



**HAL**  
open science

# Contribution spécifique de la nutrition entérale et parentérale à la croissance du nouveau-né grand prématuré

Cécile Grenenko

► **To cite this version:**

Cécile Grenenko. Contribution spécifique de la nutrition entérale et parentérale à la croissance du nouveau-né grand prématuré. Pédiatrie. 2020. dumas-03012247

**HAL Id: dumas-03012247**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012247>**

Submitted on 18 Nov 2020

**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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

**CONTRIBUTION SPECIFIQUE DE LA NUTRITION  
ENTERALE ET PARENTERALE A LA CROISSANCE DU  
NOUVEAU-NE GRAND PREMATURE**

THESE DE MEDECINE (n° 2020 - 108)  
Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pédiatrie

Présenté et soutenu le 21 septembre 2020 par :

**GRELENKO Cécile**

**Président du Jury** : Monsieur le Professeur F. WALLOIS

**Membres du Jury** : Monsieur le Professeur D. DJEDDI

Madame le Professeur E. HARAUX

Madame le Docteur E. BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur A. LEKE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur G. KONGOLO

À mon président de jury,

**Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS**

Professeur des Universités-Praticien Hospitaliser (Physiologie)

Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale

Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie.*

*Merci pour tous vos enseignements durant ma formation médicale.*

*J'ai eu la chance de travailler et d'apprendre dans votre service.*

*Merci de partager avec moi votre passion de la neurophysiologie pédiatrique.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

À mon jury,

**Monsieur le Professeur Djamal DJEDDI**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Médecine Pédiatrique" Pôle "Femme - Couple – Enfant

*Je vous remercie d'avoir porté intérêt à mon travail et de me faire l'honneur de le juger.*

*Merci pour vos précieux enseignements dans le cadre du DES de pédiatrie.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.*

À mon jury,

**Madame le Docteur Elodie HARAUX**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier (Chirurgie infantile)

*Vous avez spontanément accepté de juger mon travail.*

*Très sensible à cet honneur, je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.*

À mon jury,

**Madame de Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

*Tu as très aimablement accepté de juger mon travail.*

*Merci pour les enseignements que tu m'as apportés, ta pédagogie et ta gentillesse.*

*Sois assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

À mon jury,

**Monsieur le Docteur André LEKE**

Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Soins intensifs de néonatalogie et unité mère-enfant" Pôle

"Femme - Couple - Enfant"

*Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury.*

*Merci pour vos enseignements et votre bienveillance.*

*Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect*

À mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Guy KONGOLO**

Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

*Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'encadrer mon travail.*

*Un grand merci pour tes conseils et ta gentillesse.*

*J'espère avoir la chance de pouvoir continuer à développer ce travail avec toi.*

*Reçois ma sincère gratitude et mon profond respect.*



À mes collègues,

**Au Professeur Berquin Patrick,**

**Au Docteur Le Moing Anne-Gaëlle,**

**Au Docteur Suiro Lesley,**

**Au Docteur Hery Loïc,**

**A toute l'équipe de neurologie pédiatrique et du CRTLA**

*Merci de vos enseignements. J'ai la chance de pouvoir continuer à travailler et me former avec vous.*

**Au Docteur Heberle Claire,**

**Au Docteur Routier-Letruque Laura,**

**A toute l'équipe de neurophysiologie pédiatrique,**

*Merci de votre accueil au sein du service. J'ai tout particulièrement aimé travailler avec vous.*

**A l'équipe de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU d'Amiens,**

*Merci de vos précieux enseignements. J'en garde une grande expérience.*

**Au Docteur Royer Mathilde,**

*Merci de ta grande aide pour ce travail.*

**À mes co-internes de pédiatrie,**

*Merci de votre soutien et votre amitié tout au long de cet internat.*

À mes amis et famille,

**À Quentin,**

*Merci pour ton soutien sans faille, ta gentillesse et ton humour. Tu illumines ma vie au quotidien. Je t'aime.*

**À ma famille,**

**Papa, Maman, Nicolas et Paul,**

**Mon parrain,**

**Céline et Amélie,**

*Merci pour votre présence et votre soutien depuis toujours. Vous êtes à la fois mon tremplin et mon filet, rien de tout cela ne serait possible sans vous. Merci tout particulièrement à maman pour la relecture orthographique.*

**À Camille et Barbara,**

*Je suis très heureuse que les études de médecine nous ont réunies. Notre entraide et nos rires m'ont été essentiels. Merci à vous mes précieuses amies.*

## Abréviations

ATP : adénosine triphosphate

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtale

CAP : canal artériel persistant

CHU : centre hospitalo-universitaire

CNIL : commission Nationale de l'Information et des libertés

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

GP : gain pondéral

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

INBP : infection néonatale bactérienne précoce

MAP : menace d'accouchement prématuré

NE : nutrition entérale

NP : nutrition parentérale

cNE : apport calorique par voie entérale

cNP : apport calorique par voie parentérale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PC : périmètre crânien

Rcpe : rapport calorique parentérale-entérale

SA : semaine d'aménorrhée

VC : vitesse de croissance

## **Table des matières**

Introduction .....	12
Objectifs de l'étude.....	20
Matériel et méthodes .....	21
Résultats .....	27
Discussion .....	41
Conclusion.....	51
Bibliographie .....	52
Résumé .....	59

## INTRODUCTION

### I. Le nouveau-né prématuré

#### 1. Généralités

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par un âge gestationnel à la naissance inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) (1). Elle représente environ 11% des naissances dans le monde et environ 60 000 naissances/an en France (2). On distingue la prématurité moyenne ou tardive (naissance entre 32 SA et 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (naissance entre 28 SA et 31 SA + 6 jours) et la très grande prématurité (naissance entre 22 SA et 27 SA + 6 jours). Pour ces nouveau-nés prématurés, il a également été établi une classification selon le poids de naissance : les nouveau-nés de petit poids de naissance < 2500g, de très petit poids de naissance < 1500g et d'extrême petit poids de naissance < 1000g (1). Enfin, selon le poids de naissance pour l'âge gestationnel, le nouveau-né est dit petit pour l'âge gestationnel (PAG) lorsque le poids de naissance est < 10<sup>ème</sup> percentile selon des courbes de référence (par exemple les courbes de croissance AUDIPOG) (3). Un PAG est plus fréquent chez les nouveau-nés prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme et ceux-ci présentent un risque de mortalité et morbidité augmenté en comparaison du nouveau-né prématuré eutrophe.

Les nouveau-nés prématurés sont caractérisés par l'immaturation de toutes les fonctions physiologiques (thermorégulation, ventilatoire, digestive, neurologique...) à l'origine de pathologies spécifiques (4). Les nouveau-nés grands prématurés de terme < 32 SA nécessitent une prise en charge en centre de niveau III, dans un environnement spécifique (incubateur), avec aide au maintien des fonctions vitales (ventilatoire, circulatoire) et nutrition adaptée (5). La prématurité est associée à un taux de mortalité et morbidité d'autant plus élevé que le terme de naissance est petit, avec essentiellement des séquelles à long terme de type neuro-motrices et neurosensorielles, cognitives, respiratoires et au niveau de la croissance staturo-pondérale (6–9).

En naissant prématurément, la période de vitesse de croissance la plus importante (le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse) est interrompue. La nutrition du nouveau-né prématuré est une préoccupation majeure des pédiatres et néonatalogistes. En effet, il a été montré que des

apports nutritionnels inadéquats sont associés à un ralentissement de la croissance, des complications post-natales plus sévères et des comorbidités neuro-développementales (10–12). La pratique de la nutrition chez les nouveau-nés grands prématurés est mixte : entérale et parentérale. Elle est orientée par des *guidelines* récentes de 2018, qui rappellent les besoins quotidiens en eau, macronutriments, électrolytes, oligoéléments et vitamines pour la nutrition parentérale (13–20). Ces recommandations indiquent l'apport calorique total et les apports en ces différents composants nécessaires en fonction de l'âge gestationnel à la naissance, du poids de naissance et de l'âge post-natal.

## 2. Croissance

La croissance est le recours classique pour évaluer la nutrition en pédiatrie, notamment chez le nouveau-né prématuré. Le potentiel de croissance est maximal chez le nouveau-né, puis il diminue progressivement au fur et à mesure que l'enfant approche de l'âge adulte (21). Il existe plusieurs méthodes cliniques pour évaluer la croissance du nouveau-né prématuré, avec cependant une certaine hétérogénéité des méthodes employées entre les différentes études (22). Les mesures anthropométriques (poids, taille et périmètre crânien) sont les approches les plus souvent utilisées en pratique.

La méthode d'évaluation de la croissance du nouveau-né la plus fréquemment utilisée est celle qui consiste à calculer le gain pondéral (GP) en g/kg/jour. Le gain pondéral cible est de l'ordre de 15 à 20 g/kg/jour chez les nouveau-nés prématurés (23–25). On évalue également la croissance en taille et périmètre crânien (PC), qui est classiquement de 1 cm/semaine pour ces deux paramètres chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance(26).

La deuxième méthode d'évaluation de la croissance est le suivi d'un couloir eutrophique selon des courbes de références établies pour cette population spécifique de nouveau-nés prématurés. Parmi ces courbes de référence, on peut citer les courbes de l'INTERGROWTH (2015), de Fenton (2013) et d'Olsen (2010) (27–29). L'évaluation de la croissance par la variation du poids, taille et périmètre crânien en Z-score (qui correspond à l'écart à la médiane) par rapport à une courbe de référence est intéressante car elle a l'avantage de prendre en compte l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né (30).

