



HAL
open science

Comparaison des protocoles de nutrition entérale chez les nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA et 1 500 grammes entre les Unités de Néonatalogie de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre

Laszlo Kovacic

► **To cite this version:**

Laszlo Kovacic. Comparaison des protocoles de nutrition entérale chez les nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA et 1 500 grammes entre les Unités de Néonatalogie de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre. *Pédiatrie*. 2017. dumas-02097291

HAL Id: dumas-02097291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02097291>

Submitted on 11 Apr 2019

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.

ANNEE 2017 - N°2017ANTI0278

**Comparaison des protocoles de nutrition entérale chez les
nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA et 1 500
grammes entre les Unités de Néonatalogie de Fort-de-
France et Pointe-à-Pitre.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le Mardi 5 septembre 2017

Par

Laszlo KOVACIC

Devant le jury composé de :

Mr Philippe KADHEL, Professeur, Président du jury

Mr André-Pierre UZEL, Professeur, Juge

Mr Michel CARLES, Professeur, Juge

Mr Narcisse ELENGA, Docteur, Juge

Mme Aude ABRIAL, Docteur, Directrice de thèse

Remerciements :

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Pierre COUPPIE	Dermatologie
Thierry DAVID	Ophtalmologie
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique
André CABIE	Maladies Infectieuses
Philippe CABRE	Neurologie

Vincent MOLINIE	Anatomopathologie
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie
Philippe DABADIE	Anesthésiologie/Réanimation
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale
Annie LANNUZEL	Neurologie
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Guillaume THIERY	Réanimation
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique
Michel DEBANDT	Rhumatologie
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale

Karim FARID	Médecine Nucléaire
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale
Rémi NEVIERE	Physiologie
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale
Professeurs Associés de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale
Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	Médecine Interne
Jocelyn INAMO	Cardiologie
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie
Narcisse ELENGA	Pédiatrie
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BANCEL Paul	ORL/Chirurgie maxillo faciale
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie-Obstétrique
DARCHE Louis	Chirurgie Digestive et Viscérale
DE RIVOYRE Benoit	Ophtalmologie
DEBBAGH Hassan	Chirurgie thoracique
DOURNON Nathalie	Maladies infectieuses
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie
GHASSANI Ali	Gynécologie-Obstétrique
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésie-Réanimation
MARY Julia	Rhumatologie
MOINET Florence	Rhumatologie-médecine interne
MONFORT Astrid	Cardiologie
MOUREAUX Clément	Urologie
NABET Cécile	Parasitologie et Mycologie

PARIS Eric	Réanimation
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie
SEVERYNS Mathieu	Chirurgie orthopédique
CARRERE Philippe	Médecine Générale
PLACIDE Axiane	Médecine Générale
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale
MOUNSAMY Josué	Médecine Générale
Professeurs EMERITES	
CHARLES-NICOLAS Aimé	Psychiatrie Adulte
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie
Serge ARFI	Médecine interne
Bernard CARME	Parasitologie

A Monsieur le Professeur Philippe KADHEL, vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez recevoir ma plus profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A Messieurs les Professeurs André-Pierre UZEL et Michel CARLES et à Monsieur le Docteur Narcisse ELENGA pour l'honneur que vous me faites d'être présents parmi ce jury, et soyez assurés de mon admiration et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Aude ABRIAL, merci pour ce sujet qui m'a beaucoup intéressé, pour ces corrections à répétition, pour ta participation et pour ta patience (et il t'en a fallu...).

A ma famille, merci pour tout, merci de m'avoir supporté depuis ma naissance (et je sais que c'était pas facile !!). **A mes cousins et cousines** que je n'ai pas le temps de voir autant que je le voudrai.

A Aurélie, merci de m'avoir soutenu pendant la préparation de cette thèse, merci pour ton amour et pour tous ces moments drôles et ces voyages avec toi, passés et à venir.

A Clémentine et Jérémie, depuis le temps, je vous dois bien un billet pour me faire pardonner (ça arrive...), et je tiendrai parole promis !

Au groupe du lycée, Noux (et Audrey), Scio (et Marlène), Jehexx (et Sarah), à quand le prochain voyage en Espagne ?!

A Eric et Penda mes colocs, à **Kéké, Beuz, Mathias, Cédric, Karine Steph, Solène (l'équipe du BlackU)**, à **Audrey et Charlotte et à tous les autres** que je n'ai pas oublié (Nord la famille !), pour toutes ces années inoubliables à Marseille, toutes ces soirées et tous ces retours en voiture coincés dans les bouchons.

A toute l'équipe de Saint-Roch, Magali, Coco, Valoche, MP (heureusement que vous étiez là pendant que je dormais) vous m'avez beaucoup appris et je vous en remercie.

A l'équipe de Guadeloupe qui m'a permis de bien découvrir cette belle île : **Lineda, Freddy, Lydia, Didier, Florine, Laurence, Isa et Jessica...** je ne vous ai pas oublié, et je vais me rattraper c'est promis

Au groupe de Montpellier, Kéké et Dédé (ET Joshua), Thierry et Marion, les Vasseurs (Ashuee), Moufazal (vice-champion de pétanque quand même), **Marie, Alexandra, Anaïs, les Crismo, Ottavio, Cyril** (bientôt de retour ?), **Marion...** et aussi aux I(P)DE **Sophie, Lucile (et Philou), Elisa, Charlotte, La frontale...** Ces deux années n'auraient pas été les même sans toutes ces personnes !

Aux ami(e)s rencontrés en Martinique, même si ce fut court : **Vaness, Kathleen (et Widad), Ukaëlle, Juliette...**

Aux services de Néonatalogie et Réanimation Néonatale de Basse-Terre (je vous ai pas oublié !), Pointe-à-Pitre et Fort-de-France, ainsi qu'à toutes leurs équipes, grâce auxquelles j'ai appris et continuerai d'apprendre mon métier. Aux services de pédiatries de Montpellier mais également aux services de Maurice Selbonne et du CHBT.

A tous les médecins, puéricultrices, infirmier(es), AP, AS et ASH que j'ai côtoyé et qui m'ont tant appris, dans la joie et la difficulté, faisant de moi ce que je suis actuellement.

A toutes ces personnes et bien d'autres encore...

Table des matières :

Résumé.....	p 13
Summary.....	p 14
1. INTRODUCTION.....	p 16
1.1 Généralités.....	p 16
1.2 Le système digestif du nouveau-né prématuré.....	p 16
1.3 Principes de nutrition du nouveau-né prématuré.....	p 17
1.3.1 Le lait maternel.....	p 17
1.3.1.1 Propriétés non-nutritives.....	p 17
1.3.1.2 Apports nutritionnels.....	p 18
1.3.1.3 Risques liés au CytoMégaloVirus (CMV)	p 18
1.3.2 Les laits artificiels.....	p 18
1.3.3 La nutrition parentérale.....	p 19
1.4 Objectifs de l'étude.....	p 19
2. MATERIELS ET METHODES.....	p 20
2.1 Détail des protocoles de nutrition entérale.....	p 20
2.2 Méthodologie.....	p 21
3. RESULTATS.....	p 24
3.1 Caractéristique des populations.....	p 24
3.2 Critère de jugement principal.....	p 28
3.3 Critères secondaires.....	p 29
3.3.1 Morbidités et mortalité.....	p 29
3.3.2 Paramètres concernant la nutrition des prématurés.....	p 31
3.3.3 Durée moyenne des thérapeutiques.....	p 33
4. DISCUSSION.....	p 34
4.1 Limites de l'étude.....	p 34
4.2 Interprétation des résultats.....	p 35
4.2.1 Type de nutrition entérale.....	p 36
4.2.2 Augmentation de l'incidence des entéropathies.....	p 36
4.2.3 Environnement.....	p 37
4.2.4 Critères de jugements secondaires.....	p 37
4.3 Conséquences de la stratégie nutritionnelle.....	p 39
4.3.1 Laits de mère ou de donneur, ou laits artificiels.....	p 39

4.3.2 Intérêts de l'allaitement maternel sur la santé des populations pédiatrique et adulte	p 40
4.3.3 Intérêts de l'allaitement maternel sur l'économie de la santé.....	p 40
4.3.4 Intérêt d'enrichir les laits.....	p 41
4.3.5 Enrichissement standard ou individualisé.....	p 41
4.3.6 Stratégies contre le CMV.....	p 42
4.4 Intérêt des résultats sur la prise en charge des prématurés dans les deux centres.....	p 43
4.4.1 Amélioration de la prise en charge pour l'unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre.....	p 43
4.4.2 Amélioration de la prise en charge pour l'unité de Néonatalogie du CHU de Fort-de-France.....	p 44
5. CONCLUSION.....	p 45
ANNEXES.....	p 46
BIBLIOGRAPHIE.....	p 49
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	p 61

ANNEXES :

Liste des tableaux et figure :

Figure 1 : "flow-chart" des inclusions dans les deux unités de Néonatalogie.....	p 25
Tableau 1 : caractéristiques des populations de nouveau-nés dans les deux unités de Néonatalogie.....	p 26
Tableau 2 : caractéristiques des populations maternelles pour les nouveau-nés des deux unités.....	p 27
Tableau 3 : comparaison de l'évolution du poids, de la taille et du périmètre crânien à Fort-de-France et Pointe-à-Pitre, à la naissance et à 36 SA.....	p 29
Tableau 4 : comparaison des taux d'incidence des décès et des différentes pathologies de la prématurité dans les deux unités.....	p 30
Tableau 5 : nombre d'infections nosocomiales dans les deux unités.....	p 31
Tableau 6 : comparaison des principaux paramètres concernant la nutrition des prématurés.....	p 32
Tableau 7 : comparaison des durées moyennes des thérapeutiques : ventilation, cathéters, antibiothérapie.....	p 33

Liste des annexes :

Annexe 1 : recommandations nutritionnelles pour les nouveau-nés prématurés en phase de croissance stable, révisées en 2017 ; ESPGHAN 2017.....	p 46
Annexe 2 : classification de la sévérité de la DBP, d'après Jobe et Bancalari ; Bronchopulmonary Dysplasia 2001.....	p 47
Annexe 3 : classification de Bell de l'entérocolite ulcéro-nécrosante.....	p 47
Annexe 4 : classification de la gravité de la rétinopathie du prématuré, d'après Ann Hellström, 2013.....	p 48
Annexe 5 : classification des hémorragies intra-ventriculaires, d'après Dolfin 1983.....	p 48

ABREVIATIONS :

AUDIPOG : Association des Utilisateurs du Dossier Informatique en Pédiatrie et Gynécologie-Obstétrique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CMV : CytoMégaloVirus

CRIB : Clinical Risk Index for Babies

CRP : C-Reactiv Protein

ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

HTLV : Human T-cell Leukemia Virus

IgA : Immunoglobuline de type A

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMF : Infection Materno-Fœtale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KTEC : Cathéter Epicutanéo-Cave

KTVO : Cathéter Veineux Ombilical

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

PC : périmètre Crânien

RCEU : Retard de Croissance Extra-Utérin

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'aménorrhée

TCM : Triglycéride à Chaine Moyenne

TGF- β 1 et 2 : Tumor Growth Factor de types β 1 et 2

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VNI : Ventilation Non-Invasive

Divers médicaments cités :

EOPROTINE® : supplément pour laits à base de protéines

FORTEMA® : supplément pour laits maternels à base de protéines

PEPTI-JUNIOR® : lait avec protéines de lait de vache hydrolysées

Résumé

Introduction. La nutrition des nouveau-nés prématurés est une thérapeutique essentielle pour assurer une croissance staturo-pondérale optimale et diminuer les pathologies durant l'hospitalisation. L'objectif principal de cette étude était de comparer les paramètres de croissance à 36 semaines d'aménorrhée (SA) des prématurés de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g entre les unités de Néonatalogie des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre, où les protocoles de nutrition entérale sont différents. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence des pathologies de la prématurité et des décès, ainsi que les durées des thérapeutiques.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers des nouveau-nés de chaque unité durant une période comprise entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2015.

