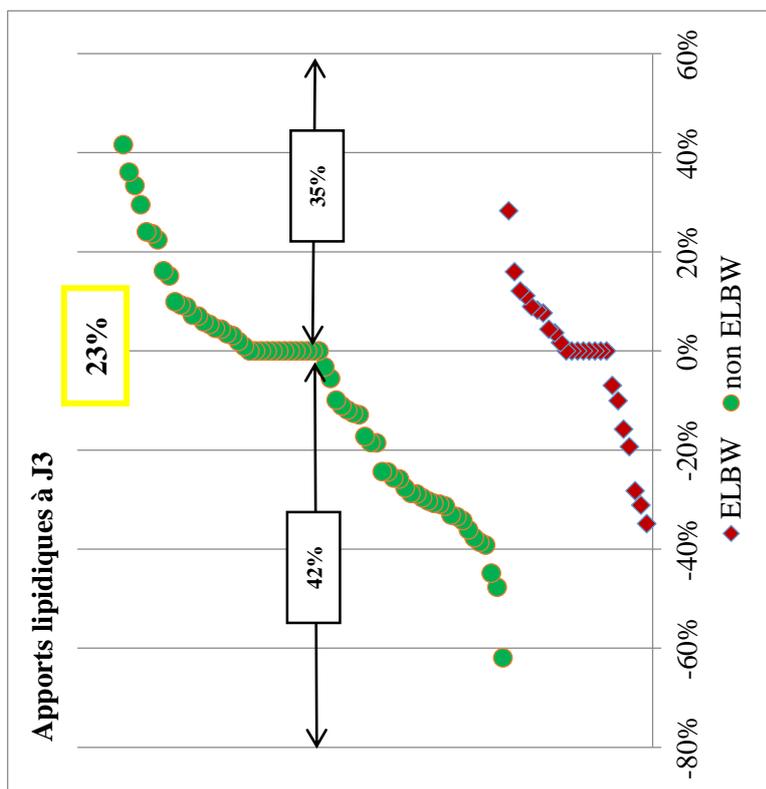
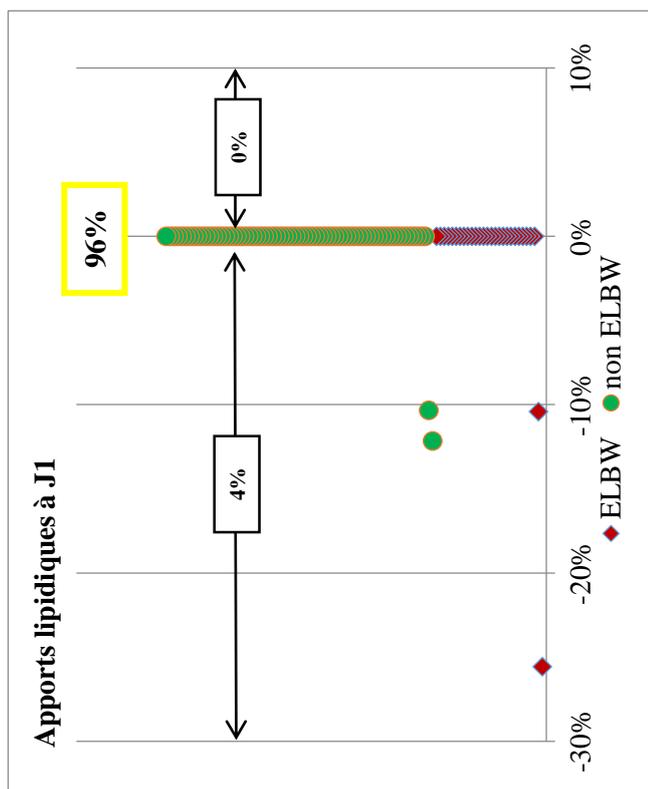
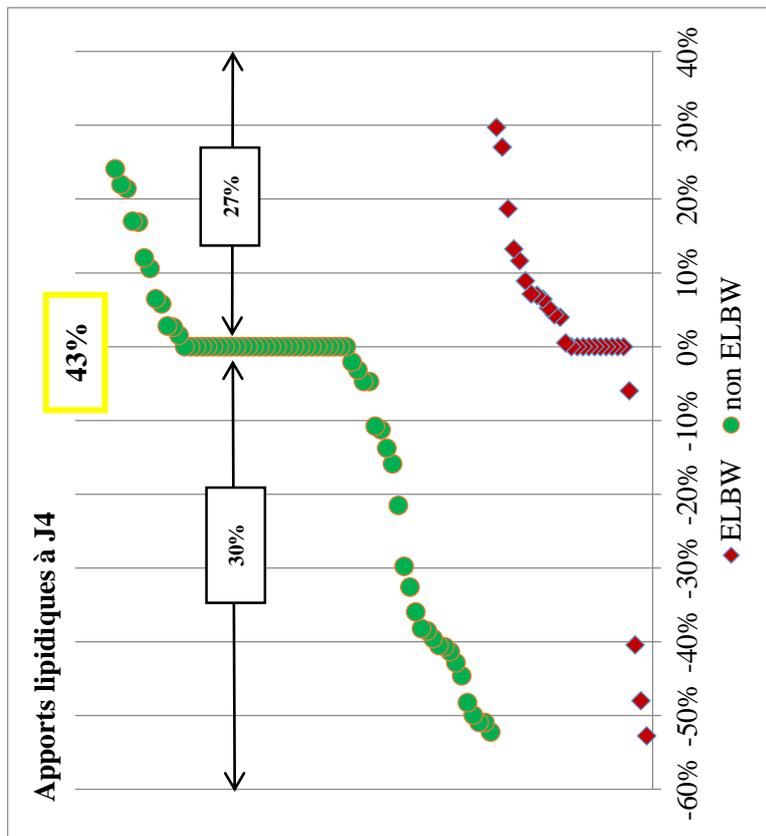
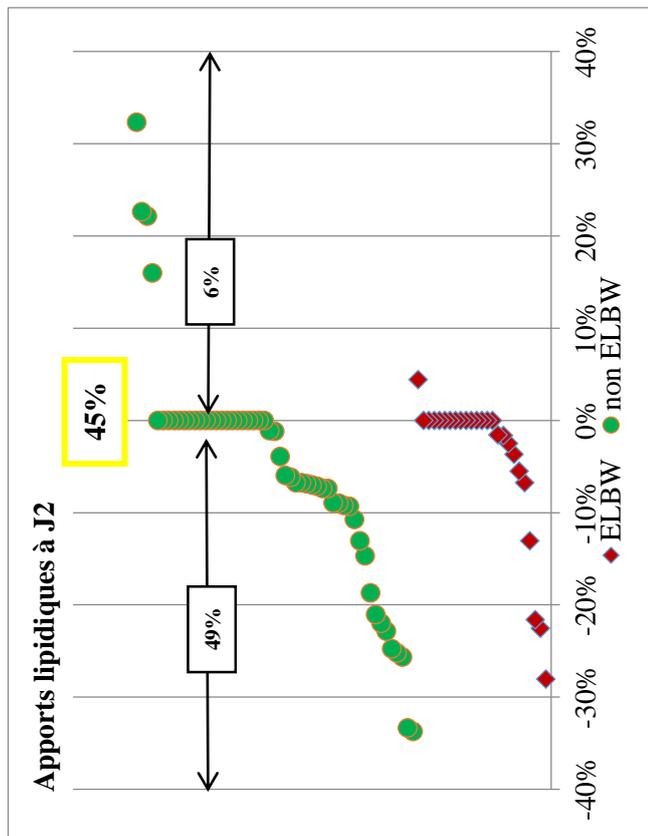


Figure 25: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports lipidiques



La majorité des prescriptions sont associées à des apports glucidiques insuffisants. Seules 18% d'entre elles ont des apports compris dans la fourchette des valeurs préconisées à J1. Ce taux augmente les jours suivants, avec respectivement à J2, J3 et J4, 36%, 42% et 53% des prescriptions respectant ces valeurs. On note que les apports glucidiques sont mieux respectés chez les nouveau-nés ELBW (Tableau 31).

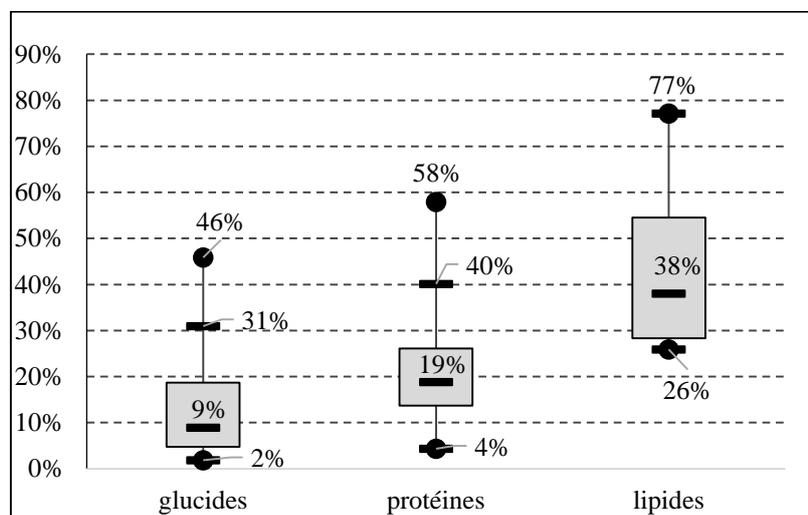
C'est à J2 que les apports protéiques sont les mieux respectés, avec 50% des prescriptions dont les apports sont dans la fourchette des valeurs préconisées. Les apports hors recommandation sont majoritairement insuffisants. A J4, les apports protéiques sont mieux respectés chez les nouveau-nés non ELBW (Tableau 31).

Les apports lipidiques sont majoritairement bien respectés à J1. On note que les apports hors recommandation à J3 et J4 sont souvent supérieurs à la valeur maximale préconisée. Aucune différence entre les 2 groupes n'a été observée.

#### 2.3.4.2.2. Impact de la supplémentation en macronutriments

Nous avons calculé les apports nutritionnels avant et après ces ajouts pour mesurer l'impact de cette pratique sur les apports prescrits aux nouveau-nés (Figure 26). Le graphique box plot ci-dessous révèle que les ajouts en macronutriments sont très hétérogènes. Les ajouts de glucose apportent en médiane 9% d'apports glucidiques en plus des apports initiaux de la poche concernée. Les ajouts d'AA sont 2 fois plus importants, avec 19% en médiane. Enfin, les ajouts de lipides sont 4 fois plus importants que les ajouts glucidiques, avec 38% en médiane. Contrairement aux ajouts de lipides, on remarque que certains ajouts de glucose et d'AA sont inférieurs à 10% des apports initiaux.

