



**HAL**  
open science

# L'hypernatrémie chez le nouveau-né prématuré de moins de 27 semaines d'aménorrhée

Pierre Yves Wachter

► **To cite this version:**

Pierre Yves Wachter. L'hypernatrémie chez le nouveau-né prématuré de moins de 27 semaines d'aménorrhée. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01730855

**HAL Id: dumas-01730855**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01730855>**

Submitted on 13 Mar 2018

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 255

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

L'hypernatrémie chez le nouveau-né prématuré  
de moins de 27 semaines d'aménorrhée

Présentée et soutenue publiquement  
le 17 octobre 2017

Par

***Pierre-Yves WACHTER***

Né le 19 décembre 1988 à Reims (51)

Dirigée par M. Le Professeur Pascal Boileau, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Tim Ulinski, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Laurence Foix L'Hélias, PU-PH

Mme Le Docteur Laetitia Martinerie, MCU-PH

Mme Le Docteur Mathilde Letouzey, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

**REMERCIEMENTS**

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	2
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	3
<b>TABLES DES ABREVIATIONS</b> .....	4
<b>INTRODUCTION :</b> .....	5
<b>Homéostasie hydro-sodée chez l'adulte</b> .....	6
<b>Particularités physiologiques de l'homéostasie hydro-sodée du nouveau-né prématuré</b> .....	9
Régulation rénale de la balance hydro-sodée.....	9
Pertes insensibles chez les prématurés : .....	10
<b>Objectif de l'étude :</b> .....	13
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	14
<b>Population, critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	14
<b>Données recueillies</b> .....	14
Paramètres de grossesse .....	14
Les paramètres de naissance .....	15
Paramètres cliniques étudiés au cours des sept premiers jours de vie .....	16
Paramètres biologiques étudiés .....	16
<b>Morbi-mortalité au cours de l'hospitalisation</b> .....	17
<b>Stratégie d'analyse</b> .....	18
<b>RESULTATS</b> .....	19
<b>Population d'étude</b> .....	19
<b>Caractéristiques obstétricales</b> .....	19
<b>Caractéristiques à la naissance</b> .....	19
<b>Homéostasie hydrosodée pendant la 1<sup>ere</sup> semaine de vie</b> .....	20
Paramètres biologiques .....	20
Facteurs influençant les pertes insensibles.....	20
Apports et pertes hydriques et sodés .....	21
<b>Evolution en hospitalisation</b> .....	21
<b>DISCUSSION</b> .....	24
<b>CONCLUSION</b> .....	29
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	30
<b>TABLEAUX</b> .....	34
<b>FIGURE</b> .....	44
<b>ANNEXES</b> .....	45



## TABLES DES ABREVIATIONS

ADH : Hormone anti-diurétique

DBP = Dysplasie broncho-pulmonaire.

CAP = Canal artériel persistant.

DFG = Débit de filtration glomérulaire

ETF= Echographie transfontanellaire.

ECUN = Entérocolite ulcéronécrosante.

FeNa = Fraction d'excrétion de sodium.

HIV = Hémorragie intra-ventriculaire.

HTA = Hypertension artérielle.

IRM = Imagerie par résonnance magnétique.

LMPV = Leucomalacie péri-ventriculaire.

RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

SA = Semaine d'aménorrhée.

SPM = Semaine d'âge post-menstruel.



## **INTRODUCTION :**

L'extrême prématurité est définie par une naissance survenant entre 22 semaines d'aménorrhée (SA) et 26 SA et 6 jours. Elle concerne 2,1 naissances vivantes sur 1000 en France (1). Cette population d'enfants nés extrêmes prématurés est exposée à une morbi-mortalité importante. En effet, au sein de la cohorte française EPIPAGE 2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels), 69 % des prématurés nés à 24 SA décèdent avant leur retour à domicile, 41 % des enfants nés à 25 SA et 25 % des enfants nés à 26 SA. De plus, la majorité des enfants nés à ces termes précoces vont présenter au moins une morbidité sévère (hémorragie intra-ventriculaire sévère, leucomalacie péri-ventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante, rétinopathie du prématuré ou dysplasie broncho-pulmonaire sévère). Si l'on considère les nouveau-nés nés vivants, c'est ainsi 11 % des enfants nés à 24 SA, 30 % de ceux nés à 25 SA et 48 % de ceux nés à 26 SA qui vont sortir de l'hôpital indemnes de ces morbidités (1). Le terme de 22 SA utilisé dans la définition de l'extrême prématurité est considéré comme le début de la période de viabilité d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (2).

Le maintien d'un équilibre hydro-sodé est l'un des enjeux de la prise en charge des enfants nés extrêmes prématurés. En effet, il a été démontré qu'une surcharge hydrique était associée à une augmentation de l'incidence de certaines morbidités sévères telles que la persistance du canal artériel, l'entérocolite ulcéronécrosante (3) ou la dysplasie broncho-pulmonaire sévère (4). Inversement, des apports hydriques trop faibles sont associés à un risque plus important de perte de poids initiale (3), ayant pour conséquence une déshydratation hypernatrémique. Cette dernière est un facteur de risque décrit d'hémorragie cérébrale chez le nouveau-né à terme et chez le nouveau-né prématuré (5)(6).

Plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée des dysnatrémies (hyponatrémie ou hypernatrémie) parmi les populations d'extrêmes prématurés. L'incidence de ces dysnatrémies varie selon les études entre 10 et 40% (7). Ces variations peuvent être expliquées en partie par des définitions différentes de l'hypernatrémie ou de l'hyponatrémie. Par exemple, Harkavy et al. ont

défini l'hyponatrémie par une valeur de natrémie supérieure ou égale 150 mmol/l (8) alors que Gawloski et al. la définissent par une valeur de natrémie supérieure à 145 mmol/l (9). Le difficile contrôle de l'homéostasie chez les nouveau-nés prématurés est illustré par d'importantes fluctuations de la natrémie. Baraton et al. ont montré que 28 % des nouveau-nés prématurés nés avant 33 SA avaient présenté des variations de natrémie supérieure à 13 mmol/l pendant le premier mois de vie. Cette variation de la natrémie était associée à une augmentation des troubles neurocognitifs (défini par un quotient de développement inférieur à 85 calculé à partir du test de Brunet Lezine) à deux ans d'âge corrigé. Ces fluctuations présentaient une fréquence d'autant plus grande que l'âge gestationnel était faible, soulignant l'importance de l'immaturation métabolique (10).

### **Homéostasie hydro-sodée chez l'adulte**

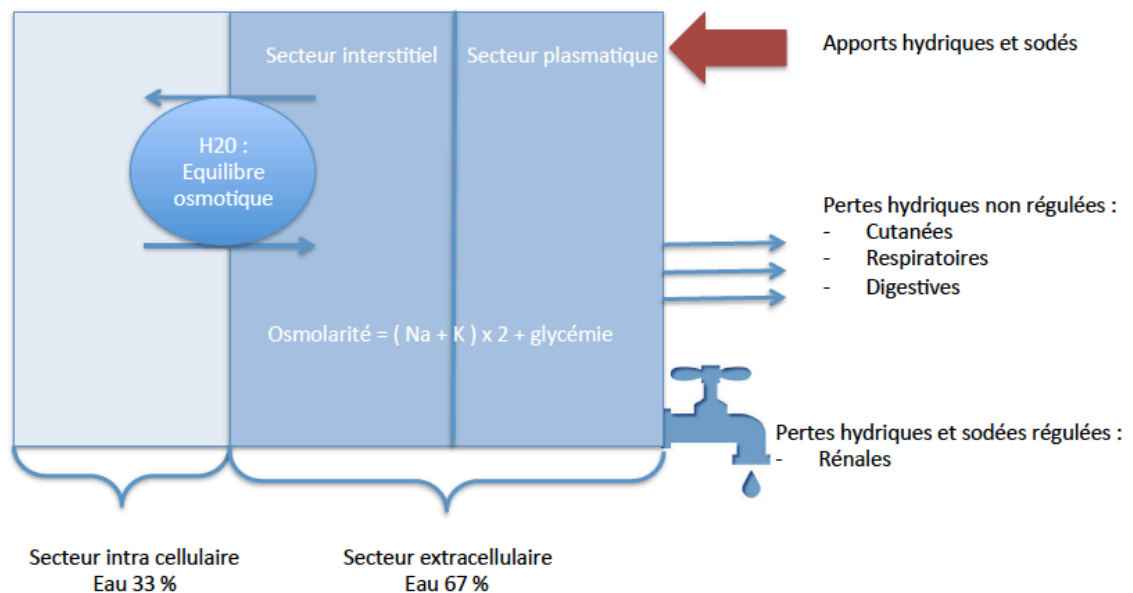
L'eau représente près de 60 % du poids corporel d'un adulte et près de 80% de celui d'un nouveau-né à terme. Elle est répartie entre le secteur intracellulaire et les secteurs extracellulaires, que sont le secteur interstitiel et le secteur plasmatique.