Résultats. Les populations maternelles et néonatales étaient comparables à l'inclusion. Le poids, la taille et le périmètre crânien (PC) moyens étaient significativement plus élevés à 36 SA à Fort-de-France (2 163 g vs 1 864 g ($p < 0,001$) ; 43,5 cm vs 41 cm ($p < 0,001$) ; 31,9 cm vs 30 cm ($p < 0,001$)). Le taux d'incidence des entéropathies était plus élevé à Pointe-à-Pitre (32,5 % vs 12,8 % ($p = 0,04$)). Le nombre de décès était plus important à Pointe-à-Pitre, sans différence significative (1 vs 7 ($p = 0,056$)). Il n'y avait pas de différences significatives pour les taux d'incidence des autres pathologies. Les durées moyennes d'utilisation de cathéter et de nutrition parentérale étaient plus importantes dans l'unité de Pointe-à-Pitre (21,4 jours et 25,4 jours vs 9,2 jours et 14,4 jours ($p < 0,001$)).

Discussion. La croissance des prématurés de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g est meilleure dans l'unité de Fort-de-France où le lait utilisé est exclusivement maternel, en

comparaison avec l'unité de Pointe-à-Pitre où le lait est exclusivement artificiel. Or, le lait artificiel pour les prématurés améliore la croissance staturo-pondérale au détriment d'un risque plus élevé d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Les durées de nutrition parentérale sont plus importantes à Pointe-à-Pitre du fait d'une moindre tolérance digestive des prématurés au lait artificiel. Ainsi, dans l'unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre, la croissance staturo-pondérale n'est pas aussi importante qu'escomptée en parti du fait de l'incidence plus élevée des entéropathies. Une modification des protocoles en faveur du lait maternel, au CHU de Pointe-à-Pitre, permettrait d'améliorer la croissance des prématurés et de diminuer l'incidence de la morbi-mortalité.

Summary :

Introduction. Nutrition of preterm infants is essential for optimal growth and to prevent pathologies during hospitalization. The aim of this study was to compare weight, height and head circumference at 36 weeks of gestational age of premature infants born under 33 weeks of gestation and birth weight less than 1,500 g, between Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Fort-de-France Hospital and Pointe-à-Pitre Hospital, where enteral feeding protocols are different. Secondary objectives were to evaluate the incidence of morbidity and mortality, as well as the duration of therapeutics.

Materials and methods. This is a retrospective study of newborn records from both NICUs for a period from July 1st, 2015 to December 31, 2015.

Results. Mother and newborn populations were comparable to inclusion. Means of weight, height and head circumference were significantly higher at 36 weeks in Fort-de-France (2,163 g vs 1,864 g ($p < 0.001$), 43.5 cm vs 41 cm ($p < 0.001$); 31.9 cm vs 30 cm

($p < 0.001$)). Incidence of enteropathy was higher in Pointe-à-Pitre (32.5% vs 12.8% ($p = 0.04$)). Mortality was higher in Pointe-à-Pitre, without significant difference (1 vs 7 ($p = 0.056$)). No group differences were found for incidence of other pathologies. Catheter and parenteral nutrition durations were higher in Pointe-à-Pitre (21.4 days and 25.4 days vs 9.2 days and 14.4 days ($p < 0.001$)).

Discussion. Growth of premature infants under 32 weeks and 6 days and less than 1,500 g is better in Fort-de-France NICU where human milk is exclusively used, in comparison with Pointe-à-Pitre NICU where formula fed is exclusively used. However, formula fed for preterms improves growth rate but with higher risk of necrotizing enterocolitis. Duration of parenteral nutrition is longer in Pointe-à-Pitre due to a lower digestive tolerance of premature newborns. Thus, in the neonatology unit of Pointe-à-Pitre, the growth rate is not as important as expected due to the higher incidence of enteropathies. A modification of enteral feeding protocol at Pointe-à-Pitre NICU would improve growth of preterms and reduce the incidence of morbidity and mortality.

1 INTRODUCTION :

1.1 Généralités :

En 2010, la prématurité avant 37 SA concernait, en France, 7,4 % des naissances, soit environ 60 000 nouveau-nés, dont 12 000 naissaient prématurément avant 32 SA ¹. Dans les Antilles françaises, le taux de prématurité, proche de 10 %, est supérieur à celui de la France Métropolitaine, en partie du fait de l'incidence importante de l'hypertension artérielle gravidique ² et de l'exposition au Chlordécone durant la grossesse ³. En 2015, il y eut 3 972 naissances en Martinique et 4 714 naissances en Guadeloupe. La même année, au CHU de Fort-de-France, 109 nouveau-nés naissaient avant 33 SA ⁴ tandis qu'au CHU de Pointe-à-Pitre, 289 nouveau-nés étaient nés prématurément, dont 163 avant 33 SA ⁵.

1.2 Le système digestif du nouveau-né prématuré :

La maturation du système digestif se fait progressivement au cours de la vie fœtale. Les nouveau-nés prématurés acquièrent le mécanisme de succion-déglutition à partir de 34 SA. Le péristaltisme œsophagien est moins efficace et la vidange gastrique est ralentie en comparaison des nouveau-nés à terme. La motricité intestinale est également immature, rallongeant ainsi la durée de transit du prématuré ⁶.

Certaines enzymes digestives ont une activité altérée du fait de la prématurité ⁷. Les sécrétions acides dans l'estomac, permettant une digestion efficace, sont moins importantes ⁸.

Le microbiote digestif, composé essentiellement de bactéries anaérobies, a un rôle trophique pour la muqueuse digestive du prématuré ⁹ ; sa diversité est un élément

important de l'homéostasie bactérienne digestive ¹⁰.

1.3 Principes de nutrition du nouveau-né prématuré :

L'enjeu principal de la nutrition en Néonatalogie est d'assurer une croissance staturo-pondérale optimale du nouveau-né prématuré, et ainsi de réduire les risques de complications et de décès durant l'hospitalisation ¹¹. A moyen terme, une nutrition optimale pour les prématurés, durant l'hospitalisation, améliore leur développement cognitif tout en réduisant l'incidence de nombreuses morbidités ¹². Dans la prise en charge des grands prématurés avec faible poids de naissance, du fait de l'immaturité digestive, la nutrition est entérale et parentérale.

1.3.1 Le lait maternel :

Le lait de mère reste le meilleur lait pour le nouveau-né, fruit de plusieurs milliers d'années d'évolution humaine. Sa composition évolue selon l'âge et le terme du nouveau-né, mais également selon les caractéristiques de la mère et l'environnement ¹³.

1.3.1.1 Propriétés non-nutritives :

Le lait maternel maintient l'intégrité de la muqueuse intestinale en stimulant la migration des cellules digestives *via* des protéines et facteurs de croissance ¹⁴. Il présente également des propriétés anti-infectieuses et immuno-modulatrice, du fait des protéines (lactoferrine), cytokines (TGF- β 1 et 2) et anticorps (principalement IgA) qu'il contient ¹⁵.

1.3.1.2 Apports nutritionnels :

Les lipides contenus dans le lait de mère procurent 40 à 55 % de l'apport énergétique total ; ils sont constitués dans leur très grande majorité par des triglycérides¹⁶. Il existe environ 400 protéines différentes dans le lait maternel¹⁷ mais leur quantité est toutefois en-deçà des apports nutritionnels recommandés pour les prématurés¹⁸. Les glucides, que l'on retrouve essentiellement sous forme de lactose, fournissent un apport calorique essentiel pour la croissance du nouveau-né¹⁹. Enfin, même si certains micronutriments sont présents en quantités adéquates²⁰, la concentration en ions est souvent insuffisante²¹ (détail des apports nutritionnels recommandés en annexe 1).

Ainsi, pour pallier à la faible quantité de protéines et d'ions, l'enrichissement du lait maternel est recommandé pour les prématurés²².

1.3.1.3 Risques liés au CytoMégalo-Virus (CMV) :

L'infection post-natale au CMV chez les nouveau-nés est quasi-exclusivement le fait de la transmission maternelle *via* l'allaitement. Chez les nouveau-nés à terme, l'infection néonatale par le CMV est peu symptomatique à l'inverse du prématuré où les conséquences sont plus graves²³.

1.3.2 Les laits artificiels :

Les laits artificiels adaptés aux prématurés proviennent du lait de vache et incluent des laits de type « prématuré » (ou « laits prés ») dont l'apport calorique est enrichi²⁴ et des laits avec hydrolysat de protéine de lait de vache, mieux toléré par le système digestif immature²⁵.

1.3.3 La nutrition parentérale :

La nutrition parentérale est débutée dès la naissance et poursuivie jusqu'à obtention d'une nutrition entérale en quantité suffisante chez le prématuré.

1.4 Objectifs de l'étude :

Les protocoles de nutrition entérale sont différents dans les unités de Néonatalogie entre les CHU de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre, sans savoir si ces prises en charge distinctes retentissent différemment sur le pronostic des prématurés. Ainsi, l'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact de ces deux protocoles de nutrition entérale sur la morbi-mortalité des nouveau-nés de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g entre les services de Néonatalogie des deux CHU.

Le critère de jugement principal est la différence moyenne de poids, de taille et de périmètre crânien pour les nouveau-nés à l'âge de 36 SA entre les deux unités.

Les critères de jugement secondaires sont les différences moyennes, à l'âge de 36 SA :

- des taux de mortalité
- des taux d'incidence des dysplasies broncho-pulmonaire, des entérocolites ulcéro-nécrosante, des entéropathies, des rétinopathies, des lésions cérébrales
- de durées cumulées d'utilisation des cathéters veineux centraux (ombilicaux (KTVO) et épicutanéocaves (KTEC)), de nutrition parentérale, d'obtention d'une nutrition entérale exclusive, d'utilisation des antibiotiques, de ventilation mécanique et de ventilation non-invasive (VNI)
- du nombre d'infections nosocomiales.