Figure 26: Pourcentage d'apports associés aux ajouts en macronutriments



Nous avons mesuré l'impact de ces ajouts sur le respect des valeurs préconisées par le protocole du service.

4,5% (n = 18) des poches prescrites au cours des 4 premiers jours de vie ont bénéficié d'ajouts en macronutriments : 8 ajouts de glucose, 8 ajouts d'AA et 2 ajouts de lipides. Ces poches concernent 14 enfants dont la moitié sont des nouveau-nés ELBW (Tableau 32).

Tableau 32: Nombre d'ajouts réalisés au cours des 4 premiers jours de vie

	<b>Données manquantes n(%)</b>	<b>Apports</b>	<b>&lt; 1000 g n = 28</b>	<b>&gt; 1000 g n = 69</b>
<b>J1</b>	0 (0)	glucidiques	0	0
		protéiques	2	0
		lipidiques	0	0
<b>J2</b>	19 (20)	glucidiques	0	0
		protéiques	1	1
		lipidiques	1	0
<b>J3</b>	5 (5)	glucidiques	1	2
		protéiques	1	2
		lipidiques	0	0
<b>J4</b>	4 (4)	glucidiques	2	3
		protéiques	0	1
		lipidiques	1	0

Le Tableau 33 suivant détaille les ajouts réalisés et évalue leur impact :

Les ajouts supplémentaires en macronutriments, réalisés dans les 4 premiers jours de vie, ont permis d'atteindre les valeurs cibles recommandées dans 22% des cas (n = 4 poches supplémentées). De plus, 44% (n = 8) des ajouts ont été jugés bénéfiques pour les nouveau-nés concernés, bien que les apports de la poche fussent suffisants pour atteindre les valeurs cibles.

22% (n = 4) des ajouts ont été insuffisamment élevés pour atteindre la cible minimale préconisée. Ils sont exclusivement représentés par la supplémentation protéique. A l'inverse, 2 ajouts glucidiques (11%) ont entraînés un dépassement de la borne maximale ciblée.

Tableau 33: Impact de la supplémentation sur les apports en macronutriments

N° identification de l'enfant	PN	Jour de vie	NP STD prescrite	Apports de la supplémentation			Impact de la supplémentation	Apports théoriques pour atteindre la valeur minimale recommandée
				Glucose® 10%	Primène® 10%	Médialipide®		
1	940	1	PERIPH		38%		insuffisante	43%
1	940	2	PERIPH		31%		insuffisante	35%
1	940	3	NAISS	25%			apports déjà dans les valeurs préconisées	
2	890	1	PERIPH		17%		insuffisante	36%
3	740	2	NAISS			34%	apports déjà dans les valeurs préconisées	
4	1790	2	NAT2		19%		apports déjà dans les valeurs préconisées	
4	1790	3	PERIPH	6%	21%		G10% : déjà dans les valeurs préconisées AA : valeur minimale préconisée atteinte après ajout	
5	990	3	TRANS		14%		insuffisante	25%
6	1100	3	NAISS	24%			valeur minimale préconisée atteinte après ajout	
7	1300	3	TRANS		12%		apports déjà dans les valeurs préconisées	
8	510	4	NAISS			51%	valeur minimale préconisée atteinte après ajout	
9	780	4	TRANS	6%			apports déjà dans les valeurs préconisées	
10	860	4	TRANS	31%			valeur maximale dépassée après ajout	
11	1050	4	TRANS		14%		apports déjà dans les valeurs préconisées	
12	1340	4	TRANS	18%			valeur minimale préconisée atteinte après ajout	
13	1020	4	TRANS	27%			apports déjà dans les valeurs préconisées	
14	1110	4	TRANS	17%			valeur maximale dépassée après ajout	

## **2.4. Discussion**

Fréquemment, la littérature traitant de l'alimentation parentérale du nouveau-né prématuré se concentre sur les enfants les plus à risque de retard de croissance, les nouveau-nés dont le PN est très petit (ELBW et VLBW) ou encore ceux de moins de 27 SA. Pourtant, parmi les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA admis à la maternité de niveau III de la Conception, près de 70% d'entre eux sont des grands prématurés et ont des PN supérieurs à 1000 g (Tableau 19). Il est primordial que la prise en charge nutritionnelle du service soit également adaptée à ces enfants. Pour nous en assurer, chaque critère a été analysé selon la classe de PN des nouveau-nés de la cohorte (ELBW et non ELBW).

### **2.4.1. La prise en charge nutritionnelle globale du service est-elle efficace au vu de la croissance pondérale ?**

L'ensemble des nouveau-nés de la cohorte a présenté une perte de poids, de la naissance jusqu'au 4<sup>ème</sup> jour de vie, de l'ordre de 9%. Il leur faudra en moyenne 7 jours de vie pour récupérer leur PN (Tableaux 21 et 22). Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Senterre et al., ciblant les nouveau-nés de moins de 1250 g à la naissance. Ils observent une perte pondérale initiale est de 8%, limitée aux 3 premiers jours de vie et une récupération du PN dans un délai de 7 jours (165).

Les nouveau-nés ELBW, qui ont récupéré leur PN plus rapidement, présentent une meilleure croissance pondérale au cours de leur séjour d'hospitalisation ( $\Delta Z$ -scores). Les 8 nouveau-nés atteints d'un RCIU, dont 6 sont des nouveau-nés ELBW, ont rattrapé leur retard et sont sortis du service sans RCEU. En parallèle, seuls 4 enfants de la cohorte sont concernés par une hypotrophie postnatale acquise au cours de leur séjour (Tableau 22 et Figure 15).

Au vu de ces résultats, la prise en charge nutritionnelle de l'ensemble des nouveau-nés prématurés accueillis dans ce service apparaît comme efficace. Et ce d'autant plus que les enfants atteints de pathologies complexes ou de malformations congénitales n'ont pas été exclus de l'étude.

Une analyse des données de croissance du PC et de la taille nous permettraient de consolider ces résultats.

#### **2.4.2. La standardisation de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée est-elle possible ?**

70% des poches de NP STD analysées n'ont pas nécessité d'ajouts extemporanés de nutriments (Figure 18). Au vu de la clinique et des besoins nutritionnels préconisés aux nouveau-nés à qui ces poches étaient destinées, les médecins ont considéré qu'elles présentaient une composition suffisante en nutriments. La standardisation de l'alimentation parentérale des nouveau-nés prématurés semble donc être tout à fait envisageable dans une maternité de niveau III.

Ces poches « prêtes à l'emploi » ont été plus fréquemment prescrites aux nouveau-nés non ELBW (Tableau 27). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette constatation. Ces nouveau-nés, dont les fonctions métaboliques sont plus matures, ont des bilans biologiques plus stables. Ainsi, les formules prédéfinies seraient adaptées à ces enfants dont les besoins nutritionnels sont plus homogènes. Dans une autre perspective, la réalisation d'ajouts, nécessitant des manipulations supplémentaires, est à risque de contamination bactérienne et de déstabilisation de la solution. La décision de ne pas supplémenter la poche et donc d'administrer des apports inférieurs aux valeurs préconisées peut être prise si l'on considère que les nouveau-nés non ELBW ont moins de risque de troubles de la croissance et du développement. Seule une analyse prospective, au cas par cas, nous permettrait de savoir quelle hypothèse est la plus plausible.

Les modalités générales de prise en charge nutritionnelle décrites dans le protocole du service sont bien assimilées par l'équipe médicale. Elles sont mises en œuvre pour la majorité des nouveau-nés de la cohorte, sauf lorsque la clinique ne permet pas de suivre la stratégie initiale. Une NE trophique est débutée dès les premiers jours de vie pour l'ensemble de la cohorte (Tableaux 25 et 26). Concernant l'alimentation parentérale, les poches de NP STD sont utilisées en majorité. Seules 0,5% des prescriptions ont fait appel aux poches individualisées, de façon ponctuelle et pour des situations complexes (Figure 16). Une aide à la prescription sous la forme d'un formulaire informatique avec calcul automatique des apports nutritionnels permet de guider le médecin dans le choix de la formule la plus adaptée parmi la gamme de NP STD disponible.

Cependant, on comptabilise 30 prescriptions (2%) de poches NAT2, formule initialement destinée aux nouveau-nés à terme (Figure 17). 28 d'entre elles ont été administrées à un enfant en particulier, souffrant d'une pathologie sous-jacente complexe qui a nécessité 121 jours d'hospitalisation dans notre unité. En moyenne, la NE exclusive (arrêt de l'alimentation

parentérale) est débutée à J17 pour les nouveau-nés non ELBW et à J34 pour les nouveau-nés ELBW (Tableau 26). On note que près de la moitié des enfants de la cohorte ont reçu une NP au-delà de leur 2<sup>ème</sup> semaine de vie. Si cette NP « prolongée » concerne particulièrement les nouveau-nés ELBW, 38% des nouveau-nés non ELBW sont également concernés dans cette étude (Tableaux 23 et 24). Les recommandations de l'ESPGHAN à ce sujet nous interpellent. En effet, elles stipulent que la NP STD ne peut être envisagée qu'à la condition de ne pas dépasser ces 2 semaines de traitement, au vu des risques de retards de croissance associés à une NP STD au long cours (57). Il serait pertinent de réaliser une étude comparative pour évaluer si notre approche est moins efficace en termes d'apports nutritionnels par rapport à une prise en charge par NP IND chez les nouveau-nés nécessitant une NP « prolongée ».

### **2.4.3. La supplémentation des poches standardisées**

Contrairement à d'autres USIN utilisatrices de NP STD, nous utilisons des poches bi-compartimentées contenant un mélange ternaire. Toutes nos poches contiennent une émulsion lipidique, séparées par une soudure non permanente. De plus, nous avons décidé d'inclure initialement les vitamines et les oligo-éléments dans les mélanges nutritifs, malgré une DLU plus courte. Ainsi, les erreurs d'administration (calcul de dose, erreur d'identification...) et les risques infectieux liés à la supplémentation sont réduits.