Les mouvements d'eau entre les secteurs s'effectuent librement selon un gradient osmotique. La natrémie est le principal déterminant de l'osmolarité plasmatique. En effet, le sodium ne diffuse pas au travers des membranes cellulaires et il est présent en plus grande quantité dans le secteur extracellulaire. Ainsi, la moindre modification de la natrémie entraîne une modification de l'osmolarité et consécutivement des mouvements d'eau entre les secteurs intracellulaires et extracellulaires. La natrémie est le reflet de l'hydratation intracellulaire. Les situations d'hyponatrémie entraînent un mouvement d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire, aboutissant à une hyperhydratation intracellulaire. Inversement, des situations d'hyponatrémie entraînent un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire et donc une déshydratation intracellulaire. Une hydratation correcte du secteur intracellulaire est indispensable à un fonctionnement cellulaire optimal. En situation physiologique,



l'homéostasie permet de conserver une natrémie stable indépendamment des apports et des pertes hydriques et sodés (cf. schéma ci-dessous).

## Secteur liquidien et flux hydriques chez un extrême prématuré



**L'eau représente 90 % du poids d'un extrême prématuré.**

**La natrémie est le principal déterminant de l'osmolarité du secteur extracellulaire.**

Le contrôle de l'homéostasie du secteur intracellulaire est assuré par le rein via la régulation du secteur extracellulaire. Cet équilibre est notamment contrôlé par le biais du système endocrinien rénine-angiotensine et l'hormone anti-diurétique (ADH).

En situation physiologique, la natrémie est stable, le volume du secteur extracellulaire ne dépend que du capital sodé. Le capital sodé varie selon les apports (alimentaires) et les pertes (rénales pour la majorité mais aussi cutanées, respiratoires et digestives). Seules les pertes rénales sodées font l'objet d'une régulation. La variation des apports sodés induit une variation de la volémie du secteur extracellulaire pour maintenir une natrémie stable.

Ainsi ce n'est pas la natrémie qui est régulée par le rein mais la volémie plasmatique notamment par le biais de multiples barorécepteurs situés dans les oreillettes droite et gauche, dans l'aorte, dans l'artériole efférente rénale ainsi qu'au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire.

Une situation d'hypovolémie active le système rénine-angiotensine, ce qui aboutit à la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone agit au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur cortical où elle provoque une augmentation de l'expression des canaux Na-K-ATPase, favorisant ainsi la réabsorption du sodium et permettant ainsi une adaptation fine de l'excrétion rénale du sodium. En effet, la quasi-totalité du sodium filtré par le glomérule est réabsorbé en amont, au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henlé.

A l'inverse, une situation d'hypervolémie induit une sécrétion de facteur atrial natriurétique par les myocytes cardiaques. Ce facteur atrial natriurétique inhibe l'action du système rénine-angiotensine et donc la réabsorption de sodium.

La balance hydrique se fait à la fois par la modulation des apports, mais aussi par l'adaptation des pertes rénales. Des osmorécepteurs hypothalamiques déclenchent la sensation de soif dès 1% d'augmentation de l'osmolarité plasmatique. Comme le sodium, la quasi totalité de l'eau est réabsorbée par le tube contourné proximal et l'anse de Henlé. L'adaptation des pertes hydriques s'effectue au niveau du canal collecteur cortical. La réabsorption de l'eau s'effectue alors selon un phénomène passif depuis le secteur à l'osmolarité la plus faible (50 mosm/kg pour l'urine primitive du canal collecteur) vers le secteur à l'osmolarité la plus grande (l'interstitium). La régulation de cette réabsorption se fait par l'hormone antidiurétique (ADH). Elle est sécrétée par la post hypophyse en réponse à une stimulation des osmorécepteurs hypothalamiques mais aussi par des barorécepteurs thoraciques et barorécepteurs artériels. L'hormone antidiurétique ainsi sécrétée augmente la perméabilisation du canal collecteur par la synthèse d'aquaporine. La réabsorption de l'eau se trouve alors augmentée (schéma ci-dessous). Le contrôle de l'homéostasie hydrique est ainsi réalisé indépendamment de celle de l'homéostasie sodée.

## Particularités physiologiques de l'homéostasie hydro-sodée du nouveau-né prématuré

### Régulation rénale de la balance hydro-sodée

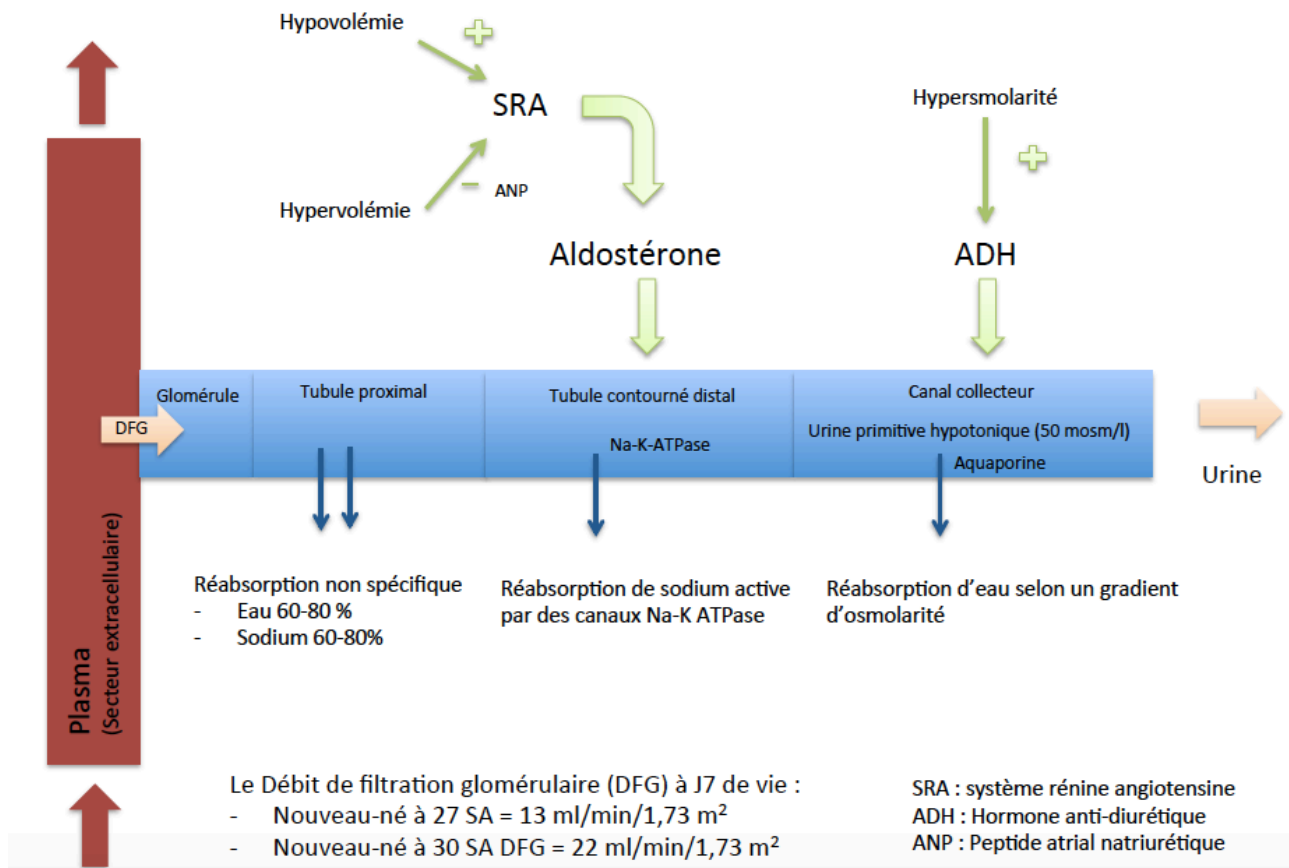
Chez les extrêmes prématurés, l'homéostasie hydro-sodée est d'autant plus importante qu'à 23 SA, l'eau représente 90% du poids corporel, dont près des deux tiers sont situés dans le compartiment extracellulaire. En comparaison, chez le nouveau-né à terme, l'eau représente 75-80 % de la masse corporelle dont 50% dans le secteur extracellulaire (11). L'adaptation à la vie extra-utérine est marquée par une contraction du secteur interstitiel extracellulaire avec une déplétion hydro-sodée isotonique (12). Le maintien de l'homéostasie hydro-sodée est d'autant plus difficile que les systèmes régulateurs sont immatures chez le nouveau-né prématuré.

Au cours de la vie fœtale, les fonctions d'épuration et d'homéostasie sont assurées uniquement par le placenta. L'urine fœtale, produite par le rein, a pour principale fonction la production du liquide amniotique, nécessaire au développement fœtal, notamment pulmonaire (13). Le rein est issu du métanéphros qui est en place dès la 14<sup>ème</sup> SA. Le développement rénal se poursuit avec la néphrogenèse, qui ne s'achèvera qu'à 36 SA. Le rein du nouveau-né prématuré, comme celui du nouveau-né à terme, bien que constitué de néphrons, unité fonctionnelle du rein, n'a pas encore sa pleine capacité fonctionnelle (14). En effet, le rein du nouveau-né possède une faible capacité à s'adapter aux variations des apports et pertes hydro-sodés. Il présente à la fois une faible capacité pour excréter un apport excessif hydrique et sodé, mais aussi une faible capacité de rétention du sodium. Cette faible capacité d'excrétion hydrique et sodée lors d'un apport élevé est expliquée par leur faible débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG du prématuré augmente avec l'âge gestationnel et l'âge post-natal mais reste faible. Vieux et al. ont montré que les nouveau-nés prématurés à 27 SA et 30 SA, au 7<sup>ème</sup> jour de vie avaient un DFG médian respectivement à 13 et 22 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et qui augmentait à 21 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au 28<sup>ème</sup> jour de vie (15). A cela s'ajoute une immaturité tubulaire responsable d'une importante perte de sodium. Cette perte de sodium est multifactorielle. Elle s'explique par un défaut de réabsorption au niveau proximal, par une excrétion tubulaire distale plus importante, par un défaut de sécrétion de l'aldostérone chez les



nouveaux-nés prématurés et par une sensibilité diminuée à l'aldostérone au niveau du tubule distal chez les nouveaux-nés à terme (schéma ci-dessous) (16)(17)(18).