2. MATERIELS ET METHODES :

2.1 Détail des protocoles de nutrition entérale :

Unité de Néonatalogie du CHU Fort-de-France :

Avant le terme de 32 SA : le lait administré était du lait maternel pour tous les nouveau-nés prématurés, enrichis au FORTEMA® ou à l'EOPROTINE® (jusqu'à 4 %) et supplémenté avec du Chlorure de Sodium à partir de 100 mL/kg/jour de volume d'alimentation entérale. Le lait maternel provenait de la mère du nouveau-né après congélation durant 72h, ou du lactarium de Marmande (lait de donneur lyophilisé).

Après le terme de 32 SA : le lait administré était du lait de la mère du nouveau-né ou du lait artificiel en cas d'impossibilité.

Unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre :

Avant le terme de 32 SA et un poids de 1 500 g : le lait administré était du lait maternel si le statut sérologique maternel était déterminé et négatif pour le CMV ; dans le cas contraire, le nouveau-né prématuré recevait du lait pré. En cas d'entéropathie, le lait pré était remplacé par du lait hydrolysé en protéine de lait de vache (PEPTIJUNIOR®).

Au-delà du terme de 32 SA et du poids de 1 500 g : le lait administré était du lait maternel, quel que soit le statut sérologique maternel pour le CMV. Si le lait maternel était indisponible ou contre-indiqué, le nouveau-né recevait du lait pré ou hydrolysé en fonction de l'état clinique.

Le lait pré pouvait être enrichi en Dextrine Maltose et/ou en Triglycérides à chaîne moyenne selon l'évolution de la croissance staturo-pondérale après appréciation des cliniciens.

Dans les deux unités, quel que soit le cas de figure, en cas de séropositivité maternelle pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et/ou pour l'Human T-cell Leukemia Virus (HTLV), le lait maternel était contre-indiqué. Le volume quotidien rapporté au poids variait entre 120 et 170 mL/kg/jour selon l'état clinique.

2.2 Méthodologie :

La période d'inclusion de l'étude rétrospective était de 6 mois, entre le 1^{er} juillet 2015 jusqu'au 31 décembre 2015. Les critères d'inclusions étaient tous les prématurés nés aux CHU de Fort-de-France ou Pointe-à-Pitre, entre 24 SA et 32 SA plus 6 jours inclus d'âge gestationnel, ainsi qu'avec un poids de naissance inférieur ou égal à 1 500 grammes.

Les critères d'exclusions étaient les maladies génétiques ou chromosomiques, les maladies du métabolisme, les malformations digestives, les décès intervenus dans les sept premiers jours de vie (période durant laquelle l'impact du protocole d'alimentation entérale est négligeable), les accouchements en dehors des deux CHU ainsi que les transferts dans d'autres centres avant 36 SA.

Concernant la définition des critères de jugement secondaires, dont l'évaluation était faite à l'âge de 36 SA :

- la dysplasie broncho-pulmonaire était définie par une oxygéo-dépendance et/ou un support ventilatoire à 28 jours de vie (classification en annexe 2)
- l'entéropathie était définie lorsqu'elle était mentionnée dans le dossier médical
- l'entérocolite ulcéro-nécrosante était définie selon la classification de Bell (classification en annexe 3)
- la rétinopathie du prématuré était définie après un examen du fond d'œil réalisé par un médecin ophtalmologue (classification en annexe 4)
- l'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) était définie lorsque qu'elle était diagnostiquée par un médecin néonatalogue ou radiologue à l'échographie transfontanellaire (classification des grades en annexe 5) ; la leucomalacie péri-ventriculaires était définie lorsqu'elle était diagnostiquée par un médecin radiologue sur une IRM
- les infections étaient définies comme toute augmentation de la CRP au-delà de 15 mg/L et présence d'une hémoculture positive et/ou présence d'un germe sur la culture du cathéter, ayant nécessité une antibiothérapie de plus de 5 jours. L'infection nosocomiale était définie comme toute infection survenue au-delà de 72 heures de vie ; l'infection materno-fœtale (IMF) était définie comme toute infection survenue dans les 72 premières heures de vie.

Les dossiers des patients ont été obtenus après demande auprès des Services des Archives Médicales et autorisation de la CNIL. Les données recueillies, en plus des critères de jugement, comprenaient :

- les caractéristiques des mères : âge, poids, taille, Index de Masse Corporel (IMC), parité
- les pathologies durant la grossesse : diabète gestationnel, pré-éclampsie, chorioamniotite

- la consommation de toxiques
- la voie d'accouchement
- les caractéristiques des nouveau-nés : sexe, poids, taille, périmètre crânien (PC), retard de croissance intra-utérin (RCIU)
- le score d'Apgar
- l'administration de surfactant exogène

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était apprécié grâce au logiciel d'estimation de la croissance néonatale de l'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie et Gynécologie-Obstétrique (AUDIPOG) disponible sur le site internet http://www.audipog.net/module_ligne.php.

Outils statistiques :

L'analyse des variables quantitatives était réalisée avec le test de Student. Les variables qualitatives étaient analysées avec les tests du Chi-2 ou de Fischer selon l'effectif. Les calculs ont été effectués grâce au calculateur disponible sur le site internet <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>.

3. RESULTATS :

3.1 Caractéristique des populations :

Quarante nouveau-nés ont été initialement inclus à Fort-de-France, un nouveau-né a été secondairement exclu (décédé d'une insuffisance respiratoire à 3 jours de vie dans un contexte de RCIU sévère). Trente-neuf nouveau-nés ont été définitivement inclus sur le CHU de Fort-de-France. Sept nouveau-nés étaient issus d'une grossesse gémellaire, dont 3 paires de jumeaux et un jumeau inclus (l'autre nouveau-né pesant plus de 1 500 g).

Quarante-cinq nouveau-nés ont été initialement inclus à Pointe-à-Pitre, cinq ont été exclus secondairement : un nouveau-né a été transféré à l'hôpital de Basse-Terre à 34 SA et quatre nouveau-nés sont décédés avant la première semaine de vie (un RCIU sévère harmonieux décédé à 6 heures de vie d'une HIV de haut grade, un prématuré à 25 SA décédé à 2 heures de vie d'une insuffisance respiratoire aiguë, un prématuré à 30 SA décédé d'une IMF avec choc septique à 24 heures de vie et un jumeau atteint d'un syndrome transfuseur-transfusé décédé à 4 jours de vie d'une défaillance multi-viscérale). Quarante nouveau-nés ont été définitivement inclus à Pointe-à-Pitre. Treize nouveau-nés étaient issus d'une grossesse multiple, trois paires de jumeaux, neuf jumeaux seuls et un triplé seul inclus (les autres nouveau-nés pesant plus de 1 500 g).

La figure 1 résume le nombre total d'inclusion. Les populations de nouveau-nés dans les deux centres étaient comparables à l'inclusion. La taille de naissance n'était pas retrouvée dans les dossiers médicaux de 6 nouveau-nés au CHU de Pointe-à-Pitre. Il n'y avait pas de différences significatives concernant les caractéristiques des populations recueillies (détaillées dans le tableau 1).

Trente-six mères ont été incluses à Fort-de-France pour trente-neuf grossesses ; trente-sept mères ont été incluses à Pointe-à-Pitre pour quarante grossesses. Il n'y avait pas de différences significatives concernant les caractéristiques des populations recueillies (détaillées dans le tableau 2).

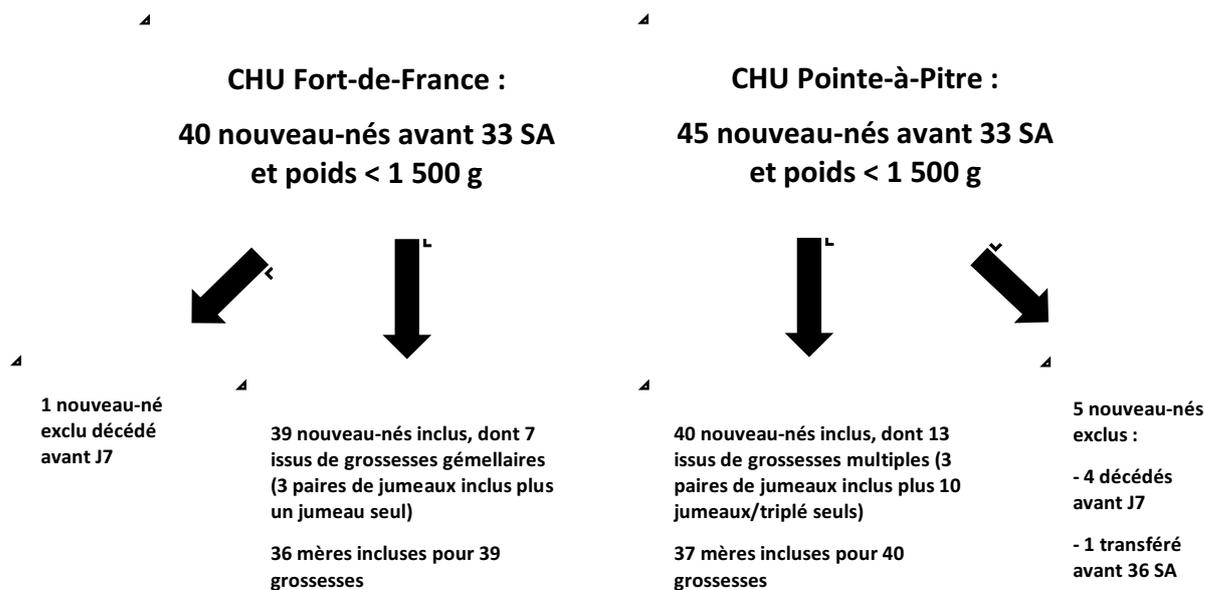


Figure 1 : "flow-chart" des inclusions dans les deux unités de Néonatalogie.

	Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
	(n = 39)	(n = 40)	
Terme moyen de naissance (en SA)	29,2	29,5	<i>ns</i>
Sexe-ratio féminin/masculin	0,9	1,1	<i>ns</i>
Naissances multiples (en %)	18	32,5	<i>ns</i>
Poids moyen de naissance (en g)	1 135	1 095	<i>ns</i>
Taille moyenne de naissance (en cm)	37,8	36,9	<i>ns</i>
PC moyen de naissance (en cm)	26,4	25,9	<i>ns</i>
Hypotrophe (en %) :			
- Inférieur au 10 ^{ème} percentile	28,2	32,5	<i>ns</i>
- Inférieur au 3 ^{ème} percentile	20,5	25	<i>ns</i>
Administration de surfactant (en %)	48,7	65	<i>ns</i>
Infection materno-fœtale (n)	2	1	<i>ns</i>
Apgar inférieur à 7 à 1 minute (n)	14	9	<i>ns</i>
Apgar inférieur à 7 à 5 minutes (n)	6	2	<i>ns</i>

Tableau 1 : caractéristiques des populations de nouveau-nés dans les deux unités de Néonatalogie.

	Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
	(n = 36)	(n = 37)	
Âge moyen (en années)	29,9	31,2	<i>ns</i>
IMC moyen (en kg/m ²)	25,6	24	<i>ns</i>
Primipare n(en %)	72,2 (26)	75,6 (28)	<i>ns</i>
Césarienne n(en %)	50 (18)	62,1 (23)	<i>ns</i>
Pré-éclampsie n(en %)	47,2 (17)	32,4 (12)	<i>ns</i>
Diabète gestationnel (n)	1	2	<i>ns</i>
Chorio-amnionite (n)	1	2	<i>ns</i>
Consommation de toxiques n(en %)	13,8 (5)	8,1 (3)	<i>ns</i>

Tableau 2 : caractéristiques des populations maternelles pour les nouveau-nés des deux unités.

Durant la période d'hospitalisation au CHU de Fort-de-France, un nouveau-né de 29 SA décéda d'une défaillance multi-viscérale secondaire à un choc septique. Trente-huit nouveau-nés étaient évaluables pour le critère de jugement principal à l'âge de 36 SA.

Durant la période d'hospitalisation au CHU de Pointe-à-Pitre, sept nouveau-nés décédèrent : deux jumeaux de 25 SA suites à des HIV de haut grade avec défaillances multi-viscérales, 4 nouveau-nés de 24, 25, 28 et 30 SA suites à des chocs septiques sur infection de cathéter et un nouveau-né de 28 SA suite à une HIV de haut grade avec défaillance multi-viscérales. Par ailleurs, du fait de l'évolution clinique favorable durant l'hospitalisation, dix nouveau-nés étaient rentrés au domicile avant la date d'évaluation à 36 SA. Au total, vingt-trois nouveau-nés étaient évaluables pour le critère de jugement principal à l'âge de 36 SA. L'évaluation des critères de jugement secondaires portait sur la totalité des nouveau-nés inclus dans les deux centres.

3.2 Critère de jugement principal :

Le poids moyen des nouveau-nés à 36 SA était de 2 163 g à Fort-de-France contre 1 864 g à Pointe-à-Pitre, soit une différence moyenne de 299 g ($p < 0,001$). En incluant les 10 nouveau-nés rentrés au domicile avant 36 SA, le poids moyen était de 1 909 g à Pointe-à-Pitre, soit une différence moyenne de 254 g entre les deux centres ($p = 0,001$) ; pour ces nouveau-nés, le poids à 36 SA a été extrapolé après calcul de la prise de poids quotidienne moyenne.

La taille moyenne à 36 SA est de 43,5 cm au CHU de Fort-de-France contre 41 cm ($p < 0,001$) et le PC moyen à 36 SA est de 31,9 cm contre 30 cm ($p < 0,001$) au CHU de Pointe-à-Pitre ; la même méthodologie a été appliquée pour extrapoler la taille et le PC à 36 SA : la taille moyenne à 36 SA était de 41 cm et le PC moyen à 36 SA était de 30 cm.

Les critères de jugement principaux sont détaillés dans le tableau 3.

		Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
Poids moyen (en g)	A la naissance	1 135	1 095	<i>ns</i>
	A 36 SA	2 163	1 864	<i>p < 0,001</i>
	Après extrapolation	2 163	1 909	<i>p = 0,001</i>
Taille moyenne (en cm)	A la naissance	37,8	36,9	<i>ns</i>
	A 36 SA	43,5	41	<i>p < 0,001</i>
	Après extrapolation	43,5	41	<i>p < 0,001</i>
PC moyen (en cm)	A la naissance	26,4	25,9	<i>ns</i>
	A 36 SA	31,9	30	<i>p < 0,001</i>
	Après extrapolation	31,9	30	<i>p < 0,001</i>

Tableau 3 : comparaison de l'évolution du poids, de la taille et du périmètre crânien à Fort-de-France et Pointe-à-Pitre, à la naissance et à 36 SA.

3.3 Critères secondaires :

3.3.1 Morbidités et mortalité :

Le taux d'incidence de l'entéropathie était significativement plus élevé au CHU de Pointe-à-Pitre (5 *versus* 13 entéropathies, $p = 0,04$). Pour les autres pathologies analysées, il n'y avait pas de différence significative entre les deux CHU. Sept nouveau-nés étaient décédés durant la période d'hospitalisation à Pointe-à-Pitre, alors qu'à Fort-

de-France un seul nouveau-né était décédé (Odds Ratio 7,8 ; Intervalle de confiance [0,93 ; 371,9], $p = 0,056$). Les taux d'incidence pour chaque pathologie sont détaillés dans le tableau 4.

Taux d'incidence en % (nombres de cas)	Fort-de-France (n = 39)	Pointe-à-Pitre (n = 40)	
HIV de bas grade	25,6 (10)	42,5 (17)	<i>ns</i>
HIV de haut grade/LMPV	2,5 (1)	15 (6)	<i>ns</i>
Cholestase	2,5 (1)	15 (6)	<i>ns</i>
Dysplasie broncho-pulmonaire	53,8 (21)	40 (16)	<i>ns</i>
Entéropathie	12,8 (5)	32,5 (13)	$p = 0,04$
Entérocolite ulcéro-nécrosante	2,5 (1)	7,5 (3)	<i>ns</i>
Rétinopathie	2,5 (1)	2,5 (1)	<i>ns</i>
Décès	2,5 (1)	17,5 (7)	<i>ns</i>

Tableau 4 : comparaison des taux d'incidence des décès et des différentes pathologies de la prématurité dans les deux unités.

Il n'y avait pas de différences significatives concernant le nombre d'infections nosocomiales dans les deux services. Le tableau 5 résume le nombre d'infections nosocomiales.

Nombre d'infection nosocomiale durant l'hospitalisation	Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
	(n = 39)	(n = 40)	
Aucune	20	18	<i>ns</i>
Une infection	16	16	<i>ns</i>
Plus de deux infections	3	6	<i>ns</i>

Tableau 5 : nombre d'infections nosocomiales dans les deux unités.

3.3.2 Paramètres concernant la nutrition des prématurés :

Les durées de nutrition parentérale (14,4 vs 25,4 jours, $p < 0,001$) et d'arrêt de l'alimentation entérale (0,4 vs 7 jours, $p < 0,001$) étaient plus importantes à Pointe-à-Pitre par rapport à Fort-de-France, de même pour l'obtention d'une nutrition entérale exclusive (14,3 vs 24,8 jours, $p < 0,001$) ; le nombre de nouveau-nés pour lesquels la nutrition entérale a été arrêtée plus de vingt-quatre heures est de 2 à Fort-de-France contre 22 à Pointe-à-Pitre ($p < 0,001$). La nutrition entérale a été débutée dans les 24 premières heures de vie à Fort-de-France pour tous les nouveau-nés, tandis qu'à Pointe-à-Pitre, l'alimentation entérale a été initiée en moyenne à 2,2 jour de vie. Ces données sont résumées dans le tableau 6.

Les nouveau-nés à Fort-de-France étaient tous alimentés avec du lait maternel jusqu'à 32 SA au minimum, enrichis systématiquement avec de l'EOPROTINE® ou du FORTEMA® . Deux nouveau-nés avaient un lait enrichi en Triglycérides à Chaîne Moyenne (TCM). Par la suite, le lait maternel a été poursuivi pour 16 nouveau-nés (soit 41 %) et 23 nouveau-nés (soit 59 %) ont été alimentés avec du lait pré (débuté en

moyenne à 33 SA). A Pointe-à-Pitre, tous les nouveau-nés étaient alimentés avec du lait artificiel, 28 (soit 70 %) avec du lait pré et 12 (soit 30 %) avec du lait hydrolysé (PEPTIJUNIOR®). Aucun nouveau-né n'avait été alimenté avec du lait maternel, du fait de sérologies maternelles positives pour le CMV ou du souhait de la mère de ne pas allaiter. Vingt-sept nouveau-nés (soit 67,5 %) avaient bénéficié d'un lait enrichi en TCM et 18 nouveau-nés d'un lait enrichi avec des TCM et de la Dextrine Maltose.

	Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
Nombre de jours pour initier l'alimentation entérale	0	2,2	<i>p < 0,001</i>
Durée moyenne d'obtention d'une alimentation entérale exclusive (en jour)	14,3	24,8	<i>p < 0,001</i>
Durée moyenne de nutrition parentérale (en jour)	14,4	25,4	<i>p < 0,001</i>
Durée moyenne d'arrêt de l'alimentation entérale (en jour)	0,4	7	<i>p < 0,001</i>
Arrêt de l'alimentation entérale pendant plus de 24h (nombre de nouveau-nés)	2	22	<i>p < 0,001</i>

Tableau 6 : comparaison des principaux paramètres concernant la nutrition des prématurés.

3.3.3 Durée moyenne des thérapeutiques :

La durée moyenne de ventilation mécanique était plus importante à Pointe-à-Pitre (2 vs 7,6 jours, $p < 0,001$). A l'inverse, la durée moyenne de VNI était plus importante à Fort-de-France (26,8 vs 11,7 jours, $p < 0,001$). Les durées moyennes cumulées d'utilisation de cathéter veineux centraux (9,2 vs 21,4 jours, $p < 0,001$) et d'antibiothérapie (5,7 vs 15,7 jours, $p < 0,001$) sont moins importantes à Fort-de-France. Les différents résultats sont détaillés dans le tableau 7.

Durées moyennes (en jour) :	Fort-de-France	Pointe-à-Pitre	
KTVO	3,6	4,3	<i>ns</i>
KTEC	9,2	21,4	<i>p < 0,001</i>
Ventilation mécanique	2	7,6	<i>p < 0,001</i>
Ventilation non-invasive	26,8	11,7	<i>p < 0,001</i>
Antibiothérapie	5,7	15,7	<i>p < 0,001</i>

Tableau 7 : comparaison des durées moyennes des thérapeutiques : ventilation, cathéters, antibiothérapie.

4. DISCUSSION :

4.1 Limites de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative entre deux centres de niveau III situés dans les Antilles, relativement proches géographiquement. Cette étude présente un certain nombre de biais.

Il existe plusieurs biais de mesure. Tout d'abord, certaines données étaient manquantes, notamment la taille de naissance de 6 nouveau-nés à Pointe-à-Pitre. Ensuite, pour les nouveau-nés sortis de l'hôpital avant 36 SA, l'extrapolation du poids à travers le gain de poids quotidien constitue un biais de mesure incontestable. Enfin, le type de lait administré à un jour donné était parfois difficile à identifier sur les dossiers médicaux et paramédicaux.

L'étude souffre également de biais de classement. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'entéropathie, son diagnostic reposant sur l'appréciation des cliniciens. De même, le diagnostic des hémorragies intra-ventriculaire de bas grade est parfois délicat car dépendant de l'opérateur et la variation inter-individuelle peut être importante²⁶.

Il faut noter également la présence de biais de confusion. Un protocole de nutrition entérale adapté est essentiel pour la croissance staturo-pondérale, mais les morbidités inhérentes à la prématurité ont également un impact sur la croissance des prématurés. Du fait des petits effectifs de chaque échantillon, il n'y a pas eu d'ajustement sur les facteurs de confusion, parfois difficiles à identifier tant chaque pathologie peut retentir sur la croissance. A populations comparables, le plus grand

nombre de morbidité au CHU de Pointe-à-Pitre a probablement eu un impact négatif sur la croissance staturo-pondérale. A l'inverse, une moins bonne croissance favorise la survenue de nombreuses pathologies.