Si les ajouts supplémentaires de lipides, vitamines et oligo-éléments sont exceptionnels, les ajouts d'autres nutriments sont encore observés dans la pratique courante. 76% des nouveau-nés ont eu recours à au moins une poche supplémentée. Ce taux est corrélé aux nombreux ajouts de phosphate réalisés pour des raisons de stabilité. En comparaison, 44% des nouveau-nés de la cohorte de l'étude de Rigo et al. ont reçu au moins une poche standardisée supplémentée. Néanmoins, les ajouts de vitamines et d'oligo-éléments, systématiquement réalisés dans leur cas du fait de l'absence initiale de ces nutriments dans la poche, ont été exclus (166).

Une analyse des modalités de supplémentation des poches de NP STD nous a permis de mettre en évidence les limites de la standardisation de l'alimentation parentérale du nouveau-né prématuré.

95% des prescriptions supplémentées sont concernées par des ajouts en électrolytes, et particulièrement par l'ajout de Phocytan<sup>®</sup> (Figure 18 et 20). Les ajouts de phosphate (Phocytan<sup>®</sup> et PMK) concernent toutes les formules de notre gamme de NP STD. Ceci est dû

à la quantité maximale limitée de phosphate pouvant être présente dans les poches sans troubler la stabilité du mélange nutritif (précipitation phosphocalcique du Paragraphe 1.2.3.2). Les autres ajouts en électrolytes sont liés à des troubles ioniques ou à des situations cliniques particulières. Que ce soit pour des raisons de stabilité ou d'adaptation à la clinique du nouveau-né, nous considérons que ces ajouts ne peuvent être évités. Néanmoins, il sera pertinent d'analyser dans un second temps si ces ajouts ioniques sont associés à des apports initiaux insuffisants au regard des recommandations actuelles et si leur réalisation a une incidence sur la clinique de l'enfant.

32% des prescriptions supplémentées sont concernées par des ajouts en macronutriments (Figure 18). Les ajouts de glucose sont plus fréquents chez les nouveau-nés non ELBW mais seule une analyse au cas par cas permettrait d'en tirer des conclusions. Le nombre élevé d'ajouts d'AA nous a interpellé. Aucune différence significative n'a été observée pour ces ajouts en termes de classe de PN (Tableau 29). Cette supplémentation protéique ne concerne pas exclusivement les prescriptions de la période de transition (1<sup>ère</sup> semaine de vie) comme nous pourrions le supposer dans le cadre d'une stratégie d'apports protéiques précoces et agressifs (Tableau 30).

Nous avons observé que 66% des prescriptions de poches supplémentées sur les 4 premiers jours de vie sont associées à des apports respectant les valeurs théoriques recommandées. Un tiers de celles-ci respecte les valeurs cibles suite à l'ajout en macronutriment. De plus, les deux ajouts en glucose entraînant un dépassement de la valeur maximale préconisée peuvent sûrement être ajoutés à ce constat positif. Ils concernent deux poches TRANS prescrites à J4, pour deux nouveau-nés distincts. Une corrélation de ces ajouts avec l'état clinique et biologique de l'enfant permettrait de confirmer leur bénéfice, sans que le risque d'intolérance glucidique soit majoré. Une évaluation plus poussée des apports prescrits semble indispensable à l'analyse de la supplémentation en macronutriments.

#### **2.4.3.1. Comparaison des poches standardisées aux poches industrielles**

Quelle que soit la nature des ajouts, la supplémentation des poches de NP STD est déconseillée en raison du risque accru de contaminations, d'incompatibilité et d'instabilité du mélange nutritif. Le rapport de l'IGAS publié en janvier 2015 contre-indique cette pratique. L'instruction de la DGOS du 20 mars 2015 confirme cette contre-indication uniquement pour les poches fabriquées dans le cadre d'une unité de préparation centralisée (PUI).

En revanche, la supplémentation des poches industrielles est prévue par les RCP de ces spécialités qui détaillent les ajouts ayant bénéficié d'études de stabilité. Toutefois, il subsiste le risque de contamination lié aux nombreuses manipulations nécessaires à la réalisation d'ajouts, de surcroît systématiques pour ces poches exemptes de plusieurs nutriments essentiels aux prématurés. Dans l'USIN de la Conception, la supplémentation est exclusivement réalisée par le biais d'un raccord en Y. Même si cela multiplie les points de jonction de la ligne nutritive, le risque infectieux est moindre par rapport aux ajouts réalisés directement dans la poche. Nous nous interrogeons quant aux RCP des spécialités actuellement sur le marché qui préconisent de réaliser les ajouts directement par le site de supplémentation de ces poches (sauf pour l'émulsion lipidique). Dans tous les cas, toute manipulation supplémentaire des poches de NP STD ou industrielles doit être réalisée dans des conditions aseptiques.

Il est évident que des études de stabilité ne peuvent être réalisées par les établissements pharmaceutiques façonniers en raison du nombre élevé de formules différentes qui leur sont commandées et de l'hétérogénéité des ajouts réalisés. Néanmoins, la réalisation d'études de stabilité ciblant certains ajouts « type » avec la détermination de bornes maximales à respecter est faisable et pertinente (166). En l'absence de ces études, l'équipe médicale de la Conception prévient l'administration d'un éventuel précipité par la pose systématique de filtres sur la ligne nutritive.

La définition de la supplémentation par l'IGAS ne mentionne pas les ajouts en macronutriments (52). Pourtant ils sont cités par les RCP de la gamme Pediaven® (ajout d'AA) et sont pris en compte dans certaines études traitant de formules standardisées. La formule élaborée par Rigo et al. nécessite des ajouts, et notamment d'AA et de glucose comme nos formules de NP STD. Leur poche nécessite un grand nombre d'ajouts en sodium alors que les nôtres sont fréquemment supplémentées en phosphate (166).

Malgré les ajouts acceptés pour les poches avec AMM, leurs apports en nutriments ne sont pas assez élevés pour assurer les besoins des nouveau-nés prématurés pris en charge dans notre USIN.

Au regard de ces constatations, la supplémentation semble indispensable à l'emploi des poches « à formules fixes ». D'une part, elle permet d'ajouter un nutriment initialement absent de la poche (électrolytes, vitamines, oligo-éléments, et lipides exemptes des poches industrielles). D'autre part, elle permet d'adapter les apports nutritifs lorsque la teneur de

certaines nutriments est limitée ou en cas de besoins spécifiques généralement imprévisibles. Dans ce cadre, il nous paraît primordial que soient définies les modalités de réalisation ainsi que la responsabilité pharmaceutique associées à cette pratique.

#### **2.4.3.2. Comparaison des poches standardisées aux poches individualisées**

En théorie, si la supplémentation n'est pas réalisée, la seule option pour assurer des apports nutritionnels optimaux est la poche de NP IND. Si sa composition peut être adaptée aux besoins individuels de chaque enfant, nous sommes confrontés à plusieurs problématiques.

La NP doit être débutée le plus rapidement possible, quel que soit l'heure de naissance. Mais les NP IND, sous-traitées ou issues d'une unité centralisée locale (PUI), sont produites en temps réel et sont donc soumises aux heures d'ouverture de ces structures. D'autre part, lorsqu'elles sont produites par un façonnier, ces poches sont soumises au délai de production et de livraison. Enfin, les prescriptions de NP IND détaillent les teneurs de chaque nutriment présent dans le mélange nutritif, calculées en fonction des besoins spécifiques du nouveau-né à un instant donné. Toutefois, au même titre que les poches « à formules fixes », ces teneurs sont limitées par les données de stabilité, malgré une administration prévue dans les 24 heures suivant la préparation de ces poches.

Ainsi, la standardisation de la NP semble être la meilleure alternative en termes d'organisation de la prise en charge nutritionnelle pour les maternités de niveau III. Leur disponibilité immédiate (stock à la PUI dépendant des DLU) permet de garantir des apports nutritionnels précoces et leur formule fixe limite les erreurs de prescription par nutriment, en comparaison des formules « à la carte ».

En outre, la supplémentation de poches « à la carte » est réalisée dans le cadre d'ajouts d'émulsions lipidiques pour des solutés binaires. Mais il semble que cette pratique soit également employée pour ajouter des nutriments présents en quantité insuffisante (vitamines, électrolytes et oligo-éléments), lorsque la poche est destinée à être administrée dans les 72 heures qui suivent sa fabrication (fermeture des unités de production le weekend). Ainsi, le rapport de l'IGAS limite les conditions de supplémentation aux poches individualisées et notamment aux périodes de fin de semaine (52).

#### **2.4.4. Les apports parentéraux prescrits sont-ils en adéquation avec le protocole de service ?**

Le protocole du service définit les valeurs cibles à atteindre au cours de la phase de transition et détaille les apports optimaux en macronutriments (Tableau 17).

Nos résultats font état d'une insuffisance des apports glucidiques, qui s'améliore au cours des premiers jours de vie (Figure 23). Il est pertinent de tempérer ce résultat au vu du risque élevé d'hyperglycémie chez les nouveau-nés prématurés. Et ce particulièrement chez les nouveau-nés ELBW, dont 32% ont bénéficié d'une insulinothérapie au cours de la phase de transition (Tableau 24).

Nos résultats font également état d'une insuffisance des apports protéiques malgré une réévaluation à la hausse de la teneur en AA des formules actuellement utilisées (Figure 24). Toutefois, nous observons qu'ils sont plus élevés chez les nouveau-nés ELBW dès le premier jour de vie (Figure 22). Ceci se justifie par l'évaluation du rapport bénéfice/risque associé aux différentes voies d'abord, en fonction du PN du nouveau-né (le KTVO présente l'avantage d'être une voie centrale mais il est associé à un risque majoré d'infection). Les 2 poches prescrites à J1 sont exclusivement la poche NAISS et la poche PERIPH qui diffèrent par leur osmolarité et leur teneur en AA (Tableau 23 et Annexe 6). La poche NAISS administrée uniquement par VVC et plus riche en AA, est significativement plus prescrite aux nouveau-nés ELBW pour lesquels l'équipe médicale préconise la pose d'un KTVO. Au contraire, la VVP est posée en première intention chez les nouveau-nés non ELBW, pour qui seule la poche PERIPH peut être administrée. En théorie, l'utilisation de la poche NAISS à J1-J2 améliorerait considérablement le taux de prescriptions respectant les valeurs préconisées en AA. Si de nombreuses prescriptions ont été insuffisantes en matière d'apport protéique au cours des 4 premiers jours de vie, seulement 8 d'entre elles ont bénéficié d'ajouts. En outre, parmi les poches supplémentées, la moitié des ajouts d'AA ont été insuffisamment élevés pour atteindre la valeur minimale préconisée (Tableau 33).