## Schéma simplifié de la régulation rénale du bilan hydrique et sodé



### Pertes insensibles chez les prématurés :

A ce système de régulation immature s'ajoutent des pertes insensibles (cutanées et respiratoires).

Les pertes insensibles désignent l'ensemble des pertes en eau par les revêtements cutanés et muqueux. Les pertes transcutanées sont d'autant plus élevées que le nouveau-né a un âge gestationnel de naissance faible. Ces pertes transcutanées s'expliquent par un plus grand ratio entre la surface cutanée et le poids chez le prématuré que chez l'adulte : la peau représente 13 % du poids du corps chez un nouveau-né prématuré contre seulement 3 % chez un adulte (19). Les pertes transcutanées sont de 20 à 40 ml/kg/j d'eau chez le nouveau-né à terme et peuvent s'élever jusqu'à

100 à 200 ml/kg/j d'eau chez les nouveau-nés prématurés nés avant 26 SA à une humidité ambiante de 50 % (20).

Le développement de la barrière cutanée commence dès l'embryogenèse et se poursuit tout au long de la vie fœtale. La kératinisation de l'épiderme correspond à l'accumulation de kératine dans les cellules épidermiques mortes de la dernière couche de l'épiderme. Cette kératinisation de l'épiderme rend efficace la barrière cutanée. La kératinisation débute dès 18 SA et l'épiderme est complet à 34 SA. Même chez le nouveau-né à terme, des phénomènes de maturation se poursuivent après la naissance. Chez le nouveau-né prématuré, les pertes transcutanées ne sont pas les conséquences d'une transpiration. En effet, avant 36 SA, pendant la première semaine de vie, les glandes eccrines responsables de la sudation ne sont pas fonctionnelles (21). Les pertes insensibles correspondent uniquement à une perte d'eau pure. Le mécanisme des pertes transcutanées est un phénomène physique de diffusion dû à une augmentation de la perméabilité de la barrière cutanée probablement due à une surexpression des aquaporines (22).

Les pertes transcutanées chez les nouveau-nés prématurés sont d'autant plus importantes que l'âge gestationnel (AG), l'âge post-natal, et l'humidité ambiante sont faibles. Dans un environnement avec une humidité de 90 %, les pertes transcutanées ne représentent que 10 % de celles observées avec une humidité ambiante de 50 % (23). D'autres facteurs influencent les pertes insensibles notamment la réalisation d'une photothérapie, qui les augmente d'environ 25% (24). En revanche, il a été démontré que la réalisation d'une corticothérapie anténatale à visée maturative accélérât le développement cutané et diminuait les pertes insensibles chez les nouveau-nés nés avant 34 SA (25).

Les pertes insensibles respiratoires sont plus faibles que les pertes transcutanées. Elles peuvent toutefois s'élever jusqu'à 10 ml/kg/j entre 27 SA et 30 SA. Elles augmentent avec la fréquence respiratoire mais diminuent en revanche avec l'âge postnatal et l'humidification des gaz inspirés (26).

Les pertes insensibles, cutanées et respiratoires, ont un impact d'autant plus important qu'elles ne sont le siège d'aucune régulation, de rétrocontrôle ou d'adaptation. Elles aboutissent à un déficit important d'eau pure qui peut être exacerbé en cas de déficit d'apport ou bien d'excès de perte rénale. Ainsi, la survenue d'une hypernatrémie au sein de cette population peut être la conséquence d'un déficit hydrique majeur chez l'extrême prématuré.

Les pertes hydriques insensibles sont bien connues des néonatalogistes et elles sont prises en considération lors de la prise en charge des extrêmes prématurés. Afin de diminuer ces pertes insensibles, les nouveau-nés grands prématurés sont mis dans un sac en polyéthylène, sous une table radiante et portent un de bonnet dès la salle de naissance. Ces méthodes ont prouvé leur efficacité dans la diminution des pertes insensibles. Par la suite en hospitalisation, le monitoring et l'adaptation de la température cutanée, l'installation dans un incubateur avec un fort taux d'humidité, l'humidification des gaz inspirés, la surveillance ainsi que l'adaptation régulière des apports hydriques et sodés en fonction de la diurèse et du poids sont des pratiques courantes (27)(28)(29)(30)(31).

Toutefois, la faible capacité d'excrétion sodée rénale rend les nouveau-nés prématurés vulnérables à des apports sodés trop élevés. Costarino et al. ont montré que les nouveau-nés prématurés de moins de 28 SA et de poids de naissance inférieur à 1000g qui recevaient des apports entre 3 et 4 mmol/kg/j de sodium dès le premier jour de vie étaient plus susceptibles de développer une hypernatrémie que ceux n'en recevant pas (32). Les apports en sodium ne sont pas à sous estimer dans cette population. En effet, les apports « cachés » de sodium (hors alimentation et non prescrits en tant que tels) comme les purges ou les médicaments en continu peuvent représenter jusqu'à 2,4 mmol/kg/j (33). Au total, le maintien de l'homéostasie hydro-sodée chez les extrêmes prématurés est compromis non seulement par des mécanismes de régulation rénaux immatures mais également par l'importance des pertes hydriques insensibles.



La survenue d'une hypernatrémie est le reflet d'une déshydratation du secteur intracellulaire. Elle est la conséquence d'un échec des mécanismes de l'homéostasie hydro-sodée pour maintenir une balance entre des apports sodés trop importants et un déficit hydrique (pertes élevées ou apports insuffisants). La part respective de chacun de ces mécanismes reste incertaine et est encore peu documentée dans la population des extrêmes prématurés.

### **Objectif de l'étude :**

Notre travail avait pour objectif d'évaluer l'incidence de l'hypernatrémie parmi une population d'extrêmes prématurés nés avant 27 SA. Nous posons l'hypothèse que la survenue d'une hypernatrémie parmi cette population est liée à un déficit hydrique pur dû à l'importance des pertes insensibles. Ainsi, la survenue d'une hypernatrémie devrait être plus fréquente parmi les nouveau-nés présentant une perte de poids importante et les différents facteurs augmentant les pertes insensibles (photothérapie, durée de photothérapie, et absence de corticothérapie) devraient être plus fréquents chez les nouveau-nés présentant une hypernatrémie.

Dans une seconde partie, nous analyserons les morbidités associées à la survenue d'une hypernatrémie.

## **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique.

### **Population, critères d'inclusion et d'exclusion**

Les critères d'inclusion de la population étaient : une naissance entre 24 SA et 26 SA + 6 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2015, une hospitalisation en réanimation néonatale à l'hôpital de Poissy. Les nouveau-nés inborn ainsi que les nouveau-nés nés dans d'autres maternités et transférés dès la naissance à l'hôpital de Poissy ont été inclus

Les critères d'exclusion étaient : un décès avant la 48<sup>ème</sup> heure, une malformation cardiaque ou rénale. La décision entre une prise en charge réanimatoire active ou des soins d'accompagnement pour les nouveau-nés entre 24 SA et 26 SA était discutée au cas par cas avec les parents après une information par l'équipe obstétrico-pédiatrique. L'exclusion des patients décédés avant 48 heures avait pour objectif d'exclure les patients pour lesquels seuls des soins palliatifs avaient été mis en place.

### **Données recueillies**

Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective à partir de la consultation du dossier médical et des feuilles quotidiennes de surveillance infirmière pour chaque patient.

### **Paramètres de grossesse**

Pour chaque grossesse étaient précisé le caractère simple ou multiple ainsi que le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne). La datation du début de la grossesse était établie à partir de la date des dernières règles, confirmée par une échographie obstétricale effectuée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.



La cause de l'accouchement prématuré a été rapportée en distinguant les causes vasculaires, les chorioamniotites, les causes hémorragiques, les ruptures prématurées des membranes avant terme, et les mises en travail spontané isolées.