Il existe également un biais lié à la différence de composition des solutés de nutrition parentérale dans les deux centres. Toutefois, l'impact de la composition des solutés sur la croissance pondérale semble minime ²⁷ et le retentissement sur le critère de jugement principal négligeable.

Les éventuels biais de sélection semblent avoir été minorés par le choix relativement simple des critères d'inclusion et d'exclusion.

4.2 Interprétation des résultats :

Les différences de poids, de taille et de PC à 36 SA sont statistiquement significatives entre les deux CHU, en faveur de Fort-de-France. Les populations à la naissance sont comparables, même si le poids moyen de naissance est légèrement inférieur à Pointe-à-Pitre (1 135 g contre 1 095 g), de manière non-significative ; La taille moyenne de naissance est également moins élevée à Pointe-à-Pitre (37,8 cm contre 36,9 cm) sans que cette différence soit significative.

Cette différence dans la croissance des prématurés à 36 SA est inattendue car le protocole de nutrition entérale à Fort-de-France repose exclusivement, jusqu'à l'âge de 32 SA, sur le lait maternel. Or dans la littérature, les gains de poids et de taille (ainsi que de périmètre crânien) sont généralement plus importants pour les nouveau-nés prématurés lorsqu'ils sont alimentés avec du lait artificiel, ce qui est le cas avec le protocole de nutrition entérale à Pointe-à-Pitre ²⁸. Trois éléments peuvent expliquer cette différence dans la croissance des prématurés : le type de nutrition entérale, le taux

d'incidence significativement élevée des entéropathies à Pointe-à-Pitre (32,5 % contre 12,8 % à Fort-de-France) et les environnements différents.

4.2.1 Type de nutrition entérale :

A Pointe-à-Pitre, du fait de l'impossibilité de donner du lait maternel (du fait de sérologies positives pour le CMV ou de l'impossibilité d'obtenir du lait de Marmande) tous les nouveau-nés ont été alimentés avec du lait artificiel, dont 30 % avec du lait hydrolysé. Or, la croissance staturo-pondérale est moindre avec ce type de lait, du fait de l'apport réduit en lactose et en protéines du lait de vache. De plus, l'ajout de fortifiant dans les laits maternels est systématique à Fort-de-France, tandis qu'à Pointe-à-Pitre moins de 68 % des nouveau-nés ont bénéficiés de laits enrichis.

4.2.2 Augmentation de l'incidence des entéropathies :

La tolérance digestive des prématurés est moins bonne avec le lait artificiel par rapport au lait maternel ²⁹, ce qui explique l'augmentation du taux d'incidence des entéropathies dans l'unité de Pointe-à-Pitre. Le risque plus élevé d'entéropathie avec le lait artificiel est connu ; le microbiote intestinal est plus diversifié et contient moins de bactéries pathogènes lors d'une alimentation avec du lait maternel ³⁰.

Du fait de la moindre tolérance digestive avec le lait artificiel, l'augmentation quotidienne des rations de lait est limitée. La durée cumulée d'arrêt de l'alimentation entérale (du fait d'une mauvaise tolérance digestive, d'une entéropathie ou d'une ECUN) et le nombre de nouveau-nés pour lesquels cette alimentation a été arrêtée sont significativement plus élevés à Pointe-à-Pitre. Ainsi, l'obtention d'une nutrition entérale

exclusive, sans parentérale, est plus précoce à Fort-de-France, ce qui permet d'optimiser l'apport calorique et de diminuer les risques liés aux cathéters centraux.

4.2.3 Environnement :

A Pointe-à-Pitre, la salle de naissance et l'unité de Néonatalogie sont éloignés (9 étages les séparent) et les accouchements sont *de facto* considérés comme « outborn » (extérieur à l'établissement). Cette situation particulière a un impact certains sur la croissance staturo-pondérale du fait de l'augmentation de l'incidence des morbidités de la prématurité³¹ (notamment les entéropathies et les ECUN³²) liée à l'accouchement « outborn ». De plus, l'éloignement entre la salle de naissance et l'unité de Néonatalogie augmente le risque d'hypothermie³³ et ainsi la morbi-mortalité³⁴. L'évaluation de la température à l'admission, dans les deux unités, était faite avec un thermomètre (température axillaire) et/ou une sonde cutanée (température cutanée), parfois avec les deux méthodes ; or l'écart entre les deux types de mesure pouvait être considérable (jusqu'à 1,5 °C). Ainsi, le recueil de la température à l'admission n'a pas été fait car les résultats auraient été trop biaisés. De même, l'évaluation du score pronostic de CRIB II³⁵ nécessitant la mesure de la température à l'admission, était difficile.

Enfin, l'écologie microbienne des deux services est potentiellement différente, ce qui influe également sur la diversité du microbiote digestif des prématurés et la prépondérance de certains germes nosocomiaux³⁶.

4.2.4 Critères de jugements secondaires :

Les durées de nutrition parentérale, d'obtention d'une nutrition entérale exclusive et de KTEC sont significativement plus importantes à Pointe-à-Pitre ; le lait artificiel, moins toléré par le système digestif par rapport au lait maternel, retarde l'obtention d'une nutrition entérale exclusive et allonge les durées de nutrition parentérale.

Les durées moyennes de ventilation mécanique invasive sont plus importantes à Pointe-à-Pitre, probablement en lien avec le nombre accru de co-morbidités. En revanche, les durées moyennes de ventilation non-invasive sont plus importantes à Fort-de-France, en relation avec le taux d'incidence plus élevé de dysplasies broncho-pulmonaire (53,8 % versus 40 %), sans différence significative.

Le taux d'incidence de la cholestase induite par la nutrition parentérale est plus élevé à Pointe-à-Pitre (15 % contre 2,5 %), sans différence significative, en partie en lien avec une durée de nutrition parentérale plus importante qu'à Fort-de-France ; en effet, le risque de cholestase induit par la nutrition parentérale augmente avec la durée de cette même nutrition ³⁷.

Le taux d'incidence des lésions cérébrales de haut grade (HIV et leucomalacie péri-ventriculaire) est plus important à Pointe-à-Pitre (15 %) par rapport à Fort-de-France (2,5 %), sans que cette différence soit significative. Ce taux d'incidence plus élevé peut s'expliquer par l'accouchement « outborn » et l'hypothermie ³⁸, mais également par l'incidence accrue de comorbidités, en particulier les entéropathies. Il existe en effet un axe cérébro-digestif bi-directionnel ³⁹ ; les prématurés atteints d'entéropathie ou d'ECUN semblent plus à risque de lésions cérébrales ⁴⁰ du fait d'un lien possible entre l'inflammation intestinale et la maturation cérébrale ⁴¹.

Le nombre d'infection nosocomiale n'est pas significativement différent entre les deux centres, alors que la durée d'utilisation des cathéters est moindre au CHU de Fort-de-France ; depuis la période d'inclusion, un protocole de pose de cathéter a été instauré dans l'Unité de Néonatalogie à Fort-de-France dans le but de diminuer l'incidence des infections de cathéter.

Le nombre de décès est plus élevé dans l'unité de Néonatalogie de Pointe-à-Pitre, sans que la différence soit significative ($p = 0,056$) ; ce résultat s'explique en partie par les conditions de transport ⁴² et le nombre accru de pathologies dans l'unité de Pointe-à-Pitre.

4.3 Conséquences de la stratégie nutritionnelle :

4.3.1 Laits de mère ou de donneur, ou laits artificiels :

Les recommandations actuelles sont de nourrir préférentiellement les nouveau-nés prématurés avec du lait de mère pour ses effets non-nutritifs en général (trophique, anti-inflammatoire et anti-infectieux) et pour son effet protecteur contre l'ECUN en particulier ⁴³. L'ajout de supplément permet de pallier à l'inadéquation entre les apports en nutriments dans le lait maternel et les apports recommandés ⁴⁴.

Avec le lait de donneur, la croissance staturo-pondérale est significativement moins importante par rapport au lait artificiel ; en contrepartie, le lait maternel provenant de dons protège contre les risques d'entéocolite et d'entéropathie ⁴⁵. Le lactarium de Marmande, commune du Sud-Ouest de la France, est le seul en Europe à produire du lait maternel lyophilisé issu de dons, dont les qualités nutritives et non-nutritives semblent conservées ⁴⁶.

4.3.2 Intérêts de l'allaitement maternel sur la santé des populations pédiatrique et adulte :

L'allaitement maternel réduit de moitié le risque de mort subite du nourrisson, même pour une durée inférieure à 2 mois ⁴⁷ ; l'incidence des otites moyennes aiguës, des bronchiolites et des gastro-entérites est nettement diminuée lors l'allaitement est soutenu au moins 6 mois ⁴⁸.

Chez l'enfant et l'adolescent, les risques d'obésité, d'hypercholestérolémie et d'insulino-résistance, ainsi que les valeurs moyenne de la pression artérielle sont également moins importants lors d'un allaitement maternel exclusif ; le risque de développer une leucémie aiguë semble également diminué, mais d'autres études sont nécessaires pour pleinement l'affirmer ⁴⁹. Enfin, les performances scolaires et cognitives sont légèrement meilleures ⁵⁰.

L'allaitement exclusif, pour la mère, diminue le risque de cancer du sein d'autant plus que la durée d'allaitement est longue. L'allaitement maternel renforce le lien mère/enfant et diminue le risque de dépression maternelle en post-partum ⁵¹.

4.3.3 Intérêts de l'allaitement maternel sur l'économie de la santé :

La réduction de l'incidence et de la gravité d'un certain nombre de pathologie, à travers la promotion de l'allaitement maternel, permettrait des économies substantielles dans le domaine de la santé. Dans le monde, un allaitement maternel soutenu permettrait de réaliser plus de 300 milliards de dollars d'économies ⁵² et éviterait 820 000 décès annuels pour les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans et 20 000 décès annuels pour les mères ⁵³.

Au Royaume Uni, si l'allaitement était poursuivi jusqu'à 4 mois pour 65 % des nouveau-nés prématuré (contre 7 % actuellement), les économies réalisées sur la prise en charge des bronchiolite, otite moyenne aiguë et gastro-entérite seraient d'environ 11 millions de Livre Sterling chaque année ⁵⁴ ; si tous les nouveau-nés prématurés étaient nourris exclusivement au lait maternel à la sortie de l'hôpital, 238 décès seraient évités et les économies escomptées s'élèveraient à 30 millions de Livres Sterling chaque année ⁵⁵.

4.3.4 Intérêt d'enrichir les laits :

Le retard de croissance extra-utérin (RCEU), défini comme une croissance post-natale inférieure au 10^{ème} percentile sur les courbes de référence, est une pathologie fréquente dans les services de Néonatalogie, avec un taux d'incidence variant de 26 à 89 % des nouveau-nés hospitalisés selon les séries ⁵⁶. Il est la conséquence d'une inadéquation entre les apports caloriques et les besoins nutritionnels des nouveau-nés, qui peuvent être augmentés en cas de pathologie inflammatoire.