Les paramètres biologiques pour l'évaluation de l'état nutritionnel sont principalement les marqueurs du métabolisme protidique : l'albumine, la pré-albumine, la protidémie et l'urée sérique. Ces marqueurs biologiques sont toutefois difficiles à interpréter en période néonatale chez les prématurés. Un dosage de l'urée sérique augmenté peut refléter l'oxydation des protéines secondaire à un apport optimal mais peut également résulter d'un excès d'apport d'acides aminés (31,32). En phase de croissance stable, il a été montré que l'ajustement des apports protidiques entéraux en fonction du dosage de l'urée sanguine permettait une meilleure croissance (33,34). La concentration des protides plasmatique peut représenter l'anabolisme protéique, mais il n'y a pas d'étude qui a validé de façon formelle cette association. Une méthode plus précise consiste en la réalisation du bilan azoté, par le calcul des apports en acides aminés et la perte azotée urinaire. Bien que cette mesure soit difficilement réalisable en pratique, on retrouve quelques études dans la littérature ayant réussi à déterminer cette balance azotée chez les nouveau-nés prématurés (35,36).

Le corps humain est majoritairement composé d'eau et chez les nouveau-nés prématurés, comparativement aux nouveau-nés à terme, le poids corporel est surtout représenté par l'eau et la masse maigre plutôt que par la masse grasse. Comme repère, on peut dire que l'eau contribue à environ 90% du poids corporel du fœtus de 24 SA, environ 75% du poids corporel du nouveau-né à terme et environ 50% du poids corporel de l'adulte (37). Ainsi, il a été décrit 3 grandes phases physiologiques de la période néonatale liées aux mouvements d'eau : la phase de transition, la phase intermédiaire et la phase de croissance stable (38). La phase de transition correspond à la période post-natale immédiate, marquée par une relative oligurie et des pertes insensibles cutanées importantes, correspondant à une perte de poids sur les premiers jours de vie (39,40). Cette période se situe entre la naissance et la perte de poids maximale, généralement entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de vie mais pouvant aller jusqu'au 8<sup>ème</sup> jour de vie chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance (38). Cette perte de poids physiologique n'excède pas 10% du poids de naissance chez les nouveau-nés à terme, mais peut être plus importante chez les nouveau-nés prématurés (41). La phase intermédiaire correspond ensuite à la période de retour au poids de naissance et la phase de croissance stable à la période de prise de poids continue selon un GP d'environ 15-20 g/kg/jour.

La croissance est un phénomène complexe et multifactoriel qui ne dépend pas uniquement des apports nutritionnels mais également de l'âge gestationnel, de facteurs génétiques, environnementaux, sociaux et de la morbidité associée (32).

### 3. Complications liées à la prématurité

Le nouveau-né grand prématuré est un être fragile, susceptible de développer des pathologies spécifiques, des complications liées aux soins et dans certains cas son pronostic vital est engagé. La présence d'une ou plusieurs de ces complications va impacter la nutrition et la croissance de ces patients.

La situation la plus critique est celle de l'état de choc, correspondant en une défaillance du système cardiovasculaire responsable d'un défaut de perfusion des organes, qui peut résulter de différentes causes (septique, cardiogénique, obstructif et hypovolémique) (5). Dans cette situation dite d'instabilité hémodynamique, on observe un catabolisme secondaire à la libération de catécholamines et glucocorticoïdes. La nutrition entérale doit être diminuée voire interrompue par risque de mauvaise tolérance due à la mauvaise perfusion digestive.

La persistance du canal artériel chez le nouveau-né prématuré (dont la fermeture se fait habituellement dans les 24 à 48h de vie chez le nouveau-né à terme) est d'autant plus fréquente que l'âge gestationnel est petit, avec une incidence de 70 à 80% avant 28 SA (42). Cette persistance du canal artériel va entraîner un *shunt* droit-gauche, avec comme conséquences un hyperdébit pulmonaire et un hypodébit systémique (43). Bien qu'il n'y ait aucun bénéfice démontré actuellement à arrêter l'alimentation entérale en présence d'un canal artériel ou en cas de traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien pour traiter ce canal, il est souvent nécessaire de diminuer la ration pour s'adapter à la tolérance digestive de l'enfant. De plus, les apports liquidiens totaux sont souvent diminués pour ne pas majorer l'effet de surcharge au niveau pulmonaire (44).

Chez les enfants grands prématurés, un support ventilatoire est nécessaire, il peut être de type non-invasif (ventilation en pression positive, type CPAP®) ou invasif par voie endotrachéale. Selon le mode ventilatoire, la dépense énergétique et les pertes insensibles d'origine respiratoire ne sont pas les mêmes.

Il existe une susceptibilité particulièrement forte aux infections par immaturité du système immunitaire. En situation d'infection avec une réponse inflammatoire en réaction à l'agent pathogène, le métabolisme énergétique est perturbé. L'organisme est alors en situation de catabolisme et on peut observer une intolérance glucidique et une dyslipidémie (45–47).

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est la plus fréquente des urgences digestives néonatales, dont la prévalence est de 3 à 5% et pouvant toucher 10 à 15% des nouveau-nés de poids < 1000g (48). Elle correspond à une inflammation du tube digestif pouvant aller jusqu'à



la nécrose de la muqueuse intestinale voire la perforation de l'intestin (49). Le traitement médical, instauré en première intention, consiste en la mise au repos de l'appareil digestif. En cas d'évolution défavorable ou de perforation digestive, une intervention chirurgicale est alors indiquée (50).

## II. Nutrition du nouveau-né prématuré

### 1. Nutrition entérale

L'alimentation entérale doit être débutée le plus tôt possible chez l'enfant prématuré. Il est reconnu que l'absence de nutriments dans la lumière digestive aboutit à une atrophie rapide de la muqueuse intestinale, à des perturbations de l'absorption des nutriments, à un déficit immunitaire local et à l'exacerbation de réponses inflammatoires, voire un risque majoré d'ECUN (51). Le lait maternel est la source naturelle en nutriments et énergie nécessaires au nouveau-né et confère divers autres avantages parmi lesquels peuvent être cités un meilleur développement des défenses immunitaires, des interactions parents-enfant et du développement neurocognitif (52).

Dans les premières semaines de vie, le déploiement structurel et la maturation fonctionnelle du tube digestif ne sont pas encore complets. L'alimentation entérale peut être mal tolérée car il s'agit d'une alimentation plus osmolaire que le liquide amniotique, administrée dans un intestin immature dont la motricité est pauvre, parfois en situation de stress. Par ailleurs, ces enfants sont colonisés par une flore pathogène caractéristique des unités de réanimation néonatale, susceptible d'entraîner une cascade inflammatoire due au déséquilibre du microbiote intestinal (51). Ces raisons expliquent l'incapacité d'assumer les rations de laits complètes pour couvrir les besoins énergétiques à ce stade de vie. En pratique, une nutrition mixte composée du lait administré par sonde gastrique et d'un complément par nutrition parentérale est réalisée.

L'alimentation entérale minimale ou « trophique » (correspondant à environ 10-20 ml/kg/jour de lait) doit être débutée le plus tôt possible, dès les premiers jours de vie (53). La quantité est augmentée progressivement, de façon quotidienne, selon la tolérance digestive du nouveau-né, pour permettre finalement de couvrir les besoins nutritionnels et de s'affranchir de la nutrition parentérale. L'alimentation entérale est initialement administrée par sonde gastrique, tant que l'oralité n'est pas acquise.

Etant donné les nombreux bénéfices aujourd'hui bien reconnus, il est recommandé d'apporter du lait maternel en priorité ou du lait maternel de don jusqu'à ce que les enfants pèsent au moins 1500g (54). Les besoins nutritionnels des nouveau-nés prématuré ne sont pas les mêmes que les nouveau-nés à terme et en réponse à cela le lait de mère ayant accouché prématurément contient plus de protéines et d'énergie que le lait de mère ayant accouché à terme (55). Cette différence est surtout visible dans le 1<sup>er</sup> mois de vie. Pour s'adapter encore plus aux besoins nutritionnels des prématurés, le lait maternel ou le lait maternel de don doit être « enrichi » ou « fortifié » en protéines, lipides, glucides et oligo-éléments à partir d'une ration de lait entérale de 70-80 ml/kg/jour (56,57).

## 2. Nutrition parentérale

L'alimentation parentérale est un élément indispensable de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, car elle permet de compléter l'alimentation entérale pour répondre aux besoins nutritionnels de ces patients. La nutrition parentérale peut être standardisée ou individualisée (dite « à la carte ») (58). Cette dernière a l'avantage de permettre d'adapter au mieux les apports nutritionnels selon l'état de santé clinique du nouveau-né et les paramètres biologiques, mais elle est aussi plus coûteuse en temps de prescription et de préparation (58,59). La nutrition parentérale individualisée est plus adaptée aux grands prématurés avec un très petit poids de naissance : elle permet une meilleure croissance, réduit la période d'administration de nutrition parentérale exclusive et n'entraîne pas plus de complication par rapport à la nutrition parentérale standardisée (60).

La nutrition parentérale est administrée directement dans la circulation sanguine, en perfusion continue. La voie d'abord de choix chez les grands prématurés en unité de réanimation est la voie veineuse centrale (cathéter veineux ombilical dans les premiers jours de vie, puis cathéter épicutanéocave). En cas de nutrition parentérale exclusive prolongée, peut apparaître une cholestase (61). Il existe également des risques liés à la pose et à la présence d'un cathéter central, notamment un risque de complication infectieuse. Pour ces raisons, on cherche en pratique à s'affranchir dès que cela est possible de la nutrition parentérale pour une nutrition entérale exclusive.