- Les causes vasculaires regroupaient l'hypertension artérielle gravidique, la pré-éclampsie, le HELLP syndrome (HEmolysis, Liver enzymes, Low Platelets), le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) vasculaire avec des anomalies Doppler, notamment les anomalies du Doppler cérébral fœtal.
- La chorioamniotite était définie par l'association d'une hyperthermie maternelle (température supérieure à 38°C), et au moins 2 signes parmi les suivants : tachycardie maternelle supérieure à 100 battements/minute, tachycardie fœtale supérieure à 180 battements/minute, hyperleucocytose maternelle > 15 000 éléments/mm<sup>3</sup>, liquide amniotique fétide ou purulent, utérus douloureux à la palpation du fond utérin.
- Les causes hémorragiques regroupaient les métrorragies isolées, les hématomes rétro-placentaires et les placentas praevia.
- La rupture prématurée des membranes avant terme était définie par une rupture franche de l'amnios avant la survenue du travail, elle était confirmée par la présence de liquide à l'examen au spéculum, ainsi que, si nécessaire, par un test colorimétrique ou une échographie fœtale identifiant un oligoamnios.
- Le diagnostic de mise en travail spontané à membranes intactes était retenu en présence de contractions utérines, de modification du col et d'absence d'autre cause identifiée.

### Les paramètres de naissance

Pour chaque nouveau-né étaient recueillis le terme de naissance ainsi que les biométries de naissance (poids, taille et périmètre crânien).

La qualité de l'adaptation de la vie extra utérine était évaluée par le score d'APGAR à 5 min de vie.

### Paramètres cliniques étudiés au cours des sept premiers jours de vie

Au cours des sept premiers jours, le poids de chaque patient était rapporté quotidiennement, lorsque l'état clinique de l'enfant permettait une pesée.

Le volume d'eau reçu chaque jour était calculé pour chaque enfant à partir des quantités prescrites et effectivement administrées : apports de nutrition parentérale, administration de médicaments discontinus ou continus, produits sanguins. La nutrition entérale a été comptabilisée dans les apports à partir de 20 ml/kg/j.

Les apports quotidiens en sodium étaient calculés à partir des différentes concentrations en sodium des solutés reçus. (Annexe 1)

La diurèse était systématiquement quantifiée par l'équipe infirmière toutes les 3 heures au cours de la première semaine de vie, et le volume quotidien était rapporté.

Pour chaque enfant, les facteurs influençant les pertes insensibles étaient notés : la réalisation d'une corticothérapie maturative (définie par deux injections intramusculaires de 12 mg de béthaméthasone à 24 heures d'intervalle) était rapportée. La réalisation de photothérapie ou non, sa durée étaient également rapportées. Pour chaque patient, la température des incubateurs était adaptée à la température cutanée avec une cible comprise entre 36,5 et 37,5 °C. L'humidification de l'air des incubateurs était modifiée selon l'âge post-natal, en fonction du protocole du service (Annexe 2).

### Paramètres biologiques étudiés

L'hypernatrémie était définie par une natrémie supérieure ou égale à 150 mmol/l.

Au cours de la première semaine de vie la natrémie maximale et minimale étaient relevées. La fraction d'excrétion urinaire de sodium (FeNa) était calculée à partir des ionogrammes sanguins et urinaires au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie. Lorsque plusieurs ionogrammes sanguin ou urinaire étaient disponibles c'est la moyenne des valeurs qui était utilisée, à l'exception de la créatinémie pour laquelle la valeur maximale était prise en compte. Les ionogrammes sanguins réalisés pendant

les vingt-quatre premières heures de vie ont été exclus car reflétant l'équilibre hydroélectrique materno-foetal.

### **Morbi-mortalité au cours de l'hospitalisation**

Sur le plan respiratoire, nous avons recueilli l'administration ou non de surfactant ainsi que le nombre de doses effectuées durant la première semaine. Le type de support ventilatoire utilisé pour le patient : ventilation non invasive (VNI), ventilation mécanique conventionnelle (VMC) et oscillations haute fréquence (OHF) au cours de la première semaine de vie a également été recueilli. La présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire était définie par la présence d'une oxygénothérapie ou ventilation en pression positive à 36 semaines post menstruel (SPM).

Sur le plan cardiologique, la présence d'un canal artériel persistant (CAP) après 72 heures de vie était évaluée par une échocardiographie trans-thoracique. Il était rapporté la réalisation d'un traitement en vue d'une fermeture d'un CAP le cas échéant et le type de traitement (fermeture médicale par ibuprofène ou paracétamol, ou chirurgicale).

Une infection néonatale bactérienne précoce était définie par une hémoculture positive ou une culture du liquide céphalo-rachidien positive lors de la première semaine de vie. Les hémocultures positives à staphylocoque coagulase négative étaient considérées comme des contaminations de la flore commensale et ont été exclues.

La survenue de complications digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante et/ou perforation digestive) était recueillie.

Sur le plan neurologique, des échographies transfontanellaires (ETF) étaient effectuées en routine pour tous les patients du service. La survenue d'une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) ainsi que le stade le plus défavorable au cours des 15 premiers jours de vie était recueilli. L'apparition de lésions de leucomalacie péri-ventriculaire (LMPV) était évaluée par la réalisation d'une IRM cérébrale ou par une ETF à terme, qui était réalisée systématiquement à l'ensemble des nouveau-nés nés avant 28 SA, selon un protocole de service.

L'état de l'enfant à la sortie du service (vivant ou décédé) était relevé ainsi que la cause du décès le cas échéant.

### **Stratégie d'analyse**

Les analyses statistiques de comparaison entre les différents groupes ont été effectuées pour les variables quantitatives par un test de Mann-Whitney. Pour les variables qualitatives, un test de Fischer ou de Chi-2 a été utilisé. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme seuil de significativité.

## **RESULTATS**

### **Population d'étude**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 Décembre 2015, nous avons identifié 53 patients nés entre 24 SA et 26 SA et 6 jours ayant vécu plus de 48 heures. Sur ces 53 patients identifiés, 18 dossiers n'étaient pas accessibles en raison d'un archivage externe à l'hôpital et leurs caractéristiques disponibles sont décrites dans le Tableau 1. Ils n'ont pas été inclus dans l'analyse car seul le compte rendu d'hospitalisation était disponible pour 9 d'entre eux. Pour ces patients, les données biologiques (dont les natrémies) ainsi que les apports en eau et en sel n'étaient pas disponibles. Aucun patient ne présentait de critère d'exclusion. Notre analyse a donc porté sur 35 patients.

Sur les 35 patients, 13 patients (37% de population) ont présenté une hypernatrémie au cours des sept premiers jours de vie, et 22 patients (63% de la population) n'ont pas présenté d'hypernatrémie dans la première semaine de vie (Figure 1).

### **Caractéristiques obstétricales**

Pour l'ensemble des mères, les données obstétricales étaient disponibles. Elles sont présentées dans le Tableau 2. Aucune différence significative n'était mise en évidence sur la voie d'accouchement : 85 % des naissances avait lieu par césarienne dans le groupe sans hypernatrémie et 82 % dans le groupe avec hypernatrémie ( $p = 0,60$ ). La cause prédominante de l'accouchement prématuré était dans les deux groupes une mise en travail spontanée qui représentait 40 % des naissances dans le groupe sans hypernatrémie et 33 % dans le groupe avec hypernatrémie ( $p=0,50$ ). En revanche, le nombre de grossesses multiples était supérieur dans le groupe hypernatrémie avec près de 47 % de nouveau-nés issus de grossesse multiples contre 10 % dans le groupe sans hypernatrémie ( $p = 0,02$ ).

### **Caractéristiques à la naissance**

Les caractéristiques des nouveau-nés sont présentées dans les Tableaux 3 et 4.

Les deux populations sont similaires pour les termes de naissance, le sexe, le lieu de naissance, les biométries de naissance ainsi que sur la qualité de l'adaptation à la vie extra utérine.

Le terme et le poids moyen de naissance était pour le groupe hypernatrémie  $25,7 \pm 0,7$  SA pour un poids moyen de  $770 \pm 116$  g contre  $25,5 \pm 0,6$  SA pour un poids moyen de  $737 \pm 126$  g dans le groupe sans hypernatrémie ( $p=0,43$  et  $p=0,25$  respectivement). Le sex-ratio étaient comparable avec 50 % de nouveau-nés de sexe masculin dans le groupe sans hypernatrémie et 39 % dans le groupe sans hypernatrémie ( $p=0,51$ ).

### **Homéostasie hydrosodée pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie**

Pour l'ensemble des patients, nous disposions d'au moins un ionogramme sanguin réalisé après la vingt quatrième heure de vie. De même, les apports hydriques et sodés ainsi que la diurèse étaient disponibles pour tous les patients.

#### Paramètres biologiques

Les différentes valeurs de natrémie dans les deux groupes ainsi que les facteurs impliqués dans l'homéostasie hydro-sodée sont rapportés dans le Tableau 5.

La natrémie maximale moyenne dans le groupe hypernatrémie était de  $153,5 \pm 3,6$  mmol/l contre  $143,3 \pm 3,7$  mmol/l dans le groupe sans hypernatrémie ( $p < 0,001$ ). Les natrémies minimales étaient comparables dans les deux groupes avec respectivement  $140,8 \pm 3,8$  mmol/l et  $136,5 \pm 6,3$  mmol/l ( $p=0,06$ ). La créatinémie maximale pendant la première semaine de vie n'était pas significativement différente.

#### Facteurs influençant les pertes insensibles

Les facteurs influençant et représentant les pertes insensibles sont présentés dans le Tableau 6. La survenue d'une hypernatrémie n'était pas associée à une perte de poids maximale moyenne

supérieure pendant les sept premiers jours de vie par rapport au groupe sans hypernatrémie. Elle était de  $8,7 \pm 0,1$  % dans le groupe sans hypernatrémie contre  $7,0 \pm 1,3$  % dans le groupe avec hypernatrémie ( $p=0,35$ ).