Chez le nouveau-né, le RCEU aggrave les morbidités de la prématurité et altère le développement neurologique et fonctionnel ⁵⁷. Chez les enfant, adolescent et adulte, il augmente le risque d'hypertension-artérielle, de maladie cardio-vasculaire et d'obésité ⁵⁸.

4.3.5 Enrichissement standard ou individualisé :

L'enrichissement standard des laits maternels est la stratégie utilisée dans l'unité de Néonatalogie de Fort-de-France. Toutefois, cela s'avère souvent insuffisant pour atteindre les objectifs nutritionnels des nouveau-nés prématurés, en grande partie du fait que la concentration de protéines dans le lait de mère est variable, et parfois

surestimée⁵⁹. Ainsi, les recommandations actuelles s'orientent vers un enrichissement individualisé, selon deux stratégies différentes : ciblée sur l'analyse du lait maternel, ou ajustable selon le métabolisme des nouveau-nés. Le premier procédé se base sur l'analyse hebdomadaire des laits maternels pour optimiser l'apport calorique ; toutefois cela nécessite des appareils de laboratoire dédiés à ces mesures et coûteux. La seconde méthode, plus simple et moins onéreuse, consiste à doser de manière répétée l'urée sanguine chez les prématurés pour adapter ensuite l'enrichissement protidique. L'enrichissement individualisé permet des gains de poids et de périmètre crânien optimaux et doit être préférée à une stratégie standard⁶⁰.

4.3.6 Stratégies contre le CMV :

Les seuils de terme et de poids de naissance à partir desquels le lait de mère peut être donné varient selon les études⁶¹ ; certains auteurs fixent ces seuils à 30 SA et 1 000 g tandis que d'autres les relèvent à 32 SA et 1 500 g⁶². L'impact de l'infection acquise au CMV chez les prématurés reste toutefois difficile à apprécier, en particulier au niveau neurologique et auditif. L'altération des performances cognitives ou les troubles neurologiques ne semblent pas plus fréquents parmi ces nouveau-nés⁶³. Concernant l'atteinte auditive, de nombreuses études concluent à une absence d'augmentation du risque de surdité parmi les prématurés infectés par le CMV après la naissance⁶⁴.

Si la mère est séropositive pour le CMV, deux procédés sont disponibles pour neutraliser le virus : la pasteurisation et la congélation. La pasteurisation est le seul traitement qui inactive complètement le virus dans le lait de mère ; toutefois, les propriétés nutritives et non-nutritives sont également affectées par ce procédé. La congélation a l'avantage de conserver l'essentiel des qualités nutritives et non-nutritives

du lait de mère. Ses effets sur le virus dépendent de la durée de congélation : une congélation du lait maternel à -20°C pendant 12h, 72h ou 7 jours inactive le virus à 90 %, 99 % et 100 % respectivement ⁶⁵. Les taux d'incidence de l'infection à CMV après différents processus de congélations varient dans la littérature entre 2,5 et 25 % dans les populations à risque de prématurés ⁶⁶. La pasteurisation nécessite un équipement coûteux ainsi que du personnel formé pour ce procédé, tandis que le processus de congélation ne nécessite qu'un congélateur.

4.4 Intérêt des résultats sur la prise en charge des prématurés dans les deux centres :

4.4.1 Amélioration de la prise en charge pour l'unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre :

Le lait maternel doit être donné en priorité aux nouveau-nés prématurés. En cas de contre-indication temporaire ou définitive pour le lait de mère, du lait maternel lyophilisé doit pouvoir être proposé, au moins jusqu'au terme de 32 SA.

Le statut sérologique de la mère pour le CMV doit pouvoir être vérifié rapidement après la naissance, si son nouveau-né est né à moins de 30 SA et/ou avec un poids de naissance inférieur à 1 000 g. Si la mère est séropositive pour le CMV, son lait pourrait être congelé pendant 72h puis donné à son nouveau-né ; le lait maternel lyophilisé de Marmande sera donné au nouveau-né durant ce laps de temps, ce qui implique d'en assurer la fourniture. Si la mère est séronégative pour le CMV, son lait peut être donné à son nouveau-né. Ce changement de protocole implique l'achat d'un congélateur adapté, ainsi que la formation du personnel pour assurer la traçabilité des

laits recueillis. Enfin, l'allaitement maternel doit être davantage promu auprès des mères de nouveau-nés prématurés, aussi bien en Maternité que dans l'unité de Néonatalogie.

L'ajout de supplément au lait maternel (de mère ou de donneur lyophilisé) doit être systématique à partir d'une ration quotidienne supérieure à 100 mL/kg/jour. La dose de fortifiant doit être adaptée au dosage hebdomadaire de l'urée sanguine du nouveau-né (enrichissement ajusté au nouveau-né).

Le protocole de nutrition n'est pas seul en cause dans les résultats de cette étude, et l'importance des conditions et durées de transport entre la salle de naissance et l'unité de Néonatalogie n'est pas négligeable. Même si déplacer l'unité entière pour la rapprocher de la salle de naissance ne semble pas envisageable dans l'immédiat, une amélioration du protocole pour le transport des prématurés pourrait diminuer les risques d'hypothermie et l'incidence de la morbi-mortalité durant l'hospitalisation.

4.4.2 Amélioration de la prise en charge pour l'unité de Néonatalogie du CHU de Fort-de-France :

Une stratégie d'enrichissement ajusté au dosage hebdomadaire de l'urée sanguine devrait être débutée afin d'optimiser la croissance des nouveau-nés prématurés et de diminuer le risque de retard de croissance extra-utérin.

5. CONCLUSION :

La croissance staturo-pondérale est moins importante dans l'unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre par rapport à l'Unité de Néonatalogie à Fort-de-France ; ce résultat est inattendu car le lait artificiel assure normalement une meilleure croissance pour les prématurés en comparaison du lait maternel. L'impact du type de nutrition est certain même si les biais ne peuvent être ignorés. Les conséquences de l'éloignement de l'unité par rapport à la salle de naissance ne sont pas négligeables.

Le lait de mère est unanimement recommandé pour la nutrition des prématurés, en particulier pour ses propriétés non-nutritives. L'enrichissement des laits maternels assure une croissance staturo-pondérale satisfaisante. Dans l'unité de Néonatalogie de Pointe-à-Pitre, un protocole de nutrition entérale basé sur le lait maternel enrichi devrait être préféré au protocole actuel afin d'optimiser la croissance des nouveau-nés prématurés, de réduire les thérapeutiques invasives et de diminuer la morbi-mortalité dans le service ; les bénéfices à moyen terme, à travers la réduction des ré-hospitalisations et l'amélioration du développement cognitif entres autres, couvriraient probablement les coûts de ce changement de pratique. Dans l'unité de Néonatalogie de Fort-de-France, l'enrichissement des laits ajusté sur le métabolisme des nouveau-nés permettrait de diminuer le taux de retard de croissance extra-utérin, avec un bénéfice certain à moyen et long terme.

ANNEXES :

Apports nutritionnels recommandés

	Par kg/jour
Apports liquidiens (mL)	140 - 180
Apports énergétiques (kcal)	90 - 120
Protéines (g)	3.0 - 3.5
Lipides (g)	3 - 4
Glucides (g)	11.5 - 14.4
Sodium (mmol)	2 - 5
Potassium (mmol)	2 - 3
Chlore (mmol)	2 - 5
Calcium (mmol)	2.5 - 3.5
Phosphore (mmol)	2.5 - 3.5
Magnésium (mmol)	0.2 - 0.3
Ratio Calcium/Phosphore	1 - 1.3

Annexe 1 : recommandations nutritionnelles pour les nouveau-nés prématurés en phase de croissance stable, révisées en 2017 ; ESPGHAN 2017.

Âge gestationnel	Moins de 32 SA	Plus de 32 SA
Diagnostic	Support ventilatoire ou oxygéo-dépendance à 36 SA ou à la sortie	Support ventilatoire ou oxygéo-dépendance à 28 jours ou à la sortie
Evaluation de la sévérité	A 36 SA ou à la sortie	A 56 jours ou à la sortie
DBP légère	Respiration en air ambiant	
DBP modérée	Oxygénothérapie avec FiO ₂ < 30 %	
DBP sévère	Oxygénothérapie avec FiO ₂ ≥ 30 % et/ou ventilation non-invasive en pression positive	

Annexe 2 : classification de la sévérité de la DBP, d'après Jobe et Bancalari ; Bronchopulmonary Dysplasia 2001.

	Signes cliniques	Signes digestifs	Signes radiologiques
Stade I (suspicion d'ECUN)	Apnées, bradycardies	Résidus gastriques augmentés, présence de sang dans les selles	Normale
Stade II A (ECUN « légère »)	Apnées, bradycardies	Distension abdominale avec ou sans sensibilité	Pneumatose intestinale focale, ileus avec anses dilatées
Stade II B (ECUN « modérée »)	Acidose modérée, thrombopénie	Œdème de la paroi, sensibilité à la palpation, avec ou sans masse palpable	Pneumatose importante, ascite, aéroportie
Stade III (ECUN « grave »)	Idem stade IIB, plus, état de choc et/ou instabilité hydro-électrolytique	Signes de perforation digestive	

Annexe 3 : classification de Bell de l'entérocolite ulcéro-nécrosante.

Stades de gravités	Aspect au fond d'œil
Stade 1	Ligne de démarcation
Stade 2	Bourrelet
Stade 3	Prolifération/néo-vascularisation extra-rétinienne
Stade 4	Décollement de rétine partiel :
	A : n'incluant pas la macula
	B : incluant la macula
Stade 5	Décollement de rétine total

Annexe 4 : classification de la gravité de la rétinopathie du prématuré, d'après Ann Hellström, 2013.

Stades de gravité échographiques	Lésions anatomiques
HIV de bas grade	Grade I Hémorragie sous-épendymaire isolée
	Grade II Hémorragie(s) intra-ventriculaire(s) sans dilatation du/des ventricule(s)
HIV de haut grade	Grade III Hémorragie(s) intra-ventriculaire(s) avec dilatation du/des ventricule(s)
	Grade IV Hémorragie(s) intra-ventriculaire(s) avec hémorragie parenchymateuse associée

Annexe 5 : classification des hémorragies intra-ventriculaires, d'après Dolfin 1983.

Bibliographie :

¹ Pierre-Yves Ancel 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 Pediatrics* 169, n° 3 (1 mars 2015): 230, doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351.

² J. Zeitlin et al., « Preterm birth and maternal country of birth in a French district with a multiethnic population », *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 111, n° 8 (2004): 849–855; F. Rouget et al., « Medical and Sociodemographic Risk Factors for Preterm Birth in a French Caribbean Population of African Descent », *Maternal and Child Health Journal* 17, n° 6 (août 2013): 1103–11, doi:10.1007/s10995-012-1112-x.