### 3. Apports nutritionnels recommandés

#### a. Apports hydriques

Les besoins hydriques par unité de masse corporelle sont très élevés chez le nouveau-né et décroissent au fur et à mesure du temps, jusqu'à l'âge adulte (62). Les apports hydriques recommandés le premier jour de vie chez les nouveau-nés prématurés vont de 60 à 100 ml/kg/jour selon le poids de naissance, ils sont d'autant plus importants que le poids de naissance est faible (17). Ils doivent être augmentés tous les jours de 10 à 20 ml/kg/jour (selon la perte de poids, la diurèse et le ionogramme sanguin) jusqu'à environ 160 ml/kg/jour. Ces apports hydriques recommandés sont établis selon les mécanismes physiologiques du premier mois de vie, ils doivent être adaptés en fonction des conditions pathologiques du nouveau-né (sepsis, canal artériel persistant, photothérapie intensive, etc.). Ces apports hydriques recommandés représentent les apports hydriques de nutrition entérale et parentérale mais également l'apport liquidien des médicaments, qui dans certaines situations représente une quantité non négligeable d'apport hydrique.

#### b. Apports énergétiques

En nutrition, les apports énergétiques nécessaires sont calculés selon la dépense énergétique totale qui regroupe 4 paramètres : le métabolisme de base, la thermogénèse alimentaire, l'activité physique et la croissance (63). Le métabolisme de base est l'énergie nécessaire pour le maintien des fonctions vitales, on l'estime chez les nouveau-nés par la dépense énergétique de repos. La thermogénèse alimentaire est l'énergie nécessaire pour la digestion, l'absorption et le stockage des nutriments. L'énergie nécessaire pour la croissance est maximale en période néonatale puis diminue au fur et à mesure de la vie jusqu'à l'âge adulte : elle est approximativement de 175 kcal/jour entre 0 et 3 mois, de 60 kcal/jour entre 4 et 6 mois et de 20 kcal/jour entre 6 et 12 mois (21). L'activité physique est considérée comme minimale pour les nouveau-nés prématurés.

Pour une croissance cible similaire à la croissance in-utéro estimée à 17-20 g/kcal/jour, les besoins énergétiques recommandés pour les nouveau-nés prématurés alimentés par voie entérale exclusive sont de 110 à 135 kcal/kg/jour (53). Les recommandations concernant les besoins énergétiques des nouveau-nés prématurés alimentés par voie parentérale sont

extrapolées à partir de ces données, en soustrayant l'énergie de la thermogénèse alimentaire qui est estimée à environ 30 kcal/kg/jour (64–66). Les besoins énergétiques parentéraux de l'enfant prématuré sont au minimum de 45 à 55 kcal/kg/jour pour le premier jour de vie, puis sont de 90 à 120 kcal/kg/jour après la phase post-natale immédiate de perte de poids (16). Les 3 macronutriments sources d'énergie pour l'organisme sont les glucides, les lipides et les protéines.

Les glucides (ou hydrates de carbone) sont une source principale d'énergie en nutrition. Le glucose est utilisé par toutes les cellules et représente une source d'énergie majeure pour les muscles, le foie et tout particulièrement le cerveau. L'apport de glucose chez le nouveau-né prématuré est débuté dès les premières heures de vie, avec au premier jour de vie un objectif entre 5.8 et 11.5 g/kg/jour (15). Il est augmenté progressivement en fonction des glycémies, en général de 2 en 2g/kg/jour, jusqu'à atteindre un objectif entre 11.5 et 14.4 g/kg/jour. Un apport trop faible en glucose conduit à des hypoglycémies et un apport excessif aboutit à une lipogénèse avec stockage de graisse dans le foie (stéatose hépatique) (67).

L'apport en lipides par voie parentérale peut débuter immédiatement après la naissance et ne doit pas être retardé de plus d'un jour ou deux après la naissance pour les nouveau-nés prématurés (19). L'apport lipidique parentéral est initié à hauteur de 0.5 à 1 g/kg/jour et augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg/kg/jour. Afin d'éviter un déficit en acides gras essentiels, un apport minimum de 0.25 g/kg/jour d'acide linoléique est recommandé chez le prématuré. Il est préférable d'utiliser des émulsions lipidiques à 20%, plus proche des concentrations physiologiques en phospholipides et cholestérol, avec des sources d'acides gras diversifiés comprenant des acides gras à chaîne moyenne.

Les besoins en acides aminés sont particulièrement élevés chez l'enfant prématuré en raison de besoins spécifiques pour la croissance et notamment le développement cérébral. L'apport en acides aminés par voie parentérale doit débuter dès le premier jour de vie, au minimum à 1.5 g/kg/jour, puis être augmenté progressivement jusqu'à atteindre un objectif de 2.5 à 3.5g/kg/jour (13). Un minimum de 65 kcal/kg/jour apportées par les glucides et les lipides est recommandé pour cet apport de 2.5 à 3.5g/kg/jour d'acides aminés, cependant, les apports optimaux de glucose et de lipides pour favoriser au maximum la synthèse protéique et la croissance n'ont pas été déterminés (68).

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **Objectif principal**

- Evaluer la croissance chez le nouveau-né grand prématuré hospitalisé en unité de réanimation durant le premier mois de vie selon le mode de nutrition (nutrition entérale et parentérale)

### **Objectif secondaire**

- Analyser les corrélations entre les apports en différents macronutriments (glucides, lipides, protides), le gain pondéral et la protidémie

## MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique chez les nouveau-nés grand prématurés hospitalisés en réanimation néonatale au CHU d'Amiens durant le premier mois de vie, ayant bénéficié d'une nutrition entérale et parentérale. Pour augmenter au maximum notre effectif, nous avons réalisé le recueil des patients dès la date d'acquisition du logiciel Lopiren® dans le service de réanimation néonatale, ainsi nous avons recruté les patients hospitalisés sur une période d'un an, du 01/03/2019 au 01/03/2020. La liste des patients a été établie à partir du logiciel DxCare®, par la recherche des dossiers médicaux des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale au CHU d'Amiens sur cette période. Les données médicales, biologiques et nutritionnelles ont été collectées à partir des logiciels médicaux DxCare® et Logipren®.

Pour cette étude non interventionnelle, une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée (n°PI2020\_843\_0091)

### 1. Patients

#### a. Critères d'inclusion

Les nouveau-nés étaient inclus dans l'étude lorsque l'âge gestationnel à la naissance était < 32 SA, lorsqu'ils avaient été hospitalisés en réanimation néonatale au CHU d'Amiens pendant le premier mois de vie et avaient bénéficié d'une nutrition mixte (entérale et parentérale).

#### b. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient : un âge gestationnel à la naissance > 32 SA, la présence d'une pathologie génétique ou malformative connue pour avoir un impact sur la croissance post-natale, une durée de séjour hospitalier < 1 mois en réanimation néonatale ou le décès survenu dans le 1<sup>er</sup> mois de vie.

## 2. Données

### a. Données cliniques et biologiques

Concernant la période anténatale et la naissance :

- La cause de la prématurité (maternelle ou fœtale) : menace d'accouchement prématuré (MAP), anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), chorioamniotite, atteintes vasculaires
- Le mode de naissance : voie basse ou césarienne
- La notion de grossesse unique ou multiple
- La réalisation d'une corticothérapie anténatale
- Le terme de naissance
- Le poids, la taille et le PC de naissance
- Le score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes

Concernant la période du premier mois de vie : la mesure du poids et la diurèse quotidienne, ainsi que la taille et le périmètre crânien hebdomadaire. La présence de comorbidités liées à la prématurité : le type d'assistance respiratoire (invasive, non-invasive), la présence d'une instabilité hémodynamique avec nécessité d'amines vasoactives, la survenue d'une entérocolite de stades 3 et 4, d'une hémorragie intraventriculaire de stades 3 et 4, d'une infection, d'un canal artériel persistant et le recours à une chirurgie au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Lorsque le nouveau-né avait bénéficié d'un bilan biologique sanguin, la valeur de la protidémie (g/L) a été relevée.

### b. Données relatives à la nutrition :

Dans le service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens, les patients bénéficient d'une nutrition parentérale individualisée dont la prescription est informatisée via le logiciel Logipren®. Les données du bilan nutritionnel journalier étaient consultables dans l'onglet « historique des prescriptions ». Les données relatives à la nutrition relevées comportaient les apports hydriques (ml/kg/jour), les apports caloriques (kcal/kg/jour) avec le détail en macronutriments, glucides, lipides et protides (g/kg/jour) de façon journalière sur le premier mois de vie avec distinction selon le mode de nutrition (entérale/parentérale).

Le type de lait prescrit quotidiennement au lactarium était noté : colostrum pasteurisé, lait maternel pasteurisé, lait de femme, lait maternel cru et lait artificiel. La quantité de macronutriments apportée par le lait était déduite de la composition moyenne de lait et de l'enrichissement spécifique assuré.

### 3. Critères de jugement

#### a. Caractérisation du mode de nutrition

Afin d'objectiver la contribution relative des deux voies d'administration des calories, nous avons utilisé un indice représentant le rapport de dominance entre les deux modes de nutrition : le rapport calorique parentérale/entérale ou  $R_{cpe}$ . Cet indice était déterminé par la formule :

$$R_{cpe} = \frac{cNP - cNE}{cNP + cNE}$$

Où cNE et cNP correspondent respectivement aux calories apportées par les voies entérales et parentérales. Dans le contexte de notre étude,  $R_{cpe}$  permet de caractériser le mode d'alimentation prédominant :  $R_{cpe} < 0$  correspond à un apport calorique majoritaire par nutrition entérale et  $R_{cpe} > 0$  correspond à un apport calorique majoritaire par nutrition parentérale. La gamme des valeurs de  $R_{cpe}$  s'étend de -1 (nutrition entérale exclusive) à +1 (nutrition parentérale exclusive).