Les apports lipidiques sont particulièrement bien respectés à J1, sans nécessiter d'ajout supplémentaire. Le pourcentage élevé des apports lipidiques au-dessus des valeurs préconisées à J3 et J4 peut s'expliquer par la prescription de la poche TRANS (Figure 25). Celle-ci, destinée aux jours de vie J3-J4-J5, est plus riche en lipides en comparaison aux poches PERIPH et NAISS prescrites à J1-J2 (Annexe 6). Une réévaluation de sa composition peut être nécessaire.

A l'exception des apports glucidiques mieux respectés chez les nouveau-nés ELBW, les 2 groupes de nouveau-nés ne présentent pas de différence significative en termes de respect des apports en macronutriments (Tableau 31).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce constat. Soit nos poches de NP STD ne sont pas assez riches en raison des limites de stabilité des mélanges nutritifs. Les volumes prescrits sont alors volontairement insuffisants du fait des apports hydriques limités chez les nouveau-nés prématurés. Dans ce cas-là, nous aurions dû observer un taux de prescriptions supplémentées en macronutriments beaucoup plus élevé. Soit ces apports sont intentionnellement revus à la baisse par le médecin au vu de la situation clinique du nouveau-né.

Il faut analyser ces derniers résultats avec précaution. En effet, nous nous sommes basés sur des valeurs cibles préconisées théoriques, qui sont détaillées de façon arbitraire (Tableau 17). Les recommandations internationales actuelles, fondées sur des preuves scientifiques, sont plus souples. Elles proposent une borne minimale et une borne maximale pour chaque macronutriment, sans différence selon le PN (Tableau 7). Une évaluation des apports selon ces bornes pourra également être réalisée afin de comparer nos résultats à ceux de Rigo et al. (166). Nous pouvons néanmoins observer une tendance au regard des apports moyens calculés (Figure 22 et Annexe 8). Les bornes minimales sont atteintes dès J1 pour les 3 macronutriments mais les apports lipidiques et protéiques n'atteignent jamais les bornes maximales recommandées. Une évaluation en termes d'apports cumulés comme estimés par d'autres auteurs serait également pertinente (126).

De plus, il faut garder à l'esprit que ces résultats sont dépendants de l'interprétation unique de chaque médecin, qui ajuste les apports nutritionnels à la clinique du nouveau-né. Il est établi que les poches standardisées ne peuvent être adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant. Bien que les formules aient été élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels du plus grand nombre, certains médecins estimeront qu'une supplémentation est justifiée dans le but de se rapprocher des besoins optimaux.

Enfin, notre étude s'appuie uniquement sur les prescriptions médicales. Suite à ce premier constat, une seconde étude ciblant les apports réellement administrés pour chaque nouveau-né serait pertinente.

## 2.5. Conclusion

Des apports nutritionnels inadaptés au cours de la période postnatale du nouveau-né prématuré ont des répercussions sur sa croissance et son développement. De plus, le déficit nutritionnel accumulé au cours de cette période est très difficile à rattraper et a des conséquences néfastes à moyen et long terme. Au premier abord, la population prise en charge dans un service de néonatalogie semble plus homogène que les services de pédiatrie. Pourtant, les besoins nutritionnels des prématurés varient selon leur stade d'immaturation à la naissance et nécessitent une adaptation des apports nutritionnels. Une alimentation entérale exclusive n'étant pas envisageable du fait de leur immaturité digestive, la NP est indispensable. Bien maîtrisée aujourd'hui, elle n'en demeure pas moins une solution complexe.

En complément des nombreuses études mettant en évidence la non-infériorité ou la supériorité des poches de NP STD vis-à-vis des NP IND, notre étude démontre que la standardisation peut être appliquée dans une maternité de niveau III sans nuire à la croissance à court terme des nouveau-nés prématurés. Les poches standardisées dites « prêtes à l'emploi » (sans supplémentation), garantissent une prise en charge rapide et sécurisée d'un grand nombre de nouveau-né dépendant d'une alimentation parentérale exclusive.

L'élaboration des formules de NP STD est complexe car elle doit prendre en compte l'hétérogénéité des besoins selon le PN, les besoins nutritionnels variant selon la période de vie et la teneur interdépendante des 3 macronutriments qui conditionne l'osmolarité du mélange nutritionnel. Si notre gamme présente des teneurs en nutriments supérieures aux poches industrielles, les apports prescrits au cours des premiers jours de vie demeurent en grande partie insuffisants vis-à-vis du protocole de service. Néanmoins, il semble que ces apports respectent mieux les valeurs préconisées par l'ESPGHAN. Une réflexion sur la composition de ces formules et sur les cibles théoriques préconisées doit être entreprise. A ce jour, les formules de NP standardisées produites sur le territoire français et destinées au même type de nouveau-nés ont des compositions très variables d'un hôpital à un autre, comme le rapporte l'enquête menée par l'IGAS. Une réflexion est en cours afin d'homogénéiser les pratiques de nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré au niveau national.

En soutien à la standardisation, les poches « à la carte » et la supplémentation sont incontournables lorsque les poches « à formules fixes » ne peuvent répondre à des besoins nutritionnels spécifiques. Le nombre d'ajouts pour un même nouveau-né, les jours de vie concernés par ces ajouts et la part d'ajouts supplémentaires prescrit sont très hétérogènes d'un

enfant à l'autre. Il paraît impératif de cadrer les modalités de la supplémentation en termes de risque infectieux et d'engager de nouvelles études de stabilité à ce sujet. Nous pouvons d'ores et déjà proposer deux pistes d'amélioration concernant les pratiques actuelles :

- Justifier chaque supplémentation vis-à-vis de la proportion d'apports en macronutriments ajoutés, des recommandations du protocole et de la clinique du nouveau-né,
- Dans les cas particuliers où des poches de NP STD doivent être supplémentées sur plusieurs jours consécutifs et à condition qu'une programmation à l'avance soit réalisable, envisager leur substitution par des poches de NP IND.

Bien que le cadre réglementaire de la supplémentation des poches de NP en néonatalogie soit complexe, il est indispensable de poursuivre la sécurisation des points critiques liés à cette pratique:

- Sensibiliser les prescripteurs à la prescription de NP STD (choix de la poche la plus adaptée parmi la gamme disponible avant d'envisager des ajouts),
- Sensibiliser l'ensemble de l'équipe du service de néonatalogie aux risques associés à la supplémentation (emploi de filtre pour limiter les phénomènes de précipitation, s'assurer de l'absence de particules visibles avant administration et manipulation des poches dans des conditions aseptiques).

## INDEX DES FIGURES

Figure 1: Degrés de prématurité selon les semaines d'aménorrhée .....	8
Figure 2: Classement des naissances prématurées par âge fœtal et par région en 2010 (4).....	9
Figure 3: Processus potentiels associés à la naissance prématurée (10) .....	12
Figure 4: Méthodes de prévention des naissances prématurées et de réduction du nombre de décès de prématurés (40).....	24
Figure 5: Le suivi médical après la sortie du service de néonatalogie.....	25
Figure 6: Les phases de croissance du nouveau-né prématuré.....	48
Figure 7: Volume de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en néonatalogie et réanimation (50) .....	63
Figure 8: Répartition des 3 types de poches prescrites en fonction du niveau de maternité (50) .....	63
Figure 9: Evolution des 3 types de poches prescrites en fonction de l'âge gestationnel dans les établissements avec une maternité de niveau III (50) .....	64
Figure 10: Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique selon le type de poches de nutrition parentérale (50).....	72
Figure 11 : Modalités de supplémentation en réanimation néonatale (50) .....	77
Figure 12 : Comparaison des poches standardisées du service aux poches industrielles selon leur composition en macronutriments .....	98
Figure 13: Schéma théorique de prescription des poches de nutrition parentérale standardisées .....	99
Figure 14: Evolution de la croissance pondérale .....	104
Figure 15: Incidence des retards de croissance intra et extra utérin (n = 97 nouveau-nés) ...	105
Figure 16: Nombre de prescriptions analysées.....	108
Figure 17: Part des différentes poches de nutrition parentérale standardisées prescrites .....	110
Figure 18: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation.....	112
Figure 19: Part des prescriptions concernées par la supplémentation en fonction du nombre d'ajouts réalisés .....	113
Figure 20: Part des prescriptions concernées par la supplémentation en fonction de la nature des ajouts .....	114
Figure 21: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation en macronutriments .....	115
Figure 22: Evolution des apports parentéraux en macronutriments.....	117

Figure 23: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports glucidiques .....	119
Figure 24: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports protéiques .....	120
Figure 25: Respect du protocole de nutrition parentérale du service pour les apports lipidiques .....	121
Figure 26: Pourcentage d'apports associés aux ajouts en macronutriments .....	122

## **INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1: Prématurité et petit poids de naissance selon le statut vital et le nombre d'enfants en France sur la période 1995 – 2010 (8) .....	10
Tableau 2: Résultats de survie et de morbidité de l'étude Epipage 2 (39).....	23
Tableau 3: Complications du nouveau-né prématuré.....	23
Tableau 4: Classement des acides aminés selon les recommandations actuelles (57).....	38
Tableau 5: Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique (73) .....	42
Tableau 6: Apports hydriques parentéraux recommandés durant la première semaine de vie (mL/kg/j) (57).....	49
Tableau 7: Apports parentéraux recommandés en macronutriments, électrolytes et minéraux chez le nouveau-né prématuré (57) .....	50
Tableau 8: Apports parentéraux recommandés en oligo-éléments chez le nouveau-né prématuré (57) .....	51
Tableau 9: Apports parentéraux recommandés en vitamines liposolubles et hydrosolubles chez le nouveau-né (57) .....	52
Tableau 10: Les 3 types de poches de nutrition parentérale.....	58
Tableau 11: Spécialités destinées aux prématurés et commercialisées en France .....	60
Tableau 12: Composition des spécialités destinées aux prématurés et commercialisées en France .....	61
Tableau 13: Prix unitaire par poche de nutrition parentérale (50) .....	65
Tableau 14: Répartition des délais entre commande et réception des poches de nutrition parentérale sous traitées (50).....	69
Tableau 15 : La supplémentation des poches industrielles destinées aux nouveau-nés prématurés .....	75
Tableau 16 : Supplémentation des poches standardisées en électrolytes, vitamines et oligo-éléments (56).....	76
Tableau 17: Apports nutritionnels en macronutriments recommandés par le protocole du service.....	100
Tableau 18: Descriptif des données périnatales de la population .....	102
Tableau 19: Descriptif des données anthropométriques de la population à la naissance.....	103
Tableau 20: Descriptif des données anthropométriques à la naissance selon le poids de naissance.....	103
Tableau 21: Descriptif des données de croissance de la population .....	106