Les patients des deux groupes ont reçu dans des proportions similaires une corticothérapie anténatale à visée maturative. Le nombre de nouveau-nés ayant été exposés à la photothérapie ainsi que le nombre de nouveau-nés ayant été exposés à la photothérapie pendant plus de quatre jours était similaire dans les deux groupes.

### Apports et pertes hydriques et sodés

Les apports quotidiens en eau et en sodium ainsi que la diurèse sont présentés dans les Tableaux 7, 8 et 9.

Les apports en eau étaient comparables dans les deux groupes entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>e</sup> jour de vie. En revanche, ils étaient plus faibles après le 5<sup>e</sup> jour de vie dans le groupe hypernatrémie. Cette différence est devenue significative au 7<sup>e</sup> jour de vie avec des apports dans le groupe hypernatrémie à  $155,3 \pm 14,8$  ml/kg/j contre  $172,9 \pm 16,3$  ml/kg/j dans le groupe sans hypernatrémie ( $p=0,005$ ).

Les apports sodés débutaient dès le 1<sup>er</sup> jour de vie avant d'être progressivement augmentés, ils étaient équivalents entre les deux groupes du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour. Les diurèses étaient similaires dans les deux groupes du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour de vie.

Au total, 73 % de la population étudiée a eu un ionogramme urinaire réalisé dans la première semaine de vie. Les fractions d'excrétion du sodium étaient plus basses dans le groupe avec une hypernatrémie : 5,0% contre 8,9 % dans le groupe sans hypernatrémie sans que cette différence ne soit statistiquement significative ( $p=0,08$ ).

### **Evolution en hospitalisation**

L'ensemble des données de l'évolution en hospitalisation jusqu'à la sortie est présenté dans le Tableau 10.

Sur le plan respiratoire, tous les nouveau-nés des 2 groupes ont reçu au moins une dose de surfactant. Deux doses de surfactant ont été nécessaires pour 64 % des patients dans le groupe sans hypernatrémie contre 54 % dans le groupe hypernatrémie ( $p = 0,57$ ). Seule l'utilisation majoritaire au cours de la première semaine de vie de la ventilation assistée contrôlée (VAC) était significativement différente. La VAC représentait le mode de ventilation majoritaire au cours de la première semaine de vie pour 66 % des patients dans le groupe hypernatrémie contre 27 % dans le groupe sans hypernatrémie ( $p=0,03$ ). Toutefois, cette différence n'était pas retrouvée avec les autres modes de ventilation puisque l'utilisation de la VNI et de l'OHF était comparable au sein des deux groupes. Le devenir respiratoire était similaire entre les deux groupes, la totalité des enfants survivants présentait une dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SPM.

Sur le devenir neurologique, le taux d'HIV, et en particulier d'HIV sévère, n'était pas différent entre les deux groupes. L'incidence de la LMPV était comparable entre les deux groupes. Toutefois nous ne disposions d'une imagerie cérébrale à terme (ETF ou IRM) uniquement pour 18 des 22 patients du groupe sans hypernatrémie et 9 des 13 patients du groupe hypernatrémie.

Un canal artériel persistant au troisième jour de vie était diagnostiqué pour 81 % des patients du groupe hypernatrémie et 59 % des patients sans hypernatrémie. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Les différents traitements utilisés (ibuprofène, paracétamol, ligature chirurgicale) étaient similaires entre les deux groupes.

Aucune entérocolite n'a été diagnostiquée dans les deux groupes pendant la période d'hospitalisation. En revanche, deux perforations digestives étaient rapportées dans le groupe sans hypernatrémie.

Cinq patients sur les treize du groupe hypernatrémie soit 39 % étaient décédés contre quatre sur les 22 du groupe sans hypernatrémie soit 18 % avant leur retour à domicile. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Sur les 5 patients décédés dans le groupe hypernatrémie, tous les décès sont survenus dans un contexte de limitation des thérapeutiques actives, en raison de besoins ventilatoires importants pour



quatre d'entre eux, et devant l'apparition de lésion de leucomalacie péri-ventriculaire pour un patient.

Dans le groupe sans hypernatrémie, les trois patients sont décédés après une limitation de thérapeutiques actives, consécutive pour deux d'entre eux à une hémorragie intra ventriculaire majeure et pour le troisième à des besoins ventilatoires importants persistants. Un nouveau-né est décédé à J4 de vie de suite d'un arrêt cardio-respiratoire sans réponse à la réanimation.

## DISCUSSION

Notre étude confirme que l'hypernatrémie est fréquente, elle concernait 37% des nouveau-nés prématurés nés avant 27 SA au cours de la première semaine de vie. Nos résultats suggèrent que l'hypernatrémie chez ces enfants nés extrêmes prématurés pourrait être consécutive à un défaut d'apport hydrique plutôt qu'à une augmentation des pertes. En outre, ce défaut d'apport hydrique pourrait être associé à une diminution de l'excrétion rénale du sodium.

La survenue d'une hypernatrémie n'était pas associée à une augmentation des pertes insensibles. Les pertes insensibles n'étaient ni estimées ni mesurées dans notre étude mais nous disposions d'une mesure de poids quotidienne. Les variations de poids sont le reflet des changements de la balance hydrique puisque l'eau représente près de 90% du poids corporel chez ces extrêmes prématurés (11). La perte de poids maximale au cours de la première semaine ainsi que la proportion de nouveau-nés avec une perte de poids supérieure à 10 % étaient similaires dans les deux groupes. La diurèse était également similaire dans les deux groupes pendant les 7 premiers jours de vie. Ces éléments indiquent que les pertes insensibles n'étaient probablement pas différentes entre les groupes avec ou sans hypernatrémie. De plus, aucun des facteurs associés à une augmentation des pertes insensibles n'était associé dans le groupe hypernatrémie. En effet, l'utilisation de la photothérapie, une durée de photothérapie supérieure à quatre jours, et la réalisation d'une corticothérapie anténatale maturative étaient similaires dans les deux groupes. L'humidification de l'air des incubateurs, le contrôle de la température corporelle entre 36,5°C et 37,5 °C, l'humidification des gaz inspirés qui sont des facteurs contribuant aux pertes insensibles n'ont pas été analysés mais sont des pratiques homogènes dans notre service pour la prise en charge de tous les enfants extrêmes prématurés.

La survenue d'une hypernatrémie était associée à des apports hydriques quotidiens inférieurs dans le groupe hypernatrémie à partir du cinquième jour de vie. Cette différence d'apports hydriques est devenue significative au septième jour de vie et est à mettre en parallèle avec une absence d'adaptation rénale au bilan hydrique. En effet, la diurèse malgré la variation des apports en eau

dans les deux groupes est restée la même dans les groupes hypernatrémie et sans hypernatrémie. Un organisme adulte, pleinement mature et fonctionnel, dans une situation de baisse des apports hydriques avec des apports en sodium importants verrait l'osmolarité du secteur extra cellulaire augmenter, la réabsorption d'eau au niveau du canal collecteur serait majorée augmentant ainsi sa volémie et permettant de maintenir une natrémie physiologique.

Les fractions d'excrétion du sodium étaient élevées dans les deux groupes confirmant la perte de sodium majeure déjà décrite au cours de la première semaine de vie parmi les extrêmes prématurés (32). Elle était supérieure dans la population des nouveau-nés n'ayant pas présenté d'hypernatrémie pour une diurèse équivalente. Cette différence n'était toutefois pas significative. Il nous paraissait important de souligner cet élément car peu de données existent. Dans notre étude les apports en sodium étaient similaires entre les deux groupes. Ainsi, le mécanisme de survenue d'une hypernatrémie ne peut être expliqué par des apports en sodium plus élevés dans le groupe hypernatrémie.

Dans notre population, l'évolution respiratoire pendant la période néonatale n'était pas différente selon la survenue ou non d'une hypernatrémie. Seule l'utilisation majoritaire de la ventilation conventionnelle au cours de la première semaine était statistiquement significative avec une utilisation plus fréquente pour le groupe sans hypernatrémie. Il est difficile de mettre en rapport cette différence avec la survenue ou non d'une hypernatrémie. L'utilisation d'un type de ventilation ou d'un autre pourrait être vu comme un marqueur de gravité chez les patients présentant une hypernatrémie. Mais cette différence n'est ni retrouvée au niveau de la ventilation par OHF (ventilation de recours en cas d'échec de la ventilation conventionnelle), ni au niveau de l'utilisation de la VNI (marqueur d'une sévérité respiratoire moindre).

L'évolution neurologique de notre population était évaluée uniquement en période néonatale avant la sortie de l'hospitalisation. Nous avons pu identifier la survenue d'une HIV pour tous nos patients. Aucune différence n'était retrouvée quant à leur incidence ou à leur sévérité entre les deux groupes. L'incidence de la leucomalacie periventriculaire n'était pas différente entre les deux groupes. Les

données sur l'incidence de la leucomalacie periventriculaire à terme manquaient pour quatre patients dans chaque groupe. Ces huit enfants ont été transférés dans des centres de proximité pour la fin de leur hospitalisation et les données concernant les examens complémentaires n'étaient pas disponibles.