Les valeurs d'apports caloriques apparaissant dans les modèles correspondent à un cumul sur des périodes précises :

-de **J8 à J14** ; soit le cumul total des calories sur la **2<sup>ème</sup> semaine** de vie

-de **J15 à J21** ; soit le cumul des calories sur la **3<sup>ème</sup> semaine** de vie

-de **J22 à J28** ; soit le cumul des calories sur **4<sup>ème</sup> semaine** de vie

-de **J8 à J28** ; soit le cumul des calories de la **2<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> semaine** de vie.

La 1<sup>ère</sup> semaine de vie correspondant à une perte de poids physiologique liée aux mouvements d'eau n'a pas été incluse pour les statistiques analytiques.



b. Evaluation de la croissance

Le critère de jugement principal était le gain pondéral (GP) calculé par la formule :

$$GP(g/kg/j) = \left( \frac{1000 \times [P_{Jb} - P_{Ja}]}{0.5 \times [P_{Jb} + P_{Ja}]} \right) / Jb - Ja$$

Avec  $P$ , le poids corporel en gramme et  $Jb$  et  $Ja$  correspondant à l'âge postnatal en jours.  $Jb - Ja$  correspond au nombre de jour entre les deux mesures de poids. Cette estimation de la croissance pondérale est réalisée sur une fenêtre temporelle de 3 jours pour l'analyse descriptive. Elle est moyennée sur une fenêtre temporelle de 7 jours pour évaluer la croissance pondérale semaine par semaine et sur 21 jours pour estimer la croissance entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine de vie. Cette formule du gain pondéral correspond à la méthode de calcul validée de l'*Average 2-point method* (23).

Les critères de jugements secondaires étaient :

-L'écart en Z-score par rapport aux courbes de croissance de références de Fenton pour le poids, la taille et le PC. Le Z-score est définie par la formule :

$$Z = \frac{(xi - X)}{s}$$

Avec  $Z$  correspondant au Z-score,  $xi$  correspondant à la valeur de poids, taille ou PC du sujet,  $X$  correspondant à la valeur moyenne selon la courbe de référence et  $s$  correspondant à l'écart-type.

Dans notre étude, le Z-score était déterminé par la technique *LMS*.

-La vitesse de croissance pondérale, staturale et de PC en Z-score, calculée selon :

$$VC = Z - score_{Jb} - Z - score_{Ja}$$

Où  $VC$  correspond à la vitesse de croissance,  $Z-score_{Jb}$  et  $Z-score_{Ja}$  correspondent à la valeur du Z-score pour les mesures de poids, taille ou PC selon l'âge post-natal. Pour la vitesse de croissance pondérale, celle-ci est définie par la différence entre le Z-score à J28 et le Z-score à J8. Pour les vitesses de croissance staturale et de PC, celles-ci sont définies par la différence entre le Z-score de la mesure la plus tardive et le Z-score de la mesure la plus précoce, ces mesures n'étant pas toujours réalisées au même âge post-natal pour tous les enfants.

-Les vitesses de croissance staturale et du périmètre crânien, exprimées en cm/m/semaine selon la formule :

$$VC (cm/m/sem) = \left( \frac{100 \times [M_{Jb} - M_{Ja}]}{[M_{Jb} - M_{Ja}] \times 0.5} / Jb - Ja \right) \div 7$$

Où  $VC$  correspond à la vitesse de croissance,  $M_{Jb}$  correspond à la mesure la plus tardive de taille ou PC en cm,  $M_{Ja}$  correspond à la mesure la plus précoce de taille ou PC en cm et où  $Jb - Ja$  correspond au nombre de jours entre ces deux mesures.

-La protidémie en g/L, avec la moyenne de la protidémie période (selon les périodes d'intérêt décrites ci-dessus) lorsque plusieurs bilans sanguins avaient été réalisés sur une même période.

#### 4. Analyses statistiques

L'analyse descriptive a été réalisée à l'aide de la médiane et l'intervalle interquartile (et/ou moyenne avec écart-type) pour les données quantitatives et à l'aide de pourcentage et de l'effectif pour les données qualitatives ou catégorielles.

En analyse univariée, les corrélations entre variables quantitatives ont été analysées avec le test de Bravais-Pearson ou de Spearman (si test paramétrique non applicable). Une régression linéaire simple a été réalisée pour étudier les paramètres d'évaluation de la croissance selon la prédominance de l'apport calorique nutritionnel. Les paramètres d'évaluation choisis étaient le GP, la vitesse de croissance pondérale, staturale et du PC en Z-score et la protidémie. Ces relations s'exprimaient selon la formule (exemple pour le GP) :

$$GP(i) = \alpha_1 * R_{cpe} (i) + w(i)$$

Où  $\alpha_1$  reflète la relation entre le mode de nutrition et le gain pondéral, le terme  $w$  est un résidu aléatoire et indépendant et  $i$ , le numéro du patient.

Pour évaluer l'impact du mode de nutrition sur le gain pondéral en tenant compte d'éventuels facteurs de confusion, nous avons introduit dans le modèle multivarié les paramètres susceptibles d'influencer la croissance somatique (69). Ces paramètres ont été limité au nombre de 4 : poids de naissance, terme de naissance, apport calorique total et bilan entrée-sortie. Les meilleurs modèles étaient désignés sur la base des critères de *l'Akaike Information Criterion (AIC)* et le critère BIC (70,71).

Les données ont été analysées à l'aide des logiciels Excel® et R®. La valeur de l'erreur- $\alpha$  pour la significativité statistique est de 5% ( $p < 0.05$ ).

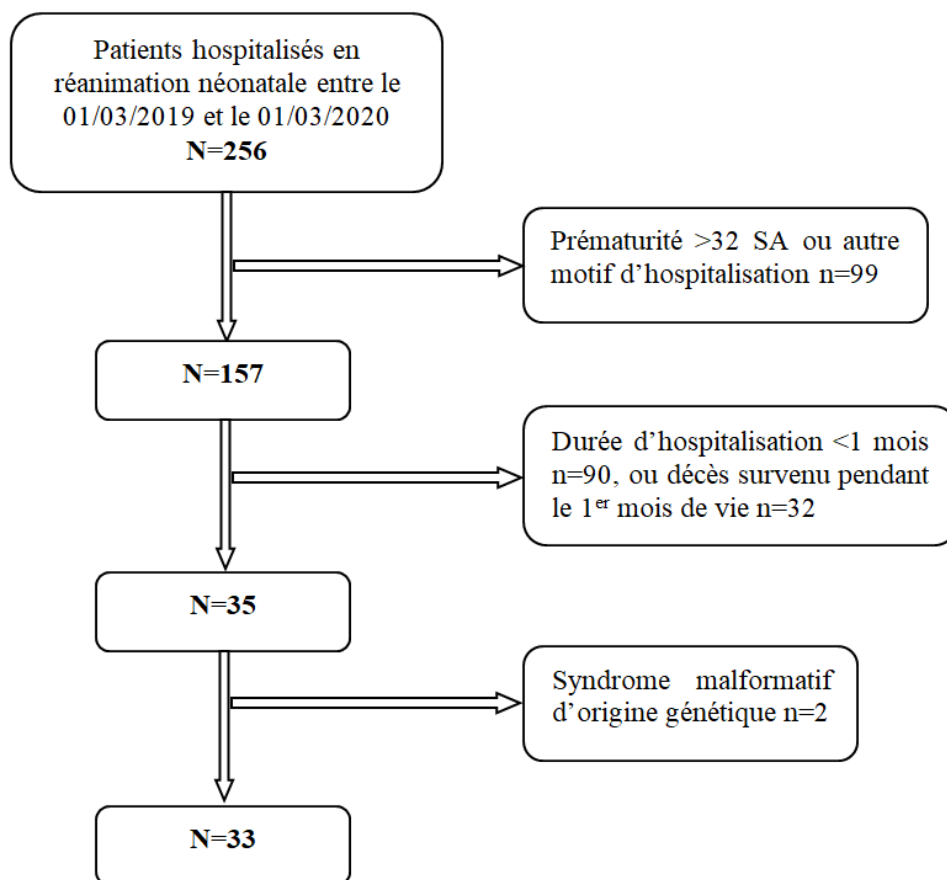
## RESULTATS

### 1. Population

#### a. Recrutement des sujets

Dans le service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens, 256 patients ont été hospitalisés entre le 01/03/2019 et le 01/03/2020 (Figure 1). Parmi ces patients, 157 étaient des nouveau-nés prématurités de terme de naissance < 32 SA. Sur ces 157 nouveau-nés grands prématurés, 90 avaient une hospitalisation d'au moins d'un mois et 32 étaient décédés avant le 30<sup>ème</sup> jour de vie. Deux patients qui présentaient un syndrome poly-malformatif d'origine génétique ont été exclus. Au total, 33 nouveau-nés grands prématurés remplissant les critères de durée de séjour  $\geq 30$  jours et de terme de naissance < 32 SA ont été inclus dans cette étude.

**Figure 1.** Diagramme de flux des patients inclus dans notre étude sur la croissance et nutrition des nouveau-nés prématurés



## b. Description de la population

Les nouveau-nés de notre population avaient un terme de naissance de  $26.7 \pm 1.7$  SA et un poids de naissance de  $794.5 \pm 208.9$  g. Les caractéristiques périnatales de la population étudiée est disponible dans le Tableau 1. Parmi ces 33 enfants prématurés (19F/14M), 24 (73%) étaient nés à un terme inférieur à 30 SA et 30 (91%) avaient un poids de naissance inférieur à 1000 g. La taille de naissance était de  $33 \pm 2.8$  cm et le périmètre crânien de naissance de  $23 \pm 1.7$  cm. Un PAG < 10<sup>e</sup> percentile était retrouvé chez 10 des sujets (30%) et 7 nouveau-nés (21%) étaient issus de grossesse multiple.