Tableau 22: Descriptif des données de croissance de la population selon le poids de naissance .....	107
Tableau 23: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie parentérale.....	109
Tableau 24: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie parentérale selon le poids de naissance.....	110
Tableau 25: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie entérale.....	111
Tableau 26: Descriptif de la prise en charge nutritionnelle par voie entérale selon le poids de naissance.....	111
Tableau 27: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation selon le poids de naissance.....	112
Tableau 28: Supplémentation par type de poches de nutrition parentérale standardisées .....	113
Tableau 29: Nombre de prescriptions concernées par la supplémentation en macronutriments selon le poids de naissance.....	115
Tableau 30: Nombre d'ajouts en macronutriments selon l'âge postnatal .....	116
Tableau 31: Apports parentéraux en macronutriments et évaluation du respect du protocole de service.....	118
Tableau 32: Nombre d'ajouts réalisés au cours des 4 premiers jours de vie.....	123
Tableau 33: Impact de la supplémentation sur les apports en macronutriments.....	124

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. OMS. Classification Internationale des maladies, révision 1975. Genève; 1977.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Bertran A, Meraldi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 1 janv 2010;88(1):31-8.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. juin 2012;379(9832):2162-72.
5. European Perinatal Health Report: the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010 [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010\\_w\\_disclaimer.pdf](http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf)
6. Blondel B, Zeitlin J. La santé périnatale en France : une position moyenne en Europe, mais quelques différences préoccupantes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2013;42(7):609-12.
7. Blondel B, Kermarrec M. Rapport final de l'enquête nationale périnatale 2010: les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003 [Internet]. 2011 [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: [drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_naissances2010.pdf](http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_naissances2010.pdf)
8. La situation périnatale en France en 2010 - Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale [Internet]. 2011 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/la-situation-perinatale-en-france-en-2010-premiers-resultats-de-l-enquete>
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. janv 2008;371(9606):75-84.
10. PerkinElmer. Naissance prématuré - Prédiction et prévention: défis et opportunités [Internet]. 2009 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures\\_Reports\\_Factsheets\\_Position\\_Papers/Prevention\\_Perkin\\_Elmar/1244-9856\\_Perkin\\_Elmer\\_French.pdf](http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures_Reports_Factsheets_Position_Papers/Prevention_Perkin_Elmar/1244-9856_Perkin_Elmer_French.pdf)
11. Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality: *Obstet Gynecol*. janv 2016;127(1):40-8.
12. HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? – Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. 2005 [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Infos\\_femmes\\_enceintes\\_fiche.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Infos_femmes_enceintes_fiche.pdf)

13. Danan C, Bui C, Delacourt C. Assistance respiratoire du grand prématuré. Nouvelles approches. *Réanimation*. 2003;12(1):71–77.
14. Groupe de travail du Réseau Périnatal Sud. Dysplasie bronchopulmonaire: prévention et prise en charge [Internet]. 2014 [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.reseauperinatmed.fr/download/paca\\_ouest\\_pediatriques/prot-ped%20n%c2%b020%20dysplasie%20broncho-pulmonaire%20V2.pdf](http://www.reseauperinatmed.fr/download/paca_ouest_pediatriques/prot-ped%20n%c2%b020%20dysplasie%20broncho-pulmonaire%20V2.pdf)
15. AFSSAPS. Utilisation de la corticothérapie post-natale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie broncho-pulmonaire : état des lieux et conduite à tenir [Internet]. 2010 [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d6b6ec20e8828105ecc4a01ee50ec4b5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d6b6ec20e8828105ecc4a01ee50ec4b5.pdf)
16. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. févr 2015 [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub6/epdf/standard>
17. Leroy-Malherbe V. La déglutition chez le prématuré peut-elle être problématique ? *Mot Cérébrale Réadapt Neurol Dév*. déc 2014;35(4):103-17.
18. Mouterde O, Vandenplas Y, Ferretti E, Babakissa C. Réflexions sur le reflux gastro-œsophagien du prématuré. *Médecine Enfance*. 2008;28(5):187-9.
19. Ibanez S, Cornaton E, Cordat N, Chapuis C. Lettre d'information du CCLin et des Arlin du Sud-Est: Retour d'expérience à propos de cas groupés d'entérocolite en néonatalogie [Internet]. 2014 [cité 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Newsletter/2014/01/enterocolite.pdf>
20. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1.
21. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub4/epdf/standard>
22. Dahan R, Evain-Brion D. Retard de croissance intra-utérin : mieux naître pour mieux vivre grâce aux progrès de la recherche [Internet]. 2014 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [https://www.premup.org/media/documents/dp\\_22\\_mai\\_def\\_en\\_date\\_du\\_21\\_mai.pdf](https://www.premup.org/media/documents/dp_22_mai_def_en_date_du_21_mai.pdf)
23. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2006;194(4):1042-9.

24. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juin 2012;41(4):e1-15.
25. Claris O, Lapillonne A. Conséquences pédiatriques de l'hypotrophie [Internet]. 2006 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1165](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1165)
26. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* mai 1985;75(5):976-86.
27. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth.* déc 1976;40(4):329-41.
28. Millet V, Simeoni U, Garcia-Meric P, Lacroze V, Leclaire M. Grande prématurité associée à un retard de croissance intra utérin: croissance post-natale comparée. [cité 18 déc 2016]; Disponible sur: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=459](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=459)
29. 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.* avr 2003;10(4):313-9.
30. Barkat A, Kabiri M, Rezki A, Lamdouar Bouazzaoui N. Retard de croissance postnatale du prématuré: étude rétrospective à propos de 80 cas. *J Pédiatrie Puériculture.* févr 2009;22(1):23-8.
31. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age  $\leq 32$  weeks. *Pediatr Int.* févr 2008;50(1):70-5.
32. Lima PAT, de Carvalho M, da Costa ACC, Moreira MEL. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* janv 2014;90(1):22-7.
33. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* mai 2003;111(5 Pt 1):986-90.
34. Marks K-A, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):236-242.
35. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270-273.
36. Gascoin G, Flamant C. [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2013;42(8):911-20.
37. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Claris O, Tessier V, Piquier D, et al. [Audipog perinatal network 2004-2005. Part 2: assessment of medical practices]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2008;36(12):1202-10.

38. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Claris O, Tessier V, Pinquier D, et al. [Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005]. *Gynecol Obstet Fertil.* nov 2008;36(11):1091-100.
39. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2015;169(3):230.
40. Kinney MV, Howson CP, McDougall L, Lawn JE. Rapport des efforts mondiaux portant sur les naissances prématurées [Internet]. [cité 25 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon\\_execsum\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_execsum_fr.pdf?ua=1)
41. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics.* avr 2011;127(4):e883-891.
42. 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.* août 2016;175:93-99.e1.
43. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl.* 8 mars 2008;371(9615):813-20.
44. Larroque B, Delobel M, Arnaud C, Marchand L, Groupe EpiPAGE. [Outcome at 5 and 8 years of children born very preterm]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juin 2008;15(5):589-91.
45. Marret S, Ancel P-Y, Marchand L, Charollais A, Larroque B, Thiriez G, et al. [Special outpatient services at 5 and 8 years in very-preterm children in the EPIPAGE study]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2009;16 Suppl 1:S17-27.
46. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thebaud B, Nuyt A-M. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Can Med Assoc J.* 12 juill 2016;188(10):736-46.
47. Schéma Régional d'Organisation des Soins (SROS): composante du Projet Régional de Santé PACA 2012 / 2016 - volet Périnatalité [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.icarsante-paca.fr/arkotheque/client/icars/documents\\_reference/sros.pdf#page=120](http://www.icarsante-paca.fr/arkotheque/client/icars/documents_reference/sros.pdf#page=120)
48. Elman R, Weiner DO. Intravenous alimentation: with special reference to protein (amino acid) metabolism. *J Am Med Assoc.* 4 mars 1939;112(9):796.
49. Dudrick S, Wilmore D, Vars H. Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum.* 1967;18:356.
50. Vinnars E, Wilmore D. History of parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2003;27(3):225-231.

51. Dauphin A, Cazalaa J-B, Pradeau D, Chaouky H, Saince-Viard D. Les solutés de perfusion : histoire d'une forme pharmaceutique majeure née à l'hôpital. *Rev Hist Pharm.* 2003;91(338):219-38.
52. IGAS. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique [Internet]. 2015 [cité 1 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-168R.pdf>
53. HAS. Référentiel de certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription [Internet]. 2012 [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/referentiel\\_certification\\_lap\\_hospitalier\\_juin12.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/referentiel_certification_lap_hospitalier_juin12.pdf)
54. ASIP Santé. Référentiel fonctionnel d'informatisation - De la prescription à l'administration en service de Néonatalogie et Réanimation pédiatrique [Internet]. 2017 [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: [http://esante.gouv.fr/sites/default/files/asset/document/asip\\_pneonat\\_referentiel\\_v1\\_0\\_0\\_fevrier\\_2017\\_vf\\_0.pdf](http://esante.gouv.fr/sites/default/files/asset/document/asip_pneonat_referentiel_v1_0_0_fevrier_2017_vf_0.pdf)
55. Instruction DGOS/PF2/DGS/PP2 n°2015-85 du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-04/ste\\_20150004\\_0000\\_0056.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-04/ste_20150004_0000_0056.pdf)
56. Bouchoud L. Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique [Internet]. University of Geneva; 2011 [cité 1 oct 2016]. Disponible sur: <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:21987?gathStatIcon=true>
57. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Group PNGW, et al. 1. 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:S1-S4.
58. Chambrier C, Lauerjat M, Boulétreau P. Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2006;20(2):73-8.
59. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, et al. Lipid emulsions – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6 [Internet]. 2009 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3205/000081>
60. Driscoll DF, Bistrain BR, Demmelair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin Nutr.* août 2008;27(4):497-503.
61. OMS. Les oligo-éléments en nutrition humaine [Internet]. 1973 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38683/1/WHO\\_TRS\\_532\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38683/1/WHO_TRS_532_fre.pdf)

62. Hehn M. De la guirlande de flacons au « tout-en-un ». *Monit Hosp.* avr 1997;(95):18-20.
63. Mondet L, Boursier A, Dubaele JM, Marçon F. P314: Mise au point et validation de formules de nutrition parentérale standard à destination des prématurés et des nouveau-nés. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2014;28:S235.
64. Jalabert A, Grand A, Steghens J-P, Barbotte E, Pigue C, Picaud J-C. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2011;100(9):1200-5.
65. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* sept 1998;14(9):697-706.
66. Falciglia HS, Johnson JR, Sullivan J, Hall CF, Miller JD, Riechmann GC, et al. Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* févr 2003;20(2):97-107.
67. Weinberger B, Nisar S, Anwar M, Ostfeld B, Hegyi T. Lipid peroxidation in cord blood and neonatal outcome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 2006;48(5):479-83.
68. Jalabert A, Stéghens J-P, Barbotte É, Martelli N, Pigue C, Florent M, et al. Évaluation des phénomènes de peroxydation lipidique dans les solutés de nutrition parentérale administrés aux enfants prématurés. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2006;20(2):61-7.
69. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2001;90(3):242-9.
70. Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 2001;25(1):14-7.
71. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2000;19(5):339-42.
72. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of Ascorbic Acid Stability in Different Multilayered Parenteral Nutrition Bags: Critical Influence of the Bag Wall Material. *J Parenter Enter Nutr.* mars 2005;29(2):125-30.
73. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme.* janv 2005;19(1):30-55.
74. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 1996;20(1):81-7.

75. Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm.* 1 juin 1994;51(11):1427-8.
76. Hicks W, Hardy G. Phosphate supplementation for hypophosphataemia and parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2001;4(3):227-33.
77. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, Bistrrian BR, Driscoll DF. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juin 2005;62(11):1177-83.
78. Joy J, Silvestri AP, Franke R, Bistrrian BR, Nehne J, Newton DW, et al. Calcium and phosphate compatibility in low-osmolarity parenteral nutrition admixtures intended for peripheral vein administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* févr 2010;34(1):46-54.
79. Ribeiro D de O, Lobo BW, Volpato NM, da Veiga VF, Cabral LM, de Sousa VP. Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability of all-in-one admixtures for neonatal use. *Nutr J.* 26 oct 2009;8:51.
80. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. *J Parenter Enter Nutr.* mai 2009;33(3):255-9.
81. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. ASPEN Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. *J Parenter Enter Nutr.* mars 2014;38(3):334-77.
82. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. ASPEN parenteral nutrition safety consensus recommendations. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(3):296-333.
83. Thureen PJ, Hay WW. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol.* mars 2000;27(1):197-219.
84. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol.* août 2003;27(4):302-10.
85. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, van den Akker CHP, 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.* août 2012;96(2):255-68.
86. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of L-carnitine supplementation. *J Pediatr.* juin 1983;102(6):931-5.
87. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Early Hum Dev.* mars 1980;4(1):23-34.

88. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Impact of l-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 12 janv 2017;
89. te Braake FWJ, van den Akker CHP, Riedijk MA, van Goudoever JB. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med.* févr 2007;12(1):11-8.
90. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(2):280-289.
91. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.* avr 2007;31(2):48-55.
92. Robinson DT, Martin CR. Fatty acid requirements for the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* févr 2017;22(1):8-14.
93. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005;57:95R-98R.
94. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme.* 2007;59:193-204-208.
95. te Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* oct 2005;147(4):457-61.
96. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants [Internet]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 [cité 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1002/14651858.CD003959.pub3/epdf/standard>
97. Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids, and lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 1995;73(1):F8-12.
98. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev.* mars 2012;88 Suppl 1:S25-29.
99. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CHL, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr.* mars 2013;162(3 Suppl):S37-47.
100. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 1997;77(1):F4-11.
101. Thureen PJ, Hay WW. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol SN.* oct 2001;6(5):403-15.

102. Pieltain C, Habibi F, Rigo J. Early nutrition, postnatal growth retardation and outcome of VLBW infants. 2007;14:S11-5.
103. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol.* déc 2006;26(12):749-54.
104. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2012;101(2):e64-70.
105. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2008;93(5):F337-341.
106. Lapillonne A. Nutrition précoce et devenir neurologique du prématuré. *Arch Pédiatrie.* juin 2010;17(6):711-2.
107. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* mai 2009;123(5):1337-43.
108. Morgan C, Herwitker S, Badhawi I, Hart A, Tan M, Mayes K, et al. SCAMP: standardised, concentrated, additional macronutrients, parenteral nutrition in very preterm infants: a phase IV randomised, controlled exploratory study of macronutrient intake, growth and other aspects of neonatal care. *BMC Pediatr.* 2011;11(1):1.
109. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 2008;32(2):140-4.
110. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. *Pediatrics.* déc 2002;110(6):1125-32.
111. Falcão MC, Ramos JL. [Hyperglycemia and glucosuria in preterm infants receiving parenteral glucose: influence of birth weight, gestational age and infusion rate]. *J Pediatr (Rio J).* oct 1998;74(5):389-96.
112. Dreyfus L, Fischer Fumeaux CJ, Remontet L, Essomo Megnier Mbo Owono MC, Laborie S, Maucort-Boulch D, et al. Low phosphatemia in extremely low birth weight neonates: A risk factor for hyperglycemia? *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2016;35(5):1059-65.
113. Staffler A, Klemme M, Mola-Schenzle E, Mittal R, Schulze A, Flemmer AW. Very low birth weight preterm infants are at risk for hypoglycemia once on total enteral nutrition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* sept 2013;26(13):1337-41.
114. Arsenault D, Brenn M, Kim S, Gura K, Compher C, Simpser E, et al. ASPEN Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* janv 2012;36(1):81-95.

115. Morgan C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Hum Dev.* nov 2015;91(11):655-9.
116. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* avr 2013;97(4):816-26.
117. Burattini R, Morettini M. Identification of an integrated mathematical model of standard oral glucose tolerance test for characterization of insulin potentiation in health. *Comput Methods Programs Biomed.* août 2012;107(2):248-61.
118. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* juin 2012;27(3):399-405.
119. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics.* oct 2008;122(4):743-51.
120. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* janv 2014;38(1):70-85.
121. Lee HH, Jung JM, Nam S-H, Lim G, Chung ML. Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 2016;105(7):e313-319.
122. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* oct 2014;20(5):293-6.
123. Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr.* févr 2008;167(2):197-202.
124. H Adamkin D. Total Parenteral Nutrition-associated Cholestasis: Prematurity or Amino Acids? *J Perinatol.* sept 2003;23(6):437-8.
125. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* déc 2007;31(6):487-90.
126. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault M-N, et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr.* août 2006;165(8):512-8.
127. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 avr 1997;54(8):904-12.

128. Hugueny, J. Standardisation de la nutrition parentérale chez le grand prématuré : analyse d'une expérience positive. *Nutr Clin Métabolisme*. nov 2009;23(S1):73-4.
129. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, Shah S. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. *J Paediatr Child Health*. nov 2003;39(8):613-7.
130. Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, et al. Standardized versus Individualized Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Infants: A Comparative Study. *Neonatology*. 2010;98(2):170-8.
131. Rey J-B, Andry M-C. Nutrition parentérale pédiatrique : les poches Pediaven® sont-elles réellement plus chères ? *Nutr Clin Métabolisme*. sept 2008;22(3):108-12.
132. Baudouin A, Diouf E, Tall M-L, Duval S, Provôt S, Picaud J-C, et al. Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. *Ann Pharm Fr*. mars 2015;73(2):150-9.
133. Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm*. oct 1981;38(10):1487-9.
134. Mutchie KD, Smith KA, MacKay MW, Marsh C, Juluson D. Pharmacist monitoring of parenteral nutrition: clinical and cost effectiveness. *Am J Hosp Pharm*. juin 1979;36(6):785-7.
135. McCarthy R, Segurado R, Crealey M, Twomey A. Standardised versus Individualised Parenteral Nutrition. Further Food for Thought. *Ir Med J*. 11 avr 2016;109(4):386.
136. Boukhouna, Saida. Amélioration de l'apport nutritionnel précoce des prématurés de moins de 32 semaines : comparaison de formulations de nutrition parentérale individuelle ou standard. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2005;34(3).
137. Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Gouyon J-B. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology*. juin 2010;98(1):84-90.
138. Doublet J, Vialet R, Nicaise C, Loundou A, Martin C, Michel F. Achieving parenteral nutrition goals in the critically ill newborns: standardized better than individualized formulations? *Minerva Pediatr*. oct 2013;65(5):497-504.
139. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res*. juin 2016;79(6):810-20.
140. Riskin A, Shiff Y, Shamir R. Parenteral nutrition in neonatology--to standardize or individualize? *Isr Med Assoc J IMAJ*. sept 2006;8(9):641-5.

141. Mitchell KA, Jones EA, Meguid MM, Curtas S. Standardized TPN order form reduces staff time and potential for error. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 1990;6(6):457-60.
142. Krogh S. Standardized Parenteral Nutrition in the Very Low Birth Weight Infant: A Systematic Literature Review [Internet]. 2015 [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://thescholarship.ecu.edu/bitstream/handle/10342/5069/Final%20paper%20Scholarship.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
143. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Utilisation des solutés standard pour l'alimentation parentérale du nouveau-né en France—Résultats d'une enquête nationale. *Arch Pédiatrie.* 2009;16(10):1329–1336.
144. Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, Lui K. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations—an Australasian group consensus 2012. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1.
145. Bolisetty S, Pharande P, Nirthanakumaran L, Do TQ-P, Osborn D, Smyth J, et al. Improved nutrient intake following implementation of the consensus standardised parenteral nutrition formulations in preterm neonates—a before-after intervention study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1.
146. Kochevar M, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN Statement on Parenteral Nutrition Standardization. *J Parenter Enter Nutr.* sept 2007;31(5):441-8.
147. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2009;28(4):365-77.
148. Lerebours E, Stetiou M, Armengol-Debeir L. Infection liée à la voie veineuse centrale. Prévention et traitement. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2013;27(4):212-7.
149. Liossis G, Bardin C, Papageorgiou A. Comparison of risks from percutaneous central venous catheters and peripheral lines in infants of extremely low birth weight: a cohort controlled study of infants < 1000 g. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mars 2003;13(3):171-4.
150. Ainsworth S, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004219.pub4>
151. CTINILS. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins: Définition des infections associées aux soins [Internet]. 2007 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_vcourte.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf)
152. Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J. [Epidemiology of nosocomial infections in neonates]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mars 2004;11(3):229-33.