³ Philippe Kadhel et al., « Chlordecone Exposure, Length of Gestation, and Risk of Preterm Birth », *American Journal of Epidemiology* 179, n° 5 (1 mars 2014): 536–44, doi:10.1093/aje/kwt313.

⁴ « Données du Département de l'Information Médicale pour le CHU de Fort-de-France », s. d.

⁵ « Rapport annuel pour l'année 2015 de la PMI pour la région Guadeloupe », s. d.

⁶ C. L. Berseth, « Neonatal Small Intestinal Motility: Motor Responses to Feeding in Term and Preterm Infants », *The Journal of Pediatrics* 117, n° 5 (novembre 1990): 777–82; C. L. Berseth, « Gestational Evolution of Small Intestine Motility in Preterm

and Term Infants », *The Journal of Pediatrics* 115, n° 4 (octobre 1989): 646-51;

Youhanna Al Tawil et Carol Lynn Berse, « Gestational and postnatal maturation of duodenal motor responses to intragastric feeding », *The Journal of pediatrics* 129, n° 3 (1996): 374–381; Josef Neu, « Gastrointestinal Maturation and Implications for Infant Feeding », *Early Human Development* 83, n° 12 (décembre 2007): 767-75, doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.009.

⁷ Laurie A. Drozdowski, Tom Clandinin, et A. B. Thomson, « Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology », *World J Gastroenterol* 16, n° 7 (2010): 787–99.

⁸ E. J. Kelly et al., « Gastric Acid Secretion in Preterm Infants », *Early Human Development* 35, n° 3 (31 décembre 1993): 215-20.

⁹ Hiroshi Ashida et al., « Bacteria and Host Interactions in the Gut Epithelial Barrier », *Nature Chemical Biology* 8, n° 1 (15 décembre 2011): 36-45, doi:10.1038/nchembio.741; Christina L. Ohland et Wallace K. Macnaughton, « Probiotic Bacteria and Intestinal Epithelial Barrier Function », *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 298, n° 6 (juin 2010): G807-819, doi:10.1152/ajpgi.00243.2009; Malin E. V. Johansson, Henrik Sjövall, et Gunnar C. Hansson, « The Gastrointestinal Mucus System in Health and Disease », *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 10, n° 6 (juin 2013): 352-61, doi:10.1038/nrgastro.2013.35.

¹⁰ Nadim Cassir, Umberto Simeoni, et Bernard La Scola, « Gut Microbiota and the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates », *Future Microbiology* 11, n° 2 (février 2016): 273-92, doi:10.2217/fmb.15.136.

¹¹ C Agostoni et al., « Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition »:, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 50, n° 1 (janvier 2010): 85-91, doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0; Myo-Jing Kim, « Enteral Nutrition for Optimal Growth in Preterm Infants », *Korean Journal of Pediatrics* 59, n° 12 (2016): 466, doi:10.3345/kjp.2016.59.12.466.

¹² R. Tinnion et al., « Preterm Birth and Subsequent Insulin Sensitivity: A Systematic Review », *Archives of Disease in Childhood* 99, n° 4 (1 avril 2014): 362-68, doi:10.1136/archdischild-2013-304615; Anne Monique Nuyt et al., « Adult Consequences of Extremely Preterm Birth », *Clinics in Perinatology* 44, n° 2 (juin 2017): 315-32, doi:10.1016/j.clp.2017.01.010.

¹³ K. F. Michaelsen et al., « Variation in Macronutrients in Human Bank Milk: Influencing Factors and Implications for Human Milk Banking », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 11, n° 2 (août 1990): 229-39; Masako Fujita et al., « In Poor Families, Mothers' Milk Is Richer for Daughters than Sons: A Test of Trivers-Willard Hypothesis in Agropastoral Settlements in Northern Kenya », *American Journal of Physical Anthropology* 149, n° 1 (septembre 2012): 52-59, doi:10.1002/ajpa.22092; M. F. Böttcher et al., « Cytokines in Breast Milk from Allergic and Nonallergic Mothers », *Pediatric Research* 47, n° 1 (janvier 2000): 157-62.

¹⁴ Ritsuyo Kobata et al., « High Levels of Growth Factors in Human Breast Milk », *Early Human Development* 84, n° 1 (janvier 2008): 67-69, doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.07.005.

-
- ¹⁵ Böttcher et al., « Cytokines in Breast Milk from Allergic and Nonallergic Mothers »; Susana A. González-Chávez, Sigifredo Arévalo-Gallegos, et Quintín Rascón-Cruz, « Lactoferrin: Structure, Function and Applications », *International Journal of Antimicrobial Agents* 33, n° 4 (avril 2009): 301.e1-8, doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020; P Van de Perre, « Transfer of Antibody via Mother's Milk », *Vaccine* 21, n° 24 (28 juillet 2003): 3374-76, doi:10.1016/S0264-410X(03)00336-0; Bo Lönnerdal, « Nutritional and physiologic significance of human milk proteins », *The American journal of clinical nutrition* 77, n° 6 (2003): 1537S–1543S.
- ¹⁶ B. Koletzko et al., « Physiological Aspects of Human Milk Lipids », *Early Human Development* 65 Suppl (novembre 2001): S3-18.
- ¹⁷ Lönnerdal, « Nutritional and physiologic significance of human milk proteins ».
- ¹⁸ Jennifer VE Brown et al., « Multi-Nutrient Fortification of Human Milk for Preterm Infants », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, éd. par The Cochrane Collaboration (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016), doi:10.1002/14651858.CD000343.pub3; Felicia M. McCormick et al., « Multinutrient Fortification of Human Breast Milk for Preterm Infants Following Hospital Discharge », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 7 (7 juillet 2010): CD004866, doi:10.1002/14651858.CD004866.pub3.
- ¹⁹ David S Newburg et W Allan Walker, « Protection of the Neonate by the Innate Immune System of Developing Gut and of Human Milk », *Pediatric Research* 61, n° 1 (janvier 2007): 2-8, doi:10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18.

-
- ²⁰ F. R. Greer, « Do Breastfed Infants Need Supplemental Vitamins? », *Pediatric Clinics of North America* 48, n° 2 (avril 2001): 415-23.
- ²¹ Richard J. Schanler, « Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk », *The American journal of clinical nutrition* 85, n° 2 (2007): 625S–628S.
- ²² Carl A. Kuschel et Jane E. Harding, « Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants », *The Cochrane Library*, 2000, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000433/full>; Brown et al., « Multi-Nutrient Fortification of Human Milk for Preterm Infants ».
- ²³ Klaus Hamprecht et al., « Cytomegalovirus Transmission to Preterm Infants during Lactation », *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 41, n° 3 (mars 2008): 198-205, doi:10.1016/j.jcv.2007.12.005.
- ²⁴ William W. Hay et Kendra C. Hendrickson, « Preterm Formula Use in the Preterm Very Low Birth Weight Infant », *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 22, n° 1 (février 2017): 15-22, doi:10.1016/j.siny.2016.08.005; Jane D. Carver, « Advances in nutritional modifications of infant formulas », *The American journal of clinical nutrition* 77, n° 6 (2003): 1550S–1554S.
- ²⁵ M. Pamela Griffin et James W. Hansen, « Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? », *The Journal of pediatrics* 135, n° 5 (1999): 587–592; Walter A. Mihatsch et al., « Hydrolyzed Protein Accelerates Feeding Advancement in Very Low Birth Weight Infants », *Pediatrics* 110, n° 6 (décembre 2002): 1199-1203; David M. Fleischer, Carina Venter, et Yvan Vandenplas,

« Hydrolyzed Formula for Every Infant? », in *Protein in Neonatal and Infant Nutrition: Recent Updates*, vol. 86 (Karger Publishers, 2016), 51–65,
<http://www.karger.com/Article/FullText/442956>.

²⁶ Jennifer Pinto et al., « Interobserver variability in neonatal cranial ultrasonography », *Paediatric and perinatal epidemiology* 2, n° 1 (1988): 43–58.

²⁷ Vincent H. M. Evering et al., « The Effect of Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition on Body Weight in Very Preterm Infants », *Journal of Clinical Medicine Research* 9, n° 4 (2017): 339-44, doi:10.14740/jocmr2893w.

²⁸ Maria Quigley et William McGuire, « Formula versus Donor Breast Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, éd. par The Cochrane Collaboration (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014), doi:10.1002/14651858.CD002971.pub3.

²⁹ Ibid.

³⁰ J. Penders et al., « Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy », *PEDIATRICS* 118, n° 2 (1 août 2006): 511-21, doi:10.1542/peds.2005-2824.

³¹ Anne Synnes et al., « Determinants of Developmental Outcomes in a Very Preterm Canadian Cohort », *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 102, n° 3 (mai 2017): F235-F234, doi:10.1136/archdischild-2016-311228.

³² Noor Samuels et al., « Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Systematic Review of Prognostic Studies », *BMC Pediatrics* 17, n° 1 (décembre 2017), doi:10.1186/s12887-017-0847-3.

-
- ³³ D R Bhatt et al., « Transitional hypothermia in preterm newborns », *Journal of Perinatology* 27 (décembre 2007): S45-47, doi:10.1038/sj.jp.7211842.
- ³⁴ S S Miller, H C Lee, et J B Gould, « Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes », *Journal of Perinatology* 31 (avril 2011): S49-56, doi:10.1038/jp.2010.177.
- ³⁵ Gareth Parry et al., « CRIB II: An Update of the Clinical Risk Index for Babies Score », *Lancet (London, England)* 361, n° 9371 (24 mai 2003): 1789-91, doi:10.1016/S0140-6736(03)13397-1.
- ³⁶ Brandon Brooks et al., « Microbes in the Neonatal Intensive Care Unit Resemble Those Found in the Gut of Premature Infants », *Microbiome* 2, n° 1 (28 janvier 2014): 1, doi:10.1186/2049-2618-2-1.
- ³⁷ A. F. Hofmann, « Defective Biliary Secretion during Total Parenteral Nutrition: Probable Mechanisms and Possible Solutions », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 20, n° 4 (mai 1995): 376-90; Kheira Jolin-Dahel et al., « Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis in Neonates: Where Does the Problem Lie? », *Gastroenterology Research and Practice* 2013 (2013): 1-6, doi:10.1155/2013/163632.
- ³⁸ Miller, Lee, et Gould, « Hypothermia in very low birth weight infants ».
- ³⁹ Sang H. Rhee, Charalabos Pothoulakis, et Emeran A. Mayer, « Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis », *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 6, n° 5 (mai 2009): 306-14, doi:10.1038/nrgastro.2009.35.