Chez 14 sujets (33%), la prématurité était secondaire à une menace d'accouchement prématuré (MAP) spontanée, sans étiologie évidente retrouvée. Chez 3 patients (9%) elle était secondaire à une cause maternelle (éclampsie principalement). La naissance prématurée survenait dans un contexte d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) chez 11 sujets (33%) et dans un contexte de chorioamniotite chez 5 sujets (15%). Vingt-et-un nouveau-nés (64%) avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale. Pour 22 des nouveau-nés (67%) la naissance s'était déroulée par voie basse. Le score d'APGAR moyen à la naissance était de 6.8/8.7/9 respectivement à 1, 5 et 10 minutes de vie.

Concernant les complications de la prématurité durant le 1<sup>er</sup> mois de vie, 28 patients (85%) avaient nécessité une ventilation invasive au cours du premier mois de vie, avec une durée moyenne de ventilation invasive de  $17.4 \pm 12$  jours sur les 30 premiers jours de vie. Seize patients (48%) avaient présenté une instabilité hémodynamique ayant nécessité un traitement par amines vasoactives, avec une durée moyenne de traitement de  $4.4 \pm 6.4$  jours. Dix-huit patients (55%) avaient présenté un canal artériel persistant, dont la fermeture (spontanée, médicale ou chirurgicale) était obtenue en moyenne au  $4.9^{\text{ème}} \pm 6.9$  jour de vie. Quinze enfants (45%) avaient présenté une ECUN de stades 3-4 ayant nécessité un arrêt transitoire de l'alimentation entérale. Six nouveau-nés (18%) ont nécessité une chirurgie au cours du premier mois de vie (pour entérocolite, perforation digestive ou fermeture du canal artériel). Vingt et un nouveau-nés (64%) ont présenté une suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce (IBNP) non confirmée, 6 (18%) une IBNP confirmée et 26 (79%) une infection secondaire au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de stades 3-4 était retrouvée chez 8 patients (24%).

**Tableau 1.** Caractéristiques périnatales de la population étudiée.

<i>N=33</i>	<i>Effectif et pourcentage</i>	<i>Moyenne et écart type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Sexe féminin	19 (58%)			
Terme de naissance (SA)		26.7 ± 1.7	23.6	30.9
Poids de naissance (g)		794.5 ± 208.9	550	1050
Taille de naissance (cm)		33 ± 2.8	29	41
PC de naissance (cm)		23 ± 1.7	20	29
PAG < 10 <sup>e</sup> percentile	10 (30%)			
Grossesse multiple	7 (21%)			
Corticothérapie anténatale	21 (64%)			
Causes de la prématurité				
MAP spontanée	14 (43%)			
ARCF	11 (33%)			
Chorioamniotite	5 (15%)			
Cause maternelle	3 (9%)			
Accouchement voie basse	22 (67%)			
APGAR				
1 minute		6.8 ± 3.1	0	10
5 minutes		8.7 ± 2.1	0	10
10 minutes		9 ± 1.3	5	10
Ventilation invasive (n), durée (j)	28 (85%)	17.4 ± 12 j	2 j	30 j
Traitement par amines vasoactives (n), durée (j)	16 (48%)	4.4 ± 6.4 j	2 j	24 j
CAP (n), âge de fermeture du canal (j)	18 (55%)	4.9 ± 6.9 j	3 j	17 j
ECUN stades 3-4	15 (45%)			
Chirurgie néonatale	6 (18%)			
Infections				
Suspicion d'INBP	21 (64%)			
INBP confirmée	6 (18%)			
Infection secondaire	26 (79%)			
HIV stades 3-4	8 (24%)			

SA : semaine d'aménorrhée, PC : périmètre crânien, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel, MAP : menace d'accouchement prématuré, ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal, CAP : canal artériel persistant, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, HIV : hémorragie intra-ventriculaire.

## 2. Description de la nutrition et de la croissance sur le 1<sup>er</sup> mois de vie

### a. Nutrition

Tous les nouveau-nés avaient bénéficié d'une nutrition entérale et parentérale individualisée au cours du premier mois de vie. L'initiation de l'alimentation parentérale était immédiate, dès le premier jour de vie pour tous les enfants. L'alimentation entérale était débutée le plus souvent (73% des cas) au 2<sup>ème</sup> jour de vie, dans 18% des cas dès le premier jour de vie et dans 9% des cas plus tardivement. Chez 15 patients (45%), il avait été possible de s'affranchir de la nutrition parentérale sans nécessité de la reprendre, au cours du premier mois de vie, en moyenne après  $19.7 \pm 6.0$  jours de vie. Lorsque l'alimentation entérale n'était pas possible, une nutrition parentérale exclusive était réalisée, avec sur l'ensemble de l'effectif une durée moyenne de nutrition parentérale exclusive de  $4.0 \pm 3.7$  jours.

Concernant le type de lait pour l'alimentation entérale, il était majoritairement représenté par le lait maternel pasteurisé, dont tous les nouveau-nés de notre population avaient bénéficié. En moyenne, sur les 30 premiers jours de vie, les nouveau-nés avaient été alimentés par du colostrum pasteurisé pendant  $3.6 \pm 2.0$  jours, par du lait maternel pasteurisé pendant  $15.5 \pm 6.7$  jours, par du lait maternel de don pendant  $2.5 \pm 3.7$  jours, par du lait maternel cru pendant  $4.2 \pm 6.1$  jours et par du lait artificiel pendant  $0.2 \pm 1.2$  jours.

Les différents apports caloriques, en macronutriments, hydriques ainsi que la diurèse et le bilan entrée-sortie à J1, J5 puis en moyenne de J8 à J28 sont disponibles dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Apports hydriques, caloriques et en macronutriments selon le mode de nutrition, diurèse et bilan entrée-sortie sur le 1<sup>er</sup> mois de vie.

	<i>J1</i>	<i>J5</i>	<i>De J8 à J28 inclus</i>		
	<i>Moyenne ± ET</i>	<i>Moyenne ± ET</i>	<i>Moyenne ± ET</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<b>App. caloriques tot.</b> (Kcal/kg/j)	<b>34.8 ± 8.6</b>	<b>79.7 ± 15.1</b>	<b>99 ± 14</b>	<b>73.2</b>	<b>134</b>
NE	1.5 ± 3.8	18.6 ± 14.8	66 ± 34	9.0	134
NP	33.3 ± 6.0	61.1 ± 19.3	33 ± 24	3.6	81
<b>R<sub>cpe</sub></b>	<b>0.9 ± 0.1</b>	<b>0.5 ± 0.4</b>	<b>-0.3 ± 0.6</b>	<b>-0.9</b>	<b>0.8</b>
<b>App. protéiques tot.</b> (g/kg/j)	<b>1.0 ± 0.3</b>	<b>3.1 ± 0.6</b>	<b>3.2 ± 0.5</b>	<b>2.0</b>	<b>4.1</b>
NE	0.1 ± 0.1	0.5 ± 0.4	1.6 ± 1.1	0.2	3.9
NP	0.9 ± 0.2	2.6 ± 0.7	1.6 ± 1.0	0	3.3
<b>App. glucidiques tot.</b> (g/kg/j)	<b>7.4 ± 1.3</b>	<b>10.2 ± 1.8</b>	<b>11.2 ± 0.9</b>	<b>9.1</b>	<b>13.3</b>
NE	0.1 ± 0.4	1.8 ± 1.5	6.3 ± 3.2	0.9	11.1
NP	7.3 ± 1.1	8.4 ± 2.5	4.9 ± 3.2	0.6	11.5
<b>App. lipidiques tot.</b> (g/kg/j)	<b>0.2 ± 0.4</b>	<b>2.9 ± 1.1</b>	<b>5.2 ± 1.7</b>	<b>2.0</b>	<b>8.4</b>
NE	0.1 ± 0.2	1.1 ± 0.8	4.2 ± 2.4	0.5	8.4
NP	0.1 ± 0.3	1.8 ± 1.1	1.0 ± 1.1	0	3.3
<b>App. hydriques tot.</b> (ml/kg/j)	<b>85 ± 7</b>	<b>138 ± 15</b>	<b>158 ± 11</b>	<b>130</b>	<b>183</b>
<b>Diurèse</b> (ml/kg/j)	<b>2.6 ± 1.9</b>	<b>3.2 ± 1.8</b>	<b>3.8 ± 0.8</b>	2.1	5.7
<b>Bilan entrée-sortie</b>	<b>30 ± 46</b>	<b>77 ± 45</b>	<b>64 ± 14</b>	<b>36</b>	<b>95</b>