153. SF2H. Antisepsie de la peau saine pour la mise en place de cathéters vasculaires, la réalisation d'actes chirurgicaux et les soins du cordon chez le nouveau-né âgé de moins de 30 jours et le prématuré [Internet]. 2011 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.cclinparisnord.org/Alertes%26Avis/SF2H\\_AntisepsieEnfant2011.pdf](http://www.cclinparisnord.org/Alertes%26Avis/SF2H_AntisepsieEnfant2011.pdf)
154. SF2H, HAS. Recommandations pour la pratique clinique: Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques [Internet]. 2005 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Catheters\\_veineux\\_2005\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Catheters_veineux_2005_rap.pdf)
155. 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.* janv 2010;50(1):85-91.
156. Premji SS. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001819.pub2>
157. Lapillonne A, Campeotto F, Dupont C. Nutrition trophique et maturation du tube digestif de l'enfant prématuré. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2004;33(suppl. au n°1):1S127-1S128.
158. Morgan J, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001970.pub5>
159. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. ASPEN Clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(5):506-523.
160. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants [Internet]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007 [cité 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1002/14651858.CD002971/pdf>
161. Bortolozzo EAFQ, Tiboni EB, Cândido LMB. [Milk from human milk banks for low birthweight newborns: nutritional contents and supplementation]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* sept 2004;16(3):199-205.
162. de Halleux V, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J. [Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2007;14 Suppl 1:S5-10.
163. 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.

164. OMS. Le guide d'utilisation des nouvelles courbes de croissance de l'OMS à l'intention du professionnel de la santé [Internet]. 2010 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865942/pdf/pch15091.pdf>
165. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2011;53(5):536-42.
166. Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2012;54(2):210-7.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Prescription quotidienne nominative

Assistance publique des hôpitaux de Marseille - Médecine néonatale,  
**PRESCRIPTION MEDICALE**

	<b>1230 g</b>
<b>ALIMENTATION</b> DD > 32 SA et 1500 g	
Lait maternel + FORTEMA 2% en 2h/3	<b>4.8 ml/h</b>
<b>TRAITEMENT PER OS</b>	
Uvestérol ADEC 0.3mL x 1/j	
Spéciafoldine 0.4 mg x 1/j	
Vit K 1 mg/semaine le mercredi	
FERROSTRANE en attente	
<b>PERFUSION PARENTERALE</b>	Micro KTEC
Poche <b>NP plus</b>	Vol 95 ml <b>Débit 3.9 ml/h</b>
<b>PERFUSION COMPLEMENTAIRE</b>	
Phocytan 1 ml + G5% 3 ml	<b>0.2 ml/h</b>
<b>SEDATION</b>	7 µg/kg/h
<b>MORPHINE</b> 0,7 mg dans 24 ml G5%	<b>0,3 ml/h</b>
<b>ANTIFONGIQUES (début curatif le 07/07)</b>	
FLUCONAZOLE : 14 mg en IVL toutes les 24h	
ECONAZOLE crème sur le siège et les plis x 2/j	
<b>CAFEINE</b>	
6 mg x 1/j	
<b>NEORECORMON</b>	
300 UI en SC x 3/semaine	
<b>SURVEILLANCE ISOLEMENT CONTACT</b>	
Scope FC, FR, SaO2/h	
TA / 8h	
Dextro si glycosurie >2 ++	
BES, diurèse/6h	
Transit, méco	
EDIN/DAN et soin, comportement	

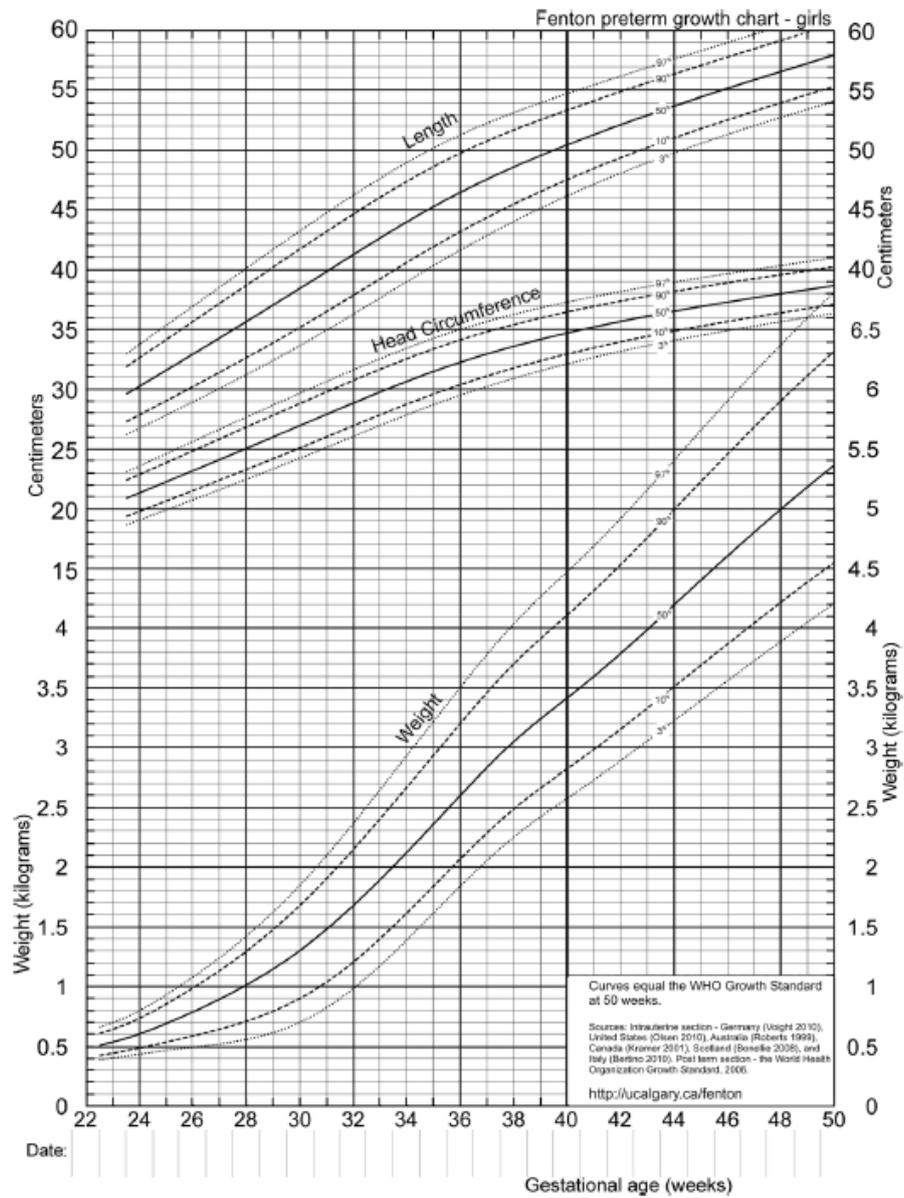
TOTAL	NE	NP	NE+NP
osm			
kcal	60,59	65,82	126,41
volume	<b>93,66</b>	<b>86,34</b>	<b>180,00</b>
P	1,46	2,53	3,99
L	2,81	1,92	4,73
G	7,37	9,61	16,98
Na	1,09	3,37	4,47
K	0,65	1,34	1,99
Ca (mg)	58,82	24,91	83,73
Ph (mg)	31,08	41,17	72,25
Mg (mg)	5,27	2,87	8,15
Chlore	0,00	2,27	2,27





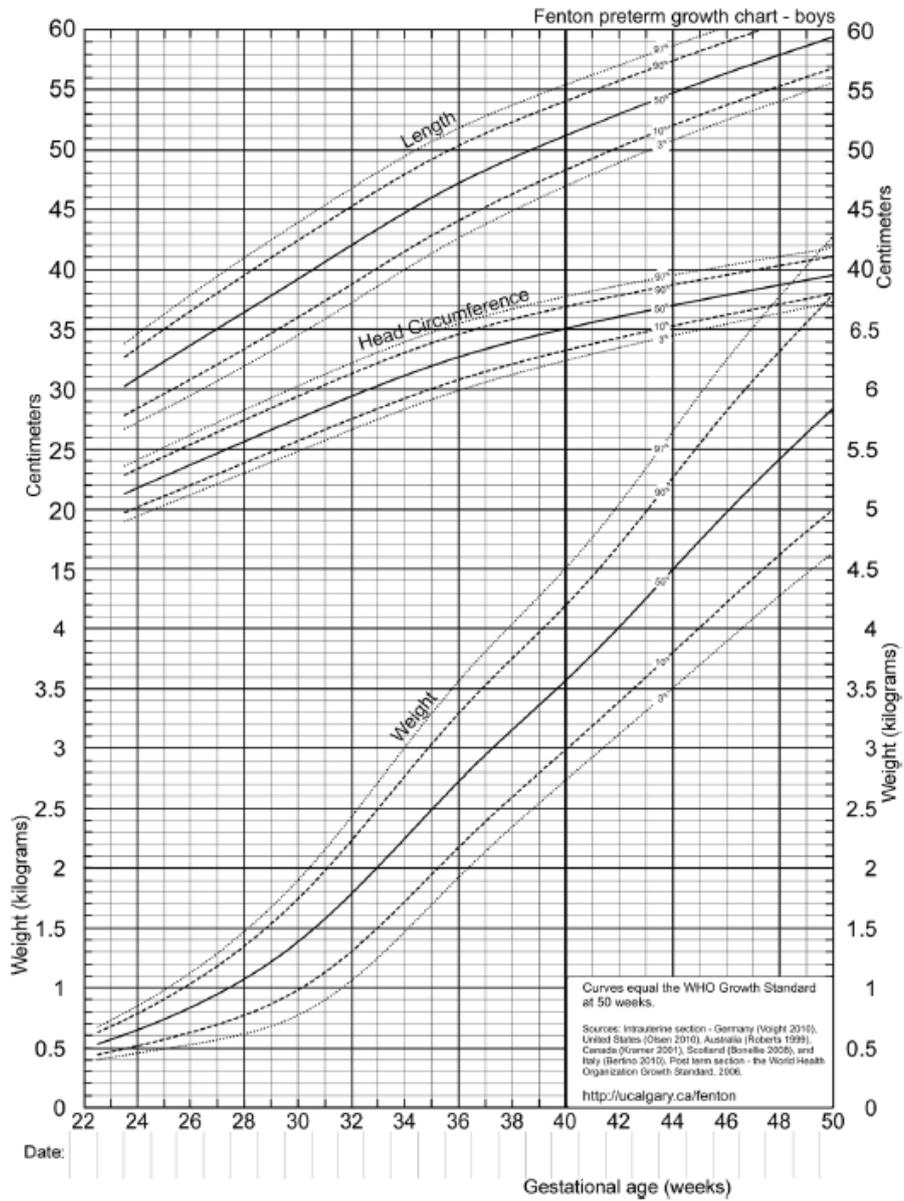
Annexe 4 : Courbes morphométriques de Fenton pour les nouveau-nés prématurés chez les filles