Les principales forces de notre étude sont la disponibilité et la pertinence des paramètres étudiés. Les apports en eau et en sodium reçus étaient calculés à partir des volumes effectivement prescrits et adaptés par l'équipe médicale au cours de la journée et de la nuit. L'ensemble des volumes comprenait non seulement les apports alimentaires (entéraux et parentéraux) mais également les médicaments administrés en continu ou discontinu. La quantification de la diurèse était également disponible pour tous les patients. Enfin, nous disposions pour chaque patient d'au moins un ionogramme sanguin, et pour trois-quarts des patients d'un ionogramme urinaire. Aucune étude récente n'a mesuré l'excrétion urinaire de sodium.

Les principales limites sont le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude ainsi que le nombre important de dossiers manquants en raison d'un archivage externe à l'hôpital (dix huit sur les cinquante trois patients éligibles). Par ailleurs, le volume en eau et sodium des purges réalisées après l'administration de chaque médicament discontinu n'a pas été compté en raison de l'absence de pratique uniforme au sein du service. Les purges étaient réalisées après l'administration de médicaments discontinus avec du NaCl 0,9 %. Elles ne faisaient pas l'objet d'une traçabilité. Cela conduit à une sous estimation des apports hydriques et sodés pour chaque patient. Toutefois cette sous estimation est identique dans les deux groupes étudiés.

La survenue d'une hypernatrémie chez l'enfant et chez le nouveau-né à terme est mise en parallèle avec une perte d'eau pure plus qu'avec des apports sodés excessifs (5) . Pourtant chez le nouveau-né prématuré, aucune étude n'a pas pu mettre en évidence un lien entre l'importance des pertes insensibles et la survenue d'une hypernatrémie. Les données disponibles sur le mécanisme de survenue d'une hypernatrémie dans cette population sont peu nombreuses.

Gawloski et al., dans une étude rétrospective chez soixante-six nouveau-nés prématurés de moins de 27 SA, n'ont retrouvé aucun lien entre les pertes insensibles et la survenue d'une hypernatrémie. Les patients avec une hypernatrémie avaient un âge gestationnel de naissance plus bas que ceux non hypernatrémique : 24,5 SA contre 26,0 SA ( $p=0,013$ ). La réalisation d'une corticothérapie maturative, le temps entre la naissance et le transfert dans un incubateur, le niveau d'humidification des incubateurs, la réalisation d'une photothérapie et sa durée étaient mesurés. Aucune différence significative n'était retrouvée pour l'ensemble de ces facteurs contribuant aux pertes insensibles. Seuls les apports hydriques étaient inférieurs dans le groupe hypernatrémie aux 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jour de vie. Les apports en sodium étaient équivalents entre les deux groupes. Toutefois ni la perte de poids, ni la diurèse ou encore l'excrétion urinaire de sodium n'étaient disponibles dans cette étude (9).

A l'inverse, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les apports sodés et la survenue d'une hypernatrémie. Un seul de ces essais était contrôlé randomisé. Costarino et al. ont comparé un premier groupe qui ne recevait pas d'apports de sodium par l'alimentation parentérale, (uniquement les médicaments et produits sanguins), avec un second qui recevait au moins 3 à 4 mmol/kg/j d'apports parentéraux quotidiens. Des apports « libéraux » en sodium (en moyenne 4,3 mmol/kg/j) étaient associés à la survenue plus fréquente d'hypernatrémie et d'hémorragies intra ventriculaires. A l'inverse, des apports sodés faibles (en moyenne 0,85 mmol/kg/j) étaient associés à la survenue d'une hyponatrémie. Les fractions d'excrétion du sodium étaient élevées et ne variaient pas selon les groupes. Ce qui amène à penser que le mécanisme de survenue d'une hypernatrémie serait des apports sodés supérieurs à 4 mmol/kg/j. Les principales limites de cette étude étaient : le faible effectif (17 patients inclus au total), l'absence de données sur les pertes insensibles et l'absence de données concernant la réalisation d'une corticothérapie maturative anténatale (32). Ce lien entre les apports sodés et la survenue d'une hypernatrémie a été renforcé par deux séries rétrospectives. Barnette et al. dans une série rétrospective de 722 patients présentant un poids de naissance inférieur 1500g ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des HIV lorsque les apports en sodium étaient supérieurs à 4,5 mmol/kg/j pendant les trois premiers

jours. L'incidence des hypernatrémies était augmentée en univarié dans cette étude en cas d'apports importants en sodium, mais cette différence disparaissait après ajustement sur l'âge gestationnel. Par ailleurs, une perte de poids supérieure à 10 %, à 15 % ou à 20 % n'était pas associée à la survenue d'une hypernatrémie ou d'une HIV. Aucune donnée sur l'excrétion en sodium n'était disponible (6). Dans une étude cas-témoins regroupant des nouveau-nés avec un âge gestationnel inférieur à 26 SA, un poids de naissance inférieur à 1000 g et une HIV, Lim et al. ont aussi mis en évidence un lien entre la survenue d'une HIV et la présence d'une hypernatrémie. Aucun mécanisme n'était proposé pour expliquer la survenue d'une hypernatrémie. Elle n'était corrélée ni à la perte de poids ni aux apports hydriques. Les apports sodés, la diurèse et l'excrétion de sodium n'étaient pas non plus disponibles (34). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre la survenue d'une hypernatrémie et la survenue des HIV. Cela peut être du à un manque de puissance. Les HIV sévères sont fréquentes parmi les nouveau-nés prématurés nés avant 27 SA. La mise en évidence d'une éventuelle différence significative nécessiterait un effectif plus grand. Une des principales limites à ce résultat serait que l'HIV peut être considérée comme un marqueur de gravité. Par conséquent les patients les plus instables, nécessitant le plus de traitements, et ayant un risque augmenté d'HIV, sont les plus exposés à des apports hydriques et sodés importants, ce qui pourrait constituer un biais de confusion potentiel.

## CONCLUSION

Notre étude suggère que l'hypernatrémie chez les extrêmes prématurés nés avant 27 SA pourrait être la conséquence d'un défaut d'apport hydrique plutôt que d'une augmentation des pertes insensibles ou rénales. Ce défaut d'apport pourrait être associé à une diminution de l'excrétion de sodium pour une partie de cette population alors que la totalité de ces nouveau-nés reçoivent des apports élevés en sodium. Toutefois nous n'avons pu le démontrer formellement.

La survenue d'une hypernatrémie chez le nouveau-né à terme ou le jeune enfant est secondaire à une déshydratation pure. Cette explication physiopathologique est mise en avant chez le nouveau-né prématuré et extrême prématuré. En effet, ces enfants présentent des pertes insensibles notamment cutanées majeures. Pourtant peu de données soutiennent cette hypothèse. D'une part, les pertes insensibles sont connues des néonatalogistes et font l'objet d'une étroite surveillance avec notamment un ajustement régulier des apports en fonction de l'évolution du poids et de la diurèse. D'autre part, le nouveau-né grand prématuré présente un système de régulation notamment rénal de l'homéostasie hydro-sodée encore immature. Il présente une perte de sodium importante dans la première semaine de vie, cette perte sodée est à mettre en parallèle avec des apports en sodium élevés. Nos données suggèrent que l'excrétion de sodium serait diminuée chez les patients qui ont développés une hypernatrémie.

D'autres études sont nécessaires comme l'attestent le faible nombre d'études et leur faible niveau de preuves ainsi que parfois leurs résultats discordants. Elles devront porter sur un plus large effectif, être idéalement prospectives avec une prise en compte de l'ensemble des paramètres impliqués dans l'homéostasie hydrique et sodée : apports hydriques et sodés, pertes insensibles, diurèse, et excrétion rénale du sodium.



## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, 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.* mars 2015;169(3):230-8.
2. Kinney, M.V., Howson, C.P, McDougall, L., et Lawn, J.E. Sommaire exécutif d'Arrivés trop tôt : rapport des efforts mondiaux portant sur les naissances prématurées. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, Organisation mondiale de la Santé. 2012
3. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD000503.
4. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* déc 2005;147(6):786-90.
5. Laing IA, Wong CM. Hyponatraemia in the first few days: is the incidence rising? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2002;87(3):F158-162.
6. Barnette AR, Myers BJ, Berg CS, Inder TE. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Ann Neurol.* juin 2010;67(6):817-23.
7. Takahashi N, Hoshi J, Nishida H. Water balance, electrolytes and acid-base balance in extremely premature infants. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed.* juin 1994;36(3):250-5.
8. Harkavy KL, Scanlon JW. Hyponatremia in the very low birthweight infant. *Int J Pediatr Nephrol.* juin 1983;4(2):75-8.
9. Gawlowski Z, Aladangady N, Coen PG. Hyponatraemia in preterm infants born at less than 27 weeks gestation. *J Paediatr Child Health.* déc 2006;42(12):771-4.
10. Baraton L, Ancel PY, Flamant C, Orsonneau JL, Darmaun D, Rozé JC. Impact of changes in serum sodium levels on 2-year neurologic outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics.* oct 2009;124(4):e655-661.



11. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2000;83(1):F56-59.
12. Modi N, Bétrémieux P, Midgley J, Hartnoll G. Postnatal weight loss and contraction of the extracellular compartment is triggered by atrial natriuretic peptide. *Early Hum Dev.* sept 2000;59(3):201-8.
13. Beall MH, van den Wijngaard JPHM, van Gemert MJC, Ross MG. Amniotic fluid water dynamics. *Placenta.* sept 2007;28(8-9):816-23.
14. Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, Favre R, Kohler M, Yu O, et al. A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther.* déc 1993;8(6):371-84.
15. Vieux R, Hascoet J-M, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* mai 2010;125(5):e1186-1192.
16. Modi N. Hyponatraemia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 1998;78(2):F81-84.
17. Martinerie L, Pussard E, Yousef N, Cosson C, Lema I, Hussein K, et al. Aldosterone-Signaling Defect Exacerbates Sodium Wasting in Very Preterm Neonates: The Premaldo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2015;100(11):4074-81.
18. Holtbäck U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Semin Neonatol SN.* août 2003;8(4):291-9.
19. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol.* avr 2004;17(2):57-66.
20. Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* sept 1983;72(5):721-8.
21. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical

Implications. *Adv Wound Care*. 1 oct 2015;4(10):587–95.

22. Agren J, Zelenin S, Håkansson M, Eklöf A-C, Aperia A, Nejsum LN, et al. Transepidermal water loss in developing rats: role of aquaporins in the immature skin. *Pediatr Res*. avr 2003;53(4):558–65.
23. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol SN*. nov 2000;5(4):281–7.
24. Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol*. nov 2001;18(7):393–6.
25. Dimitriou G, Kavvadia V, Marcou M, Greenough A. Antenatal steroids and fluid balance in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2005;90(6):F509-513.
26. Riesenfeld T, Hammarlund K, Sedin G. Respiratory water loss in relation to gestational age in infants on their first day after birth. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 1995;84(9):1056–9.
27. Modi N. Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2004;89(2):F108-111.
28. Wada M, Kusuda S, Takahashi N, Nishida H. Fluid and electrolyte balance in extremely preterm infants <24 weeks of gestation in the first week of life. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. juin 2008;50(3):331–6.
29. Sedin G, Agren J. Water and heat--the priority for the newborn infant. *Ups J Med Sci*. 2006;111(1):45–59.
30. Hartnoll G. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. *Semin Neonatol SN*. août 2003;8(4):307–13.
31. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 20 oct 2015;132(16 suppl 1):S204–41.

32. Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr.* janv 1992;120(1):99–106.
33. Noble-Jamieson CM, Kuzmin P, Airede KI. Hidden sources of fluid and sodium intake in ill newborns. *Arch Dis Child.* juill 1986;61(7):695–6.
34. Lim W-H, Lien R, Chiang M-C, Fu R-H, Lin J-J, Chu S-M, et al. Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* mars 2011;31(3):193–8.

## TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients non inclus

Caractéristiques néonatales	Patients non inclus (n= 18)
Terme de naissance (SA) <sup>a,b</sup>	25,6 ± 0,8 (n=18)
Poids de naissance (g) <sup>a,b</sup>	777 ± 130 (n=18)
APGAR <sup>c</sup>	9 (n=9)
	(%)
Sexe masculin	53 (n=18)
Inborn	71 (n=18)
Naissance par césarienne	63 (n=18)
Décès avant retour au domicile	35 (n=18)
Corticothérapie maturative	50 (n=16)
Grossesse multiple	22 (n=18)
Hémorragie intra ventriculaire (HIV)	67 (n=9)
HIV sévère (grade 3 ou 4)	0 (n=9)
Infection néonatale bactérienne précoce	11 (n=9)
Entérocolite ulcéro-nécrosante	22 (n=9)
Canal artériel perméable à J3 de vie	67 (n=9)
Dysplasie broncho-pulmonaire	89 (n=9)
Leucomalacie péri-ventriculaire	0 (n=9)
Photothérapie	100 (n=9)

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type ; <sup>c</sup> : Médiane  
SA : Semaine d'aménorrhée



**Tableau 2 : Caractéristiques obstétricales de la population d'étude selon la présence ou non d'une hypernatrémie**

	Absence d'hypernatrémie (n=22) (%)	Hypernatrémie (n=13) (%)	Total (%)	p-value
Singleton	90	53	77	0,02
Césarienne	85	82	84	0,60
Rupture prématurée des membranes	20	17	19	0,60
Chorioamniotite	15	25	19	0,40
Cause hémorragique	10	0	6	0,38
Cause vasculaire	15	25	19	0,40
Naissance après travail spontané	40	33	37	0,50

Tableau 3 : Distribution des âges gestationnels de la population

	Absence d'hyponatrémie (n=22) (%)	Hyponatrémie (n=13) (%)	Total (%)
24 SA à 24 SA + 6 jours	23	24	23
25 SA à 25 SA + 6 jours	54	39	49
26 SA à 26 SA + 6 jours	23	39	28

Tableau 4 : Caractéristiques néonatales.

	Absence d'hypernatrémie (n=22)	Hypernatrémie (n=13)	Total	p-value
Terme de naissance (SA) <sup>a, b</sup>	25,5 ± 0,6	25,7 ± 0,7	25,6 ± 0,7	0,43
Sexe masculin	50 %	39 %	46 %	0,51
Né à Poissy (Inborn)	72 %	100 % (n=12)	88 %	0,14
Poids de naissance (g)	770 ± 116	737 ± 126	757 ± 119	0,25
Taille de naissance (cm) <sup>a, b</sup>	32,9 ± 2,1	32,5 ± 2,4 (n=11)	32,8 ± 2,1	0,59
Périmètre crânien de naissance (cm) <sup>a, b</sup>	23,2 ± 1,4	23,4 ± 1,6 (n=12)	23,3 ± 1,5	0,79
Apgar à 5 min <sup>c</sup>	7	8	8	0,24

SA : Semaine d'aménorrhée ;

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type ; <sup>c</sup> : Médiane

**Tableau 5 : Natrémie et paramètres biologiques**

	Absence d'hypernatrémie (n=22)	Hypernatrémie (n=13)	Total	p-value
Natrémie maximale (mmol/l) <sup>a, b</sup>	143,3 ± 3,7	153,5 ± 3,6	147,1 ± 6,3	<0,001
Natrémie minimale (mmol/l) <sup>a, b</sup>	136,5 ± 6,3	140,8 ± 3,8	138 ± 6,7	0,06
Créatinémie maximale (µmol/l) <sup>a, b</sup>	83,9 ± 37,4	73,1 ± 46,3	79,6 ± 40,8	0,42
Fe Na J1-J7 (%)	8,9 ± 4,8 (n=14/22)	5,0 ± 2,3 (n=13/13)	7,0 ± 3,6	0,08

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type

Fe Na J1-J7 : Fraction d'excrétion urinaire du sodium entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de vie



**Tableau 6 : facteurs influençant ou représentant les pertes insensibles**

	Absence d'hyponatrémie (n=22) (%)	Hypernatrémie (n=13) (%)	Total (%)	p-value
Corticothérapie anténatale	61	81	69	0,30
Perte de poids maximale	8,7 ± 0,1 (n=21)	7,0 ± 1,3	8,1	0,35
Perte de poids > 10 %	40	23	34	0,24
Photothérapie	88	100	93	0,32
Photothérapie > 4 jours	77	45	63	0,12

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type

Tableau 7 : Apports hydriques au cours des sept premiers jour de vie.

	Absence d'hypernatrémie (n=22) (ml/kg/j)	Hypernatrémie (n=13) (ml/kg/j)	Total (ml/kg/j)	p-value
Apports en eau à J1 <sup>a, b</sup>	94,9 ± 9,6	96,3 ± 15,6	95,4 ± 12	0,90
Apports en eau à J2 <sup>a, b</sup>	118,3 ± 19,5	117,5 ± 16,2	118,0 ± 18	0,90
Apports en eau à J3 <sup>a, b</sup>	138,3 ± 16,8	134,0 ± 11,9	136,7 ± 15,1	0,37
Apports en eau à J4 <sup>a, b</sup>	150,6 ± 13,7	151,8 ± 23,3	151,1 ± 17,8	0,73
Apports en eau à J5 <sup>a, b</sup>	161,0 ± 24,9	151,1 ± 11,6	157,1 ± 20,6	0,07
Apports en eau à J6 <sup>a, b</sup>	167,1 ± 17	155,8 ± 17,8	162,7 ± 17,7	0,08
Apports en eau à J7 <sup>a, b</sup>	172,9 ± 16,3	155,3 ± 14,8	166,0 ± 17,5	0,005