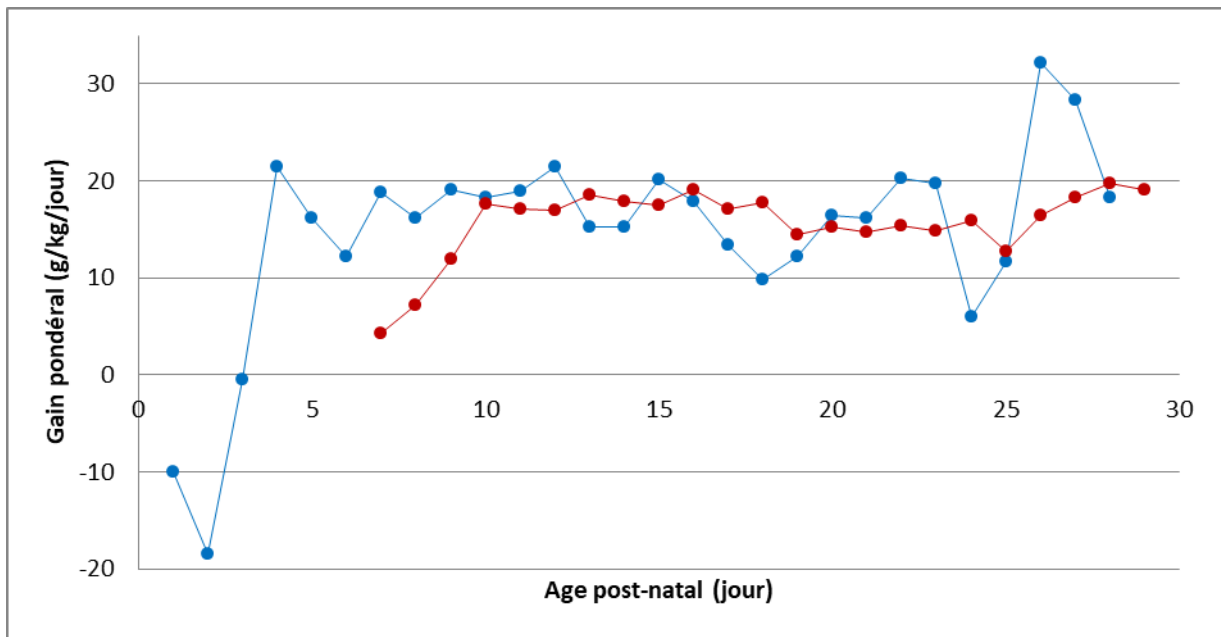
Apports caloriques en kcal/kg/jour, R<sub>cpe</sub> : ratio calorique parentérale-entérale, apports protéiques, glucidiques et lipidiques en g/kg/jour, diurèse en ml/kg/jour et bilan entrée sortie (apports hydriques totaux – diurèse).

## b. Croissance

Après la naissance, le plus souvent, la courbe de poids était décroissante. La perte de poids maximale (nadir) survenait au 3.9<sup>ème</sup> ± 1.1 jour après la naissance et la reprise du poids de naissance au 7.2<sup>ème</sup> ± 3.5 jour de vie. La perte de poids maximale par rapport au poids de naissance était de 6.4 ± 5.5 %. La Figure 2 illustre la variation du gain pondéral moyen des nouveau-nés pour chaque jour de vie post-natal au cours du premier mois. Le gain pondéral a ensuite été calculé pour chaque patient sur les différentes périodes d'intérêt, ces résultats sont présentés dans le Tableau 3.



**Figure 2.** Gain pondéral moyen en fonction de l'âge post-natal sur le premier mois de vie calculé sur l'ensemble des enfants de notre étude [fenêtre temporelle de 3 jours (courbe bleu) et de 7 jours (rouge)].



**Tableau 3.** Gain pondéral (g/kg/j) calculé selon les périodes d'intérêt du 1<sup>er</sup> mois de vie.

<i>Gain pondéral</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Semaine 2 (J8-14)</i>	15.8	11.2	-1.9	41.1
<i>Semaine 3 (J15-21)</i>	13.0	13	-18.6	38.9
<i>Semaine 4 (J22-28)</i>	16.6	11.6	-5.5	44.7
<i>Semaines 2 à 4 (J8-28)</i>	16.2	7.8	-3.8	34.2

Gain pondéral calculé pour chaque enfant, sur chaque semaine de vie (semaine 2, 3 et 4) selon une fenêtre temporelle de 7 jours puis calculé sur 21 jours pour la période de la semaine 2 à 4.

La croissance a été également décrite par le Z-score obtenu en appliquant la technique LMS sur les courbes standards de Fenton. Les valeurs obtenues sont pour la plupart inférieures à celles attendues pour l'âge post-conceptionnel sur la période du 1<sup>er</sup> mois de vie (Tableau 4). En moyenne, cette différence en Z-score est de -0.90 à la naissance, -1.23 à J8, jusqu'à -1.29 à J28. La vitesse de croissance pondérale en Z-score sur le période qui s'étend entre le début de la 2<sup>ème</sup> semaine de vie et la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine de vie est de -0.06. Douze (36%) des sujets avaient une vitesse de croissance pondérale en Z-score positive de J8 à J28.

**Tableau 4.** Croissance pondérale évaluée en z-score selon les périodes d'intérêt du 1<sup>er</sup> mois de vie.

<i>Croissance pondérale en Z-score</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>J1</i>	-0.90	0.80	-2.41	0.13
<i>J8</i>	-1.23	0.67	-2.58	0.22
<i>J15</i>	-1.24	0.58	-2.54	-0.43
<i>J21</i>	-1.28	0.69	-2.69	-0.04
<i>J28</i>	-1.29	0.78	-2.68	0.47
<i>Vitesse de croissance pondérale en Z-score de J8 à J28</i>	-0.06	0.59	-1.29	1.76

Référence : courbes de Fenton. Vitesse de croissance pondérale en Z-score = Z-score J28 – Z-score J8.

La croissance staturale a également été évaluée. Le relevé le plus précoce de la taille corporelle a été réalisé au  $6.0^{\text{ème}} \pm 3.2$  jour de vie post-natal. Le nombre moyen de jour entre la mesure de taille la plus précoce et la mesure de taille la plus tardive était de  $21.4 \pm 4.6$  jours. La croissance staturale a été évaluée selon l'écart en Z-score de la taille par rapport aux courbes de Fenton, selon la vitesse de croissance staturale calculée en cm/m/semaine et selon la vitesse de croissance en z-score (Tableau 5). La taille moyenne des nouveau-nés de notre étude était inférieure à la taille moyenne pour l'âge gestationnel selon les courbes de Fenton avec un Z-score de -1.57 pour la taille la plus précoce et de -2.22 pour la taille la plus tardive. La vitesse de croissance moyenne était de 2.33 cm/m/semaine et en Z-score de -0.65.

**Tableau 5.** Croissance staturale sur le 1<sup>er</sup> mois de vie.

<i>Croissance staturale</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Taille la plus précoce (Z-score)</i>	-1.57	1.14	-3.83	1.21
<i>Taille la plus tardive (Z-score)</i>	-2.22	1.19	-5.11	-0.14
<i>Vitesse de croissance staturale (cm/m/sem)</i>	2.33	1.55	-0.77	5.67
<i>Vitesse de croissance staturale (Z-score)</i>	-0.65	0.70	-1.86	0.82

Vitesse de croissance staturale calculée selon la différence entre les 2 mesures extrêmes de taille et le nombre de jour séparant ces 2 mesures, exprimée en cm/m/semaine. Vitesse de croissance staturale en Z-score = Z-score taille la plus tardive – Z-score taille la plus précoce.

L'évaluation de la croissance du PC (Z-score) selon les courbes standards de Fenton était estimée en utilisant les relevés de PC réalisés le plus précocement après la naissance et le plus tardivement autour de J28. Ainsi étaient calculées la *vitesse de croissance brute exprimée en cm/m/semaine* et la *vitesse de croissance par le Z-score* (Tableau 6). La mesure de PC la plus précoce était réalisée au  $4.9^{\text{ème}} \pm 2.4$  jour de vie. L'intervalle de temps entre la mesure du PC la plus précoce et la mesure la plus tardive était de  $23.4 \pm 3.2$  jours. Le Z-score pour le PC le plus précoce était en moyenne de -1.05 et pour le PC le plus tardif de 0.06. La vitesse de croissance moyenne était positive, de 3.13 cm/m/semaine et de +1.11 en Z-score.

**Tableau 6.** Croissance du périmètre crânien sur le 1<sup>er</sup> mois de vie.

<i>Croissance du périmètre crânien</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Mesure précoce de PC (Z-score)</i>	-1.05	0.83	-2.75	0.58
<i>Mesure tardive de PC (Z-score)</i>	0.06	1.06	-1.78	1.88
<i>Vitesse de croissance (cm/m/sem)</i>	3.13	1.66	0.64	6.54
<i>Vitesse de croissance (Z-score)</i>	1.11	0.71	-0.58	2.30

PC : périmètre crânien. Vitesse de croissance calculée selon la différence entre les 2 mesures extrêmes de périmètre crânien et le nombre de jour séparant ces 2 mesures, exprimée en cm/m/semaine. Vitesse de croissance en Z-score = Z-score PC le plus tardif – Z-score PC le plus précoce.

### c. Protidémie

Vingt-neuf nouveau-nés avaient bénéficié, au moins une fois par semaine, d'un dosage des protides plasmatiques au cours d'un bilan biologique de routine sur le premier mois de vie. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4. Sur l'ensemble de notre population, la protidémie moyenne au cours de la 1<sup>er</sup> semaine de vie était de  $41.5 \pm 5.5$  g/L, au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine de vie de  $43.2 \pm 7.5$  g/L, au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine de vie de  $43.0 \pm 6.5$  g/L et au cours de la 4<sup>ème</sup> semaine de vie de  $44.0 \pm 7.5$  g/L. La protidémie moyenne calculée sur la période de J8 à J28 était de  $43.3 \pm 6.3$  g/L.

**Tableau 7.** Protidémie (g/L) en fonction des périodes d'intérêt sur 1<sup>er</sup> mois de vie.

<i>Protidémie</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Semaine 2 (J8-14)</i>	43.2	7.5	30	59
<i>Semaine 3 (J15-21)</i>	43.0	6.5	30.8	57
<i>Semaine 4 (J22-28)</i>	44.0	7.5	29	58.5
<i>Semaines 2 à 4 (J8-28)</i>	43.3	6.3	30.6	57.5

### 3. Nutrition entérale, parentérale et croissance corporelle

#### a. Influence sur la croissance pondérale

Des corrélations ont été recherchées par *analyse univariée* entre le GP calculé entre J8 et J28 et certains paramètres définis dans notre étude qui seraient susceptibles de l'influencer (Tableau 8). Le rapport calorique nutrition parentérale/nutrition entérale  $R_{cpe}$  a été calculé pour chaque enfant, à partir des apports caloriques cumulés sur la période de J8 à J28. Le GP a été calculé entre J8 et J28.