(163)



Annexe 5 : Courbes morphométriques de Fenton pour les nouveau-nés prématurés chez les garçons

(163)



Annexe 6 : Comparaison des poches standardisées du service aux poches industrielles  
selon leur composition en nutriments

pour 100 mL		Poches industrielles					Poches standardisées					
		NP100® PREMATURES	PEDIAVEN® NN1	PEDIAVEN® NN2	PEDIAVEN® NN SANS OE	NUMETAH® G13% E PREMATURES	PERIPH	NAISS	TRANS	NP	NP+	NAT2
Macronutriments	Glucose (g)	15,0	10,0	10,0	15,0	13,3	<b>7,9</b>	<b>7,9</b>	<b>7,9</b>	10,6	11,9	15,0
	Acides aminés (g)	2,0	1,5	1,7	2,0	3,1	<b>2,0</b>	<b>3,3</b>	2,9	2,7	3,3	2,6
	Lipides (g)	-	-	-	-	<b>2,5</b>	1,0	1,2	<b>2,0</b>	2,2	2,5	2,0
	Energie totale (kcal)	68,0	46,0	47,2	68,0	91,0	40,7	42,1	49,6	62,6	70,0	77,9
Micronutriments	Potassium (mmol)	2,0	-	1,7	2,0	2,1	1,0	0,8	1,2	1,7	1,7	1,5
	Sodium (mmol)	2,0	0,5	2,0	2,0	2,2	2,0	2,0	2,6	2,5	3,0	1,7
	Chlorure (mmol)	2,0	0,5	2,6	2,0	3,1	1,6	1,6	1,9	2,2	2,9	2,0
	Calcium (mmol)	0,9	0,9	0,8	0,9	1,3	1,3	1,3	1,1	1,2	0,8	1,1
	Phosphate (mmol)	1,1	-	0,9	1,1	1,3	1,0	1,0	1,3	1,2	1,0	0,8
	Magnésium (mmol)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2

Annexe 7 : Ordonnance type pour la prescription des poches de nutrition parentérale  
standardisées

**Ordonnance pour Poche de Nutrition Parentérale**

<b><u>Renseignements patient :</u></b>		<b>Etiquette patient</b>	
Nom :			
Prénom :	Sexe :	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: auto;"></div>	
Date de naissance :	Age :		
Poids :			
UF : <input type="checkbox"/> Réa (2232) <input type="checkbox"/> SI (2233) <input type="checkbox"/> Hospit (2090)			
Date de prescription : ...../...../.....			
<b><u>Jour de branchement :</u></b> <b><u>Formule Prescrite:</u></b> <input type="checkbox"/> Périph <input type="checkbox"/> NP Plus <input type="checkbox"/> Naissance <input type="checkbox"/> NAT2 <input type="checkbox"/> Transition <input type="checkbox"/> Nourrisson <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> Autre( <i>précisez</i> )	Cadre réservé à la pharmacie      Date de dispensation : ...../...../.....  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> </div>		
<b><u>Jour de branchement :</u></b> <b><u>Formule Prescrite:</u></b> <input type="checkbox"/> Périph <input type="checkbox"/> NP Plus <input type="checkbox"/> Naissance <input type="checkbox"/> NAT2 <input type="checkbox"/> Transition <input type="checkbox"/> Nourrisson <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> Autre( <i>précisez</i> )	Cadre réservé à la pharmacie      Date de dispensation : ...../...../.....  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> </div>		
<b><u>Jour de branchement :</u></b> <b><u>Formule Prescrite:</u></b> <input type="checkbox"/> Périph <input type="checkbox"/> NP Plus <input type="checkbox"/> Naissance <input type="checkbox"/> NAT2 <input type="checkbox"/> Transition <input type="checkbox"/> Nourrisson <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> Autre( <i>précisez</i> )	Cadre réservé à la pharmacie      Date de dispensation : ...../...../.....  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> </div>		
<b><u>Jour de branchement :</u></b> <b><u>Formule Prescrite:</u></b> <input type="checkbox"/> Périph <input type="checkbox"/> NP Plus <input type="checkbox"/> Naissance <input type="checkbox"/> NAT2 <input type="checkbox"/> Transition <input type="checkbox"/> Nourrisson <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> Autre( <i>précisez</i> )	Cadre réservé à la pharmacie      Date de dispensation : ...../...../.....  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px;"></div> </div>		
Nom et Signature du prescripteur:	Nom et Signature de l'interne en pharmacie :		

Annexe 8 : Les apports parentéraux en macronutriments prescrits

Apports	Jour de vie	< 1000 g (n = 28 nouveau-nés)		> 1000 g (n = 69 nouveau-nés)	
			données manquantes n (%)		données manquantes n (%)
<b>Glucidiques (g/kg/j)</b>	J1	5,7 ± 0,9		5,8 ± 0,7	
	J2	6,9 ± 0,9	3 (10,7)	7,3 ± 1,3	16 (23,2)
	J3	8,6 ± 1,3	3 (10,7)	8,5 ± 1,3	2 (2,9)
	J4	9,9 ± 2,2	1 (3,6)	9,7 ± 1,7	3 (4,3)
	J5	11,5 ± 2		10,9 ± 2,5	1 (1,4)
	J6	12,4 ± 2,1		11,2 ± 2,7	4 (5,8)
	J7	12,6 ± 1,9	1 (3,6)	11,2 ± 2,6	6 (8,7)
	J15	10,2 ± 2,9	3 (10,7)	8,6 ± 3	36 (52,2)
<b>Protéiques (g/kg/j)</b>	J1	2,2 ± 0,6		1,7 ± 0,5	
	J2	2,8 ± 0,5	3 (10,7)	2,4 ± 0,7	16 (23,2)
	J3	3,2 ± 0,4	3 (10,7)	2,8 ± 0,7	2 (2,9)
	J4	3,5 ± 0,6	1 (3,6)	3,1 ± 0,6	3 (4,3)
	J5	3,6 ± 0,6		3,2 ± 0,7	1 (1,4)
	J6	3,5 ± 0,5		3 ± 0,8	4 (5,8)
	J7	3,5 ± 0,3	1 (3,6)	3 ± 0,7	6 (8,7)
	J15	2,9 ± 0,7	3 (10,7)	2,3 ± 0,8	36 (52,2)
<b>Lipidiques (g/kg/j)</b>	J1	0,8 ± 0,2		0,8 ± 0,1	
	J2	1,06 ± 0,2	3 (10,7)	1 ± 0,3	16 (23,2)
	J3	1,8 ± 0,5	3 (10,7)	1,6 ± 0,6	2 (2,9)
	J4	2,4 ± 0,5	1 (3,6)	2 ± 0,6	3 (4,3)
	J5	2,6 ± 0,5		2,3 ± 0,7	1 (1,4)
	J6	2,7 ± 0,5		2,3 ± 0,7	4 (5,8)
	J7	2,6 ± 0,5	1 (3,6)	2,3 ± 0,7	6 (8,7)
	J15	2,1 ± 0,6	3 (10,7)	1,7 ± 0,6	36 (52,2)

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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



## RESUME

**Introduction :** Une prise en charge nutritionnelle optimale des grands prématurés est essentielle à leur croissance. C'est au sein de cette population que la nutrition parentérale (NP) est la plus prescrite, du fait de leur immaturité digestive. Pourtant, à ce jour, peu de spécialités leur sont destinées. Dans ce cadre, la maternité de niveau III de l'Hôpital de la Conception utilise des poches de NP standardisées (NP STD), dont la fabrication est sous-traitée à un façonnier depuis 2005. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité de la standardisation de la NP chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA). Nous avons réalisé une évaluation des pratiques cliniques, basées sur les recommandations internationales actuelles. L'efficacité de la prise en charge nutritionnelle a été évaluée au regard de la croissance pondérale.

**Patients et méthode :** 97 nouveau-nés de moins de 32 SA ont été inclus dans cette étude prospective observationnelle et uni centrique. Leurs données anthropométriques et nutritionnelles ont été collectées sur la durée du séjour hospitalier, puis comparées en fonction de leur poids de naissance (PN).

**Résultats :** 29% (n= 28) des nouveau-nés de la cohorte ont des PN inférieurs à 1000 g (Extremely Low Birth Weight, ELBW). On note une meilleure croissance au cours du séjour pour les nouveau-nés ELBW ( $\Delta Z$ -score à la sortie  $-0,23 \pm 0,6$  DS vs  $-0,46 \pm 0,5$  DS ;  $p= 0,04$ ). A la sortie du service, 4 nouveau-nés présentent un retard de croissance extra-utérin (RCEU). 53% des enfants de la cohorte ont bénéficié d'une NP STD d'une durée supérieure à 2 semaines. 70% (n= 1304) des prescriptions de NP STD n'ont pas nécessité d'ajouts en nutriments. Pour les 30% de prescriptions restantes, la supplémentation est majoritairement représentée par les ajouts d'acides aminés et de phosphate, avec respectivement 21% et 69% des poches supplémentées concernées. Les apports parentéraux en macronutriments prescrits dans les 4 premiers jours de vie sont globalement insuffisants vis-à-vis des valeurs préconisées par le protocole du service, lequel est plus strict que les recommandations de l'ESPGHAN. Nous notons que le recours à la supplémentation en macronutriments au cours de cette période est peu fréquent (n= 18 ajouts, soit 4,5% des poches de NP STD prescrites entre J1 et J4).

**Conclusion :** Notre étude démontre que la standardisation peut être appliquée dans une maternité de niveau III sans nuire à la croissance à court terme des nouveau-nés de moins de 32 SA. Néanmoins, l'élaboration de formules de NP STD adaptées à l'ensemble des nouveau-nés pris en charge est complexe en raison de la variabilité de leurs besoins nutritionnels. De plus, elle dépend étroitement des études de stabilité disponibles à ce jour. Dans ce contexte, la supplémentation de NP STD est une alternative à la NP individualisée. La réévaluation du protocole de NP, des formules standardisées et de la sécurisation des pratiques de supplémentation sont au centre des préoccupations.

**Mots-clés :** prématurité, nutrition parentérale, standardisation.