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type

Tableau 8 : Apports sodés au cours des sept premiers jour de vie

	Absence d'hypernatrémie (n=22) (mmol/kg/j)	Hypernatrémie (n=13) (mmol/kg/j)	Total (mmol/kg/j)	p-value
Apports en sodium à J1 <sup>a, b</sup>	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,4	2,4 ± 1,4	0,80
Apports en sodium à J2 <sup>a, b</sup>	4,2 ± 2,0	4 ± 1,7	4,1 ± 1,9	0,96
Apports en sodium à J3 <sup>a, b</sup>	4,9 ± 1,8	4,7 ± 2,1	4,9 ± 1,9	0,40
Apports en sodium à J4 <sup>a, b</sup>	5,2 ± 1,7	5,1 ± 2,3	5,1 ± 1,9	0,66
Apports en sodium à J5 <sup>a, b</sup>	5,4 ± 2,1	5,2 ± 1,6	5,3 ± 1,9	0,84
Apports en sodium à J6 <sup>a, b</sup>	6,5 ± 3,7	5,8 ± 1,6	6,2 ± 3,1	0,93
Apports en sodium à J7 <sup>a, b</sup>	6,2 ± 1,9	5,3 ± 2	5,8 ± 2	0,08

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type

**Tableau 9 : Diurèse au cours des sept premiers jours de vie.**

	Absence d'hyponatrémie (n=22) (ml/kg/h)	Hypernatrémie (n=13) (ml/kg/h)	Total (ml/kg/h)	p-value
Diurèse à J1 <sup>a, b</sup>	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 1,0	0,31
Diurèse à J2 <sup>a, b</sup>	3,8 ± 1,3	3,5 ± 1,4	3,7 ± 1,3	0,45
Diurèse à J3 <sup>a, b</sup>	3,5 ± 1,5	3,7 ± 1,8	3,6 ± 1,6	0,99
Diurèse à J4 <sup>a, b</sup>	3,5 ± 1,4	3,5 ± 0,5	3,5 ± 1,2	0,41
Diurèse à J5 <sup>a, b</sup>	3,7 ± 1,3	3,3 ± 0,8	3,5 ± 1,2	0,33
Diurèse à J6 <sup>a, b</sup>	3,7 ± 1	4,1 ± 24,6	3,8 ± 1,0	0,30
Diurèse à J7 <sup>a, b</sup>	4,3 ± 1,3	3,7 ± 0,6	4,0 ± 1,1	0,45

<sup>a</sup> : Moyenne ; <sup>b</sup> : Ecart-type



**Tableau 10 : Devenir néonatal de la population d'étude selon la présence ou non d'une hypernatrémie**

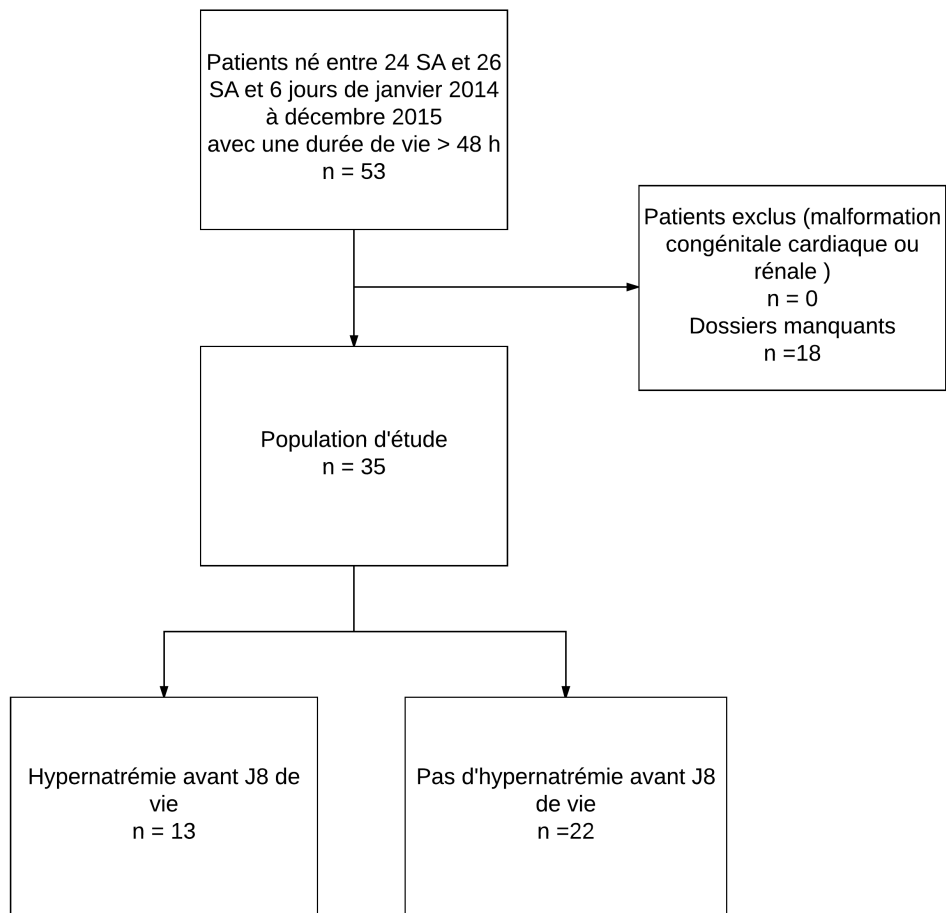
	Absence d'hypernatrémie (n=22) (%)	Hypernatrémie (n=13) (%)	Total (%)	p-value
2 doses de surfactant	64	54	60	0,57
VNI	27	17	24	0,40
VAC	27	66	41	0,03
OHF	46	17	35	0,09
HIV	81	91	85	0,60
HIV sévère (III ou IV)	28	33	30	0,54
LMPV	13 (n=1/18)	14 (n=2/9)	10	0,25
DBP	100	100	100	-
PCA J3	76 (n=16/21)	81 (n=9/11)	78	0,54
CA traité	59	81	66	0,18
Traitement par Ibuprofène	27	45	33	0,30
Traitement par paracétamol	27	27	21	0,43
Traitement chirurgical	14	9	12	0,60
Infection néonatale précoce	0	16	6,3	0,13
ECUN	10 (n=2/21)	0	6	0,42
Décès avant sortie du service	23	39	29	0,32

VNI : Ventilation non invasive ; VAC : Ventilation assistée conventionnelle ; OHF : Ventilation par Oscillation à haute fréquence ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; LPMV : Leucomalacie péri-ventriculaire ; DBP : Dysplasie broncho pulmonaire ; CA : Canal artériel ; PCA J3 : Persistance du canal artériel à J3 de vie ; ECUN : Entérocolite ulcéronécrosante.



## FIGURE

Figure 1 : Diagramme de flux



## ANNEXES

### Annexe 1 : Taux d'humidification des incubateurs selon l'âge post natal chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA.

Jour de vie	J0 - J2	J3 - J5	J6 - J8	J9 - J11	J12 - J14	J15 - J30
Humidification (%)	75	73	71	68	62	58

## Annexe 2 : Concentration en sodium des solutions utilisées

	Concentration en sodium (mmol/ml)
Pediaven NN1	0,0045
Pediaven NN2	0,02
« Spnéo »	0,024
Lait de femme	0,11
Amoxicilline	0,27
Cefotaxime	0,20
Meropénem	0,20
Fluconazole	0,154
Métronidazole	0,145
Culot globulaire rouge	0,13
NaCl 5,85 %	1,0
NaCl 0,9 %	0,154
Bicarbonates 4,2 %	0,5





**Titre :**

L'hypernatrémie chez le nouveau-né prématuré de moins de 27 semaines d'aménorrhée

**Résumé:**

L'hypernatrémie (natrémie > 150 mmol/l) a une incidence estimée entre 10 et 40 % chez les nouveau-nés de moins de 27 semaines d'aménorrhée. Notre hypothèse est que l'hypernatrémie est secondaire à une déshydratation par excès de pertes hydriques lié aux pertes insensibles. Elle devrait être plus fréquente parmi les nouveau-nés présentant une perte de poids élevée et être associée avec les différents facteurs connus augmentant les pertes insensibles : photothérapie, durée de photothérapie, et absence de corticothérapie anténatale.

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique dans le Centre Hospitalier de Poissy, incluant les enfants nés entre 24 SA et 26 SA et 6 jours, ayant vécu plus de 48 heures. Les caractéristiques cliniques et biologiques de notre population (n=35) ont été recueillies au cours des 7 premiers jours de vie. Nous avons comparé deux groupes avec et sans hypernatrémie.

L'hypernatrémie était identifiée chez 37 % (n=13/35) des enfants de notre population. La perte de poids ainsi que les facteurs associés aux pertes insensibles étaient similaires dans les deux groupes. Seuls les apports hydriques au 7<sup>e</sup> jour étaient significativement plus faibles dans le groupe hypernatrémie ( $155,3 \pm 14,8$  ml/kg/j) que celui sans hypernatrémie ( $172,9 \pm 16,3$  ml/kg/j). Les apports sodés et la diurèse étaient similaires dans les deux groupes. Enfin, la fraction d'excrétion urinaire du sodium était diminuée dans le groupe hypernatrémie ( $8,9 \pm 4,8$  vs  $5,0 \pm 2,3$  %,  $p=0,08$ ).

Notre étude suggère que l'hypernatrémie chez les extrêmes prématurés pourrait être la conséquence d'un défaut d'apport hydrique plutôt que d'une augmentation des pertes insensibles ou rénales.

**Mots clés :**

Extrême prématurité ; Natrémie ; hypernatrémie ; déshydratation ; pertes insensibles ; apports sodés ; apports hydriques ; photothérapie

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06



Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>