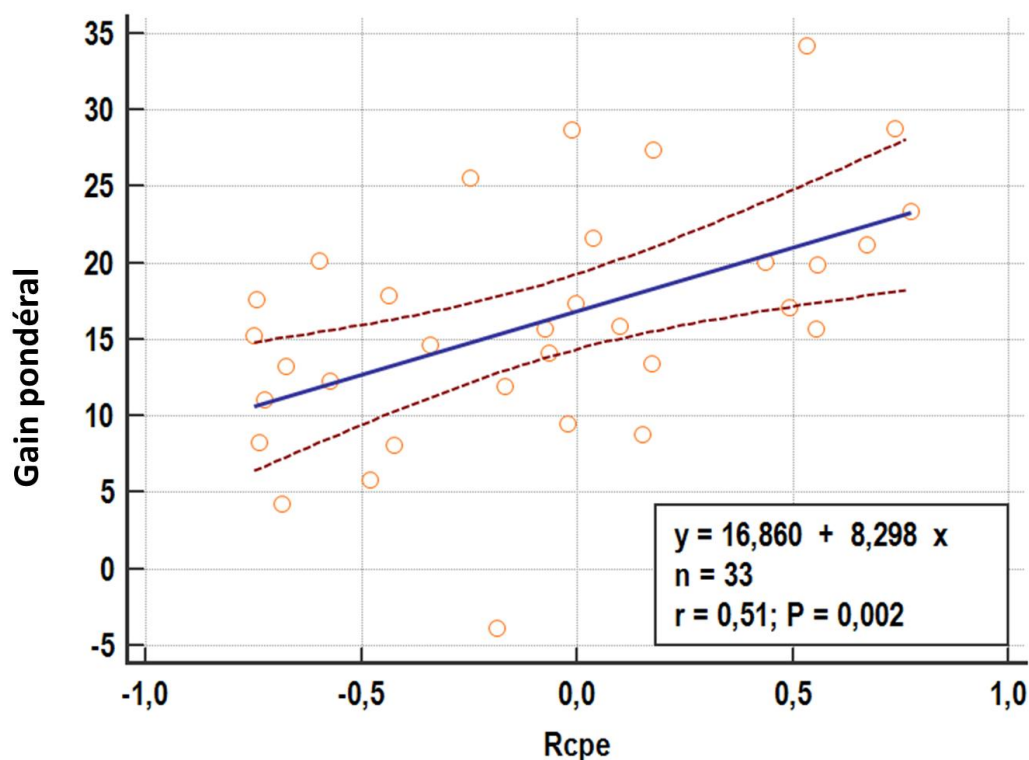
En analyse univariée, il existait une corrélation positive entre le GP et le  $R_{cpe}$  ( $p=0.002$ ), avec un coefficient de corrélation angulaire de 8.3 (Figure 3). Il existait une relation négative (coeff. Angulaire -0.52) entre le GP et la protidémie ( $p=0.03$ ). Il n'y avait pas de relation significative entre le GP et le poids de naissance, l'âge gestationnel à la naissance, l'apport calorique total moyen et le bilan entrée-sortie sur cette période. Il existait également une corrélation positive entre la vitesse de croissance pondérale (J8- J28) exprimée en Z-score et le  $R_{cpe}$  (coeff. angulaire 0.53,  $p<0.01$ ).

**Tableau 8.** Facteurs déterminants du gain pondéral au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie [GP<sub>J8-J28</sub>] en analyse univariée.

	<i>Coeff. angulaire</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>IC - 95%</i>	<i>p</i>
<b><i>R<sub>cpe</sub></i></b>	8.3	2.5	[3.2 13.4]	<b>0.002</b>
<i>Poids de naissance</i>	-0.006	0.07	[-0.02 0.007]	0.55
<i>Age gestationnel</i>	-0.5	0.8	[-2.2 1.2]	0.55
<i>Apport calorique total</i>	-0.2	0.1	[-0.38 0.01]	0.06
<i>Bilan entrée-sortie</i>	0.1	0.1	[-0.1 0.31]	0.29
<b><i>Protidémie</i></b>	-0.52	0.23	[-0.98 -0.05]	<b>0.03</b>

R<sub>cpe</sub> : ratio calorique parentérale/entérale. Age gestationnel correspondant au terme de naissance. Apport calorique total correspondant à l'apport calorique par voie entérale et parentérale pour chaque sujet, en moyenne de J8 à J28. Bilan entrée-sortie correspondant aux apports liquidiens totaux – diurèse calculé pour chaque sujet, en moyenne de J8 à J28. Protidémie correspondant à la protidémie moyenne pour chaque sujet sur la période de J8 à J28.

**Figure 3.** Régression linéaire entre le GP et le R<sub>cpe</sub>, sur la période de J8 à J28.



R<sub>cpe</sub> : ratio calorique parentérale/entérale. Gain pondéral en g/kg/j calculé entre J8 à J28.

En analyse multivariée (Tableau 9), la relation entre le GP et le  $R_{cpe}$  reste statistiquement significative en tenant compte des autres variables inclus dans le modèle : poids de naissance, âge gestationnel à la naissance, apport calorique total et bilan entrée-sortie (coefficient angulaire 10.8,  $p=0.009$ ).

**Tableau 9.** Facteurs déterminants du gain pondéral au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie [GP<sub>J8-J28</sub>] en analyse multivariée

	<i>Coeff.</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>IC - 95%</i>	<i>p</i>
<i>Rcpe</i>	10.8	3.9	[2.9 8.9]	<b>0.009</b>
<i>Poids de naissance</i>	0.05	0.008	[-0.01 0.02]	0.52
<i>Age gestationnel</i>	-1.75	0.95	[-2.7 0.02]	0.08
<i>Appports calorique total</i>	0.05	0.13	[-0.2 0.01]	0.72
<i>Bilan entrée-sortie</i>	0.02	0.1	[-0.2 0.22]	0.75

$R_{cpe}$  : ratio calorique parentérale/entérale. Age gestationnel correspondant au terme de naissance. Apport calorique total correspondant à l'apport calorique par voie entérale et parentérale pour chaque sujet, en moyenne de J8 à J28. Bilan entrée-sortie correspondant aux apports liquidiens totaux – diurèse calculé pour chaque sujet, en moyenne de J8 à J28.

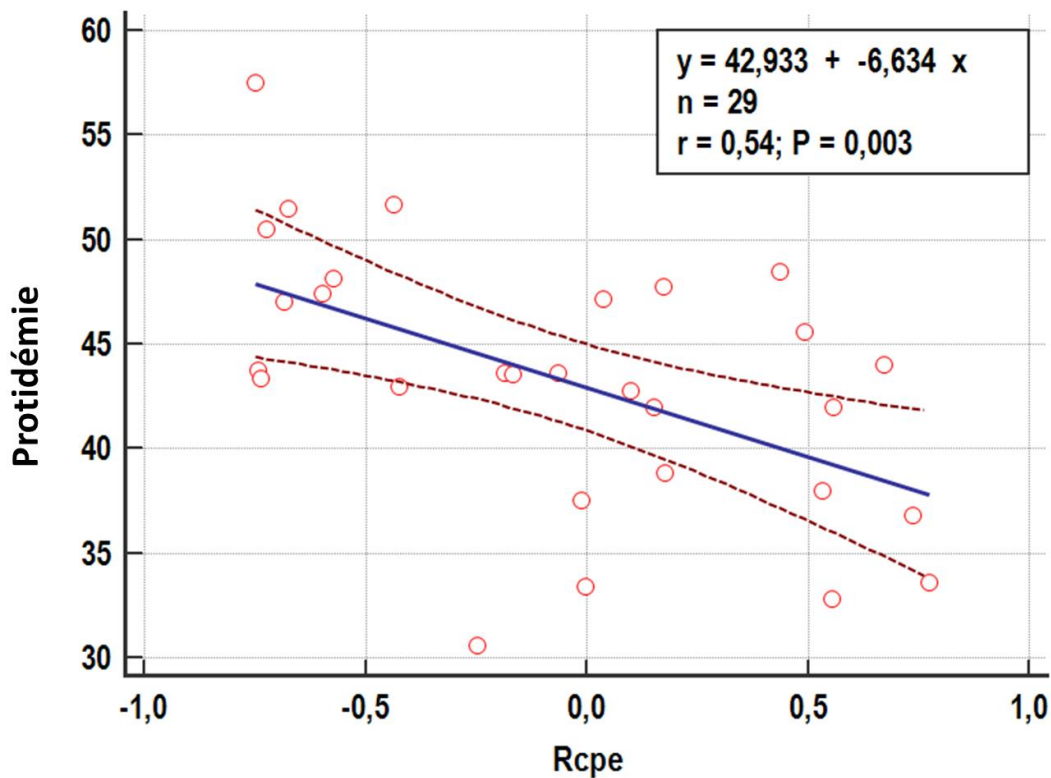
b. Influence sur la croissance staturale et du périmètre crânien

En analyse univariée, il n'a pas été mis en évidence de relation entre la vitesse de croissance staturale en Z-score et le  $R_{cpe}$  (coeff. 0.36,  $p=0.16$ ). Il n'y avait pas non plus de relation entre la vitesse de croissance du périmètre crânien en Z-score et le  $R_{cpe}$  (coeff. 0.11,  $p=0.68$ ).

c. Influence sur la protidémie

L'analyse de régression linéaire simple (Figure 4) a montré l'existence d'une relation négative significative entre  $R_{cpe}$  et la protidémie (coeff. -6.6,  $p=0.003$ ).