-
- ⁴⁰ T A Shah et al., « Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation », *Journal of Perinatology* 32, n° 7 (juillet 2012): 552-58, doi:10.1038/jp.2011.176.
- ⁴¹ Cassir, Simeoni, et La Scola, « Gut Microbiota and the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates ».
- ⁴² Miller, Lee, et Gould, « Hypothermia in very low birth weight infants ».
- ⁴³ Ginny Henderson, Mary Y Anthony, et William McGuire, « Formula Milk versus Maternal Breast Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, éd. par The Cochrane Collaboration (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007), doi:10.1002/14651858.CD002972.pub2.
- ⁴⁴ SECTION ON BREASTFEEDING, « Breastfeeding and the Use of Human Milk », *PEDIATRICS* 129, n° 3 (1 mars 2012): e827-41, doi:10.1542/peds.2011-3552; Ginny Henderson, Tom Fahey, et William McGuire, « Nutrient-Enriched Formula Milk versus Human Breast Milk for Preterm Infants Following Hospital Discharge », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, éd. par The Cochrane Collaboration (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007), doi:10.1002/14651858.CD004862.pub2; McCormick et al., « Multinutrient Fortification of Human Breast Milk for Preterm Infants Following Hospital Discharge ».
- ⁴⁵ Quigley et McGuire, « Formula versus Donor Breast Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants ».
- ⁴⁶ Lois D. W. Arnold, « The Lactariums of France: Part 1 The Lactarium Docteur Raymond Fourcade in Marmande », *Journal of Human Lactation* 10, n° 2 (juin 1994): 125-26, doi:10.1177/089033449401000221.

-
- ⁴⁷ F. R. Hauck et al., « Breastfeeding and Reduced Risk of Sudden Infant Death Syndrome: A Meta-Analysis », *PEDIATRICS* 128, n° 1 (1 juillet 2011): 103-10, doi:10.1542/peds.2010-3000.
- ⁴⁸ Catherine M. Fisk et al., « Breastfeeding and Reported Morbidity during Infancy: Findings from the Southampton Women's Survey: Breastfeeding and Reported Morbidity during Infancy », *Maternal & Child Nutrition* 7, n° 1 (janvier 2011): 61-70, doi:10.1111/j.1740-8709.2010.00241.x; Mary J. Renfrew et al., « Preventing disease and saving resources: the potential contribution of increasing breastfeeding rates in the UK » (UNICEF, 2012), <http://v-scheiner.brunel.ac.uk/handle/2438/10266>.
- ⁴⁹ J.-M. Guise, « Review of Case-Control Studies Related to Breastfeeding and Reduced Risk of Childhood Leukemia », *PEDIATRICS* 116, n° 5 (1 novembre 2005): e724-31, doi:10.1542/peds.2005-0636.
- ⁵⁰ Bernardo L Horta, World Health Organization, et Department of Child and Adolescent Health and Development, *Evidence on the Long-Term Effects of Breastfeeding* (Geneva: WHO, 2007); Bernardo L. Horta, Christian Loret de Mola, et Cesar G. Victora, « Long-Term Consequences of Breastfeeding on Cholesterol, Obesity, Systolic Blood Pressure and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Acta Paediatrica* 104 (décembre 2015): 30-37, doi:10.1111/apa.13133.
- ⁵¹ Kathleen Kendall-Tackett, « A new paradigm for depression in new mothers: the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments protect maternal mental health », *International Breastfeeding Journal* 2, n° 1 (2007): 6, doi:10.1186/1746-4358-2-6; Bárbara Figueiredo et al., « Breastfeeding and Postpartum

Depression: State of the Art Review », *Jornal de Pediatria* 89, n° 4 (juillet 2013): 332-38, doi:10.1016/j.jpmed.2012.12.002.

⁵² Nigel C. Rollins et al., « Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? », *The Lancet* 387, n° 10017 (2016): 491-504.

⁵³ Cesar G. Victora et al., « Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect », *The Lancet* 387, n° 10017 (2016): 475-490.

⁵⁴ S Pokhrel et al., « Potential Economic Impacts from Improving Breastfeeding Rates in the UK », *Archives of Disease in Childhood* 100, n° 4 (avril 2015): 334-40, doi:10.1136/archdischild-2014-306701.

⁵⁵ James Mahon, Lindsay Claxton, et Hannah Wood, « Modelling the Cost-Effectiveness of Human Milk and Breastfeeding in Preterm Infants in the United Kingdom », *Health Economics Review* 6, n° 1 (décembre 2016), doi:10.1186/s13561-016-0136-0.

⁵⁶ Paola Azara Tabicas Lima et al., « Variables Associated with Extra Uterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants », *Jornal De Pediatria* 90, n° 1 (février 2014): 22-27, doi:10.1016/j.jpmed.2013.05.007.

⁵⁷ Isabelle Guellec et al., « Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants », *The Journal of Pediatrics*, 15 juin 2016, doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.027.

⁵⁸ María Ortiz-Espejo et al., « Prepubertal Children with a History of Extra-Uterine Growth Restriction Exhibit Low-Grade Inflammation », *British Journal of Nutrition* 112, n° 3 (août 2014): 338-46, doi:10.1017/S0007114514000920.

-
- ⁵⁹ Sertac Arslanoglu et al., « Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations », *Journal of Perinatal Medicine* 38, n° 3 (1 janvier 2010), doi:10.1515/jpm.2010.073.
- ⁶⁰ S. Arslanoglu, G. E. Moro, et E. E. Ziegler, « Adjustable Fortification of Human Milk Fed to Preterm Infants: Does It Make a Difference? », *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 26, n° 10 (octobre 2006): 614-21, doi:10.1038/sj.jp.7211571.
- ⁶¹ Giuseppina Lombardi et al., « Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection in Very Low Birth Weight Infants », *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25, n° sup3 (octobre 2012): 57-62, doi:10.3109/14767058.2012.712345.
- ⁶² Horst Buxmann et al., « Feeding of Very Low Birth Weight Infants Born to HCMV-Seropositive Mothers in Germany, Austria and Switzerland: Feeding VLBW-Infants Born to HCMV-Seropositive Mothers », *Acta Paediatrica* 99, n° 12 (décembre 2010): 1819-23, doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01954.x; Klaus Hamprecht et Rangmar Goelz, « Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants », *Clinics in Perinatology* 44, n° 1 (mars 2017): 121-30, doi:10.1016/j.clp.2016.11.012; Hamprecht et al., « Cytomegalovirus Transmission to Preterm Infants during Lactation »; J. Maschmann et al., « Cytomegalovirus Infection of Extremely Low—Birth Weight Infants via Breast Milk », *Clinical infectious diseases* 33, n° 12 (2001): 1998–2003.
- ⁶³ Wai-Tim Jim et al., « Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: A Two-Year Prospective Follow-Up Study », *Medicine* 94, n° 43 (octobre 2015): e1835, doi:10.1097/MD.0000000000001835; Rangmar Goelz et al.,

« Long-Term Cognitive and Neurological Outcome of Preterm Infants with Postnatally Acquired CMV Infection through Breast Milk », *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 98, n° 5 (septembre 2013): F430-33, doi:10.1136/archdischild-2012-303384; K. M. Turner et al., « Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants », *PEDIATRICS* 133, n° 3 (1 mars 2014): e609-15, doi:10.1542/peds.2013-2217.

⁶⁴ Joppe Nijman et al., « Hearing in Preterm Infants with Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, mai 2012, 1, doi:10.1097/INF.0b013e31825eb3e5; Jim et al., « Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk ».

⁶⁵ Marianne Forsgren, « Cytomegalovirus in Breast Milk: Reassessment of Pasteurization and Freeze-Thawing », *Pediatric Research* 56, n° 4 (octobre 2004): 526-28, doi:10.1203/01.PDR.0000143155.84802.A3; Henrik Friis et H. Kerzel Andersen, « Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at-20 degrees C and pasteurisation. », *Br Med J (Clin Res Ed)* 285, n° 6355 (1982): 1604–1605; MohammadBagher Hosseini et al., « Evaluation of the Freeze–Thawing Method in Reducing Viral Load of Cytomegalovirus in Breast Milk of Mothers of Preterm Infants », *Breastfeeding Medicine* 11, n° 10 (décembre 2016): 557-60, doi:10.1089/bfm.2016.0107.

⁶⁶ Lombardi et al., « Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection in Very Low Birth Weight Infants ».

SERMENT D'HIPPOCRATE :

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

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

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

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Mr KOVACIC Laszlo

Titre : Comparaison des protocoles de nutrition entérale chez les nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA et 1 500 grammes entre les CHU de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre.

Thèse de médecine spécialisée : Pédiatrie Année : 2017

Numéro d'identification : 2017ANTI0278

Mots clés : prématurité, nutrition, lait maternel, entérocolite ulcéro-nécrosante, croissance.

Résumé :

Introduction. La nutrition des nouveau-nés prématurés est une thérapeutique essentielle pour assurer une croissance staturo-pondérale optimale et diminuer les pathologies durant l'hospitalisation. L'objectif principal de cette étude était de comparer les paramètres de croissance à 36 semaines d'aménorrhée (SA) des prématurés de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g entre les unités de Néonatalogie des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre, où les protocoles de nutrition entérale sont différents. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence des pathologies de la prématurité et des décès, ainsi que les durées des thérapeutiques. *Matériels et méthodes.* Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers des nouveau-nés de chaque unité durant une période comprise entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2015. *Résultats.* Les populations maternelles et néonatales étaient comparables à l'inclusion. Le poids, la taille et le périmètre crânien (PC) moyens étaient significativement plus élevés à 36 SA à Fort-de-France (2 163 g vs 1 864 g ($p < 0,001$) ; 43,5 cm vs 41 cm ($p < 0,001$) ; 31,9 cm vs 30 cm ($p < 0,001$)). Le taux d'incidence des entéropathies était plus élevé à Pointe-à-Pitre (32,5 % vs 12,8 % ($p = 0,04$)). Le nombre de décès était plus important à Pointe-à-Pitre, sans différence significative (1 vs 7 ($p = 0,056$)). Il n'y avait pas de différences significatives pour les taux d'incidence des autres pathologies. Les durées moyennes d'utilisation de cathéter et de nutrition parentérale étaient plus importantes dans l'unité de Pointe-à-Pitre (21,4 jours et 25,4 jours vs 9,2 jours et 14,4 jours ($p < 0,001$)). *Discussion.* La croissance des prématurés de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g est meilleure dans l'unité de Fort-de-France où le lait utilisé est exclusivement maternel, en comparaison avec l'unité de Pointe-à-Pitre où le lait est exclusivement artificiel. Or, le lait artificiel pour les prématurés améliore la croissance staturo-pondérale au détriment d'un risque plus élevé d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Les durées de nutrition parentérale sont plus importantes à Pointe-à-Pitre du fait d'une moindre tolérance digestive des prématurés au lait artificiel. Ainsi, dans l'unité de Néonatalogie du CHU de Pointe-à-Pitre, la croissance staturo-pondérale n'est pas aussi importante qu'escomptée en parti du fait de l'incidence plus élevée des entéropathies. Une modification des protocoles en faveur du lait maternel, au CHU de Pointe-à-Pitre, permettrait d'améliorer la croissance des prématurés et de diminuer l'incidence de la morbi-mortalité.

Jury :

Président du jury : Mr le Professeur Philippe KADHEL

Juges : Mr le Professeur André-Pierre UZEL

Juges : Mr le Professeur Michel CARLES

Juges : Mr le Docteur Narcisse ELENGA

Directrice de thèse : Mme le Docteur Aude ABRIAL