**Figure 4.** relation entre la protidémie et le  $R_{cpe}$ , sur la période de J8 à J28.



$R_{cpe}$  : ratio calorique parentérale/entérale. Protidémie en g/L.

#### 4. Corrélations entre macronutriments, croissance et protidémie

Des analyses de régression linéaire simple ont évalué la relation entre les apports en macronutriments (protidiques, glucidiques et lipidiques) et les caractéristiques de la croissance, selon le mode de nutrition. Dans ces opérations, l'apport en macronutriments correspondait au cumul sur toute la durée du 1<sup>er</sup> mois de vie. Les paramètres de croissance choisis pour cette analyse étaient au nombre de 4 : la vitesse de croissance pondérale en Z-score, la vitesse de croissance staturale en Z-score, la vitesse de croissance du PC en Z-score et la protidémie. Ces paramètres étaient déterminés sur la période de la semaine 2 à la semaine 4 de vie (J8-J28). Les résultats sont présentés dans les tableaux 10 à 12.

Pour la vitesse de croissance pondérale en Z-score (Tableau 10), nous avons mis en évidence des corrélations statistiquement significatives entre celle-ci et les apports protidiques parentéraux et entéraux, les apports glucidiques entéraux, les apports lipidiques parentéraux et entéraux. Les coefficients de corrélation étaient positifs pour les relations dans lesquelles intervenaient apports en macronutriments par voie parentérale et négatifs pour les apports en macronutriments par voie entérale.

Concernant la vitesse de croissance staturale en Z-score (tableau 11), nous retrouvons des relations positives significatives entre celle-ci et les apports protidiques et lipidiques par voie parentérale.

Lors de l'analyse des relations entre la vitesse de croissance du PC en Z-score et les différents apports en macronutriments, il n'a pas été mis en évidence de relation statistiquement significative, quel que soit le type de macronutriment ou la voie d'administration.

Enfin, pour la protidémie moyenne de la semaine 2 à la semaine 4 (Tableau 12), il a été mis en évidence des corrélations statistiquement significative entre celle-ci et les apports protidiques parentéraux et entéraux, glucidiques parentéraux et entéraux et lipidiques entéraux. Le coefficient de corrélation était négatif concernant les apports en macronutriments par voie parentérale et positif concernant les apports en macronutriments par voie entérale.

**Tableau 10.** Corrélations entre la vitesse de croissance pondérale et les apports en macronutriments en analyse univariée

<i>Vitesse de croissance pondérale en Z-score</i>	<i>Coeff.</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>p</i>
<i>App. protidique NP</i>	0.06	0.03	0.17	<b>0.02</b>
<i>App. glucidique NP</i>	0.02	0.01	0.11	0.06
<i>App. lipidique NP</i>	0.03	0.01	0.13	<b>0.04</b>
<i>App. protidique NE</i>	-0.06	0.02	0.14	<b>0.03</b>
<i>App. glucidique NE</i>	-0.02	0.01	0.20	<b>0.01</b>
<i>App. lipidique NE</i>	-0.02	0.01	0.18	<b>0.02</b>

Vitesse de croissance pondérale en Z-score sur la période de la semaine 2 à 4 de vie. NP : nutrition parentérale, NE : nutrition entérale. Apports en macronutriments cumulés sur la totalité du 1<sup>er</sup> mois de vie.



**Tableau 11.** Corrélations entre la vitesse de croissance staturale et les apports en macronutriments en analyse univariée

<i>Vitesse de croissance staturale en Z-score</i>	<i>Coeff.</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>p</i>
<i>App. protidique NP</i>	0.06	0.03	0.11	<b>0.06</b>
<i>App. glucidique NP</i>	0.01	0.01	0.04	0.29
<i>App. lipidique NP</i>	0.04	0.02	0.2	<b>0.01</b>
<i>App. protidique NE</i>	-0.04	0.03	0.04	0.25
<i>App. glucidique NE</i>	-0.01	0.01	0.04	0.24
<i>App. lipidique NE</i>	-0.01	0.01	0.04	0.29
<i>App. protidique et lipidique NP</i>	0.03	0.01	0.17	<b>0.02</b>

Vitesse de croissance staturale en Z-score sur la période de la semaine 2 à 4 de vie. NP : nutrition parentérale, NE : nutrition entérale. Apports en macronutriments cumulés sur la totalité du 1<sup>er</sup> mois de vie.

**Tableau 12.** Corrélations entre la protidémie et les apports en macronutriments en analyse univariée

<i>Protidémie moyenne S2-S4</i>	<i>Coeff.</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>p</i>
<i>App. protidique NP</i>	-0.62	0.25	0.18	<b>0.02</b>
<i>App. glucidique NP</i>	-0.26	0.08	0.29	<b>0.002</b>
<i>App. lipidique NP</i>	-0.22	0.17	0.08	0.14
<i>App. protidique NE</i>	0.95	0.22	0.40	<b>0.0002</b>
<i>App. glucidique NE</i>	0.29	0.07	0.37	<b>0.0004</b>
<i>App. lipidique NE</i>	0.23	0.05	0.40	<b>0.0002</b>

Protidémie moyenne sur la période de la semaine 2 à 4 de vie. NP : nutrition parentérale, NE : nutrition entérale. Apports en macronutriments cumulés sur la totalité du 1<sup>er</sup> mois de vie.

# DISCUSSION

## 1. Population et méthodologie

Un échantillon de 33 nouveau-nés prématurés constituait la population de notre étude. Ces nouveau-nés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du CHU d'Amiens pour une durée minimale de 1 mois étaient principalement de très grands prématurés, d'extrême petit poids de naissance ou de grands prématurés dont le séjour en réanimation dure habituellement plus d'un mois. La grande majorité des nouveau-nés de notre étude avaient nécessité une ventilation invasive et près de la moitié avaient présenté une instabilité hémodynamique nécessitant un traitement par amines vasoactives, un canal artériel persistant et une ECUN nécessitant un arrêt transitoire de l'alimentation entérale.

Notre population est principalement représentative des nouveau-nés prématurés les plus fragiles ou dont l'âge gestationnel et le poids de naissance sont les plus petits, pour lesquels la prise en charge générale et nutritionnelle représente un *challenge* au quotidien pour les néonatalogistes et réanimateurs.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et sur échantillon relativement faible de patients, ce qui en constitue les limites. Notre avantage était l'accès à des données précises et détaillées concernant les apports nutritionnels journaliers que nous avons souhaité exploiter.

Le mode de nutrition et plus spécifiquement l'apport calorique par voie parentérale et entérale a été représenté dans notre étude par le  $R_{cpe}$ . Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de formule spécifique pour évaluer le mode de nutrition prépondérant et avons choisi une approche originale, sous forme d'un ratio, pour représenter cet apport calorique selon le mode de nutrition.

Afin d'évaluer l'impact du mode de nutrition sur la croissance, nous avons établi d'analyser le gain pondéral qui est un des aspects qui en reflète l'efficacité. Le gain pondéral était le critère de jugement principal dans notre étude actuelle. Parmi les différentes formules décrites pour le calculer, les deux plus fiables semblent être l'*Exponential 2-point method* et l'*Average 2-point method* du fait que ces méthodes soient basées sur un dénominateur qui croît constamment (23).

Nos critères de jugement secondaires étaient la protidémie, la vitesse de croissance brute de la taille corporelle et du périmètre crânien et exprimée en Z-score en référence aux courbes standards de Fenton. La protidémie est un dosage qui est fréquemment réalisé sur les bilans sanguins de routine. Cette donnée est donc facilement accessible et en pratique le clinicien peut s'y référer pour adapter la prescription journalière de nutrition. Notre souhait était d'exploiter cette donnée et de voir sa pertinence par rapport aux autres critères validés que sont le gain pondéral et la comparaison à une courbe de référence. Beaucoup de réponses manquent encore quant au regard qu'il faudrait avoir sur la protidémie totale, notamment pour préciser si elle est un reflet de la qualité de la nutrition ou plutôt un facteur qui intervient dans le contrôle de la croissance somatique.

Il existe plusieurs courbes de croissance qui ont été établies pour les nouveau-nés prématurés. Les courbes de l'INTERGROWTH sont basées sur des mesures anténatales et post-natales réalisées chez des prématurés avec une croissance intra-utérine normale et n'ayant pas de morbidité sévère associée, avec un faible échantillon de prématurés < 33 SA pour les mesures post-natales (29). Les courbes d'Olsen ont été établies sur des mesures post-natales dans une large population de nouveau-nés prématuré aux États-Unis (28). Les courbes de Fenton ont été établies en 2003 puis actualisées en 2013 après revue systématique de la littérature en intégrant des mesures anténatales et post-natales multicentriques (27). Elles ont l'avantage d'être spécifiques en fonction du sexe de l'enfant et de s'harmoniser avec les courbes établies par l'OMS qui font référence pour les nouveau-nés à terme. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser les courbes de Fenton comme courbes de références.

Enfin, concernant le choix de nos derniers critères de jugement, la vitesse de croissance en taille est un marqueur intéressant pour l'évaluation de la masse maigre, tandis que la celle du PC à l'intérêt d'être corrélée à la croissance cérébrale et au développement neurocognitif (72,73).

## 2. Apports nutritionnels et croissance

Sur le plan nutritionnel, une alimentation mixte entérale et parentérale était réalisée le premier mois de vie. L'apport nutritionnel par voie entérale était largement représenté par le lait maternel pasteurisé ou le lait maternel de don pasteurisé, en accord avec la réglementation

nationale et les recommandations internationales. Cela est possible au CHU d'Amiens car celui-ci est doté d'un lactarium habilité à collecter, traiter et délivrer le lait maternel. Grâce à l'outil MIRIS, il est possible de déterminer la composition précise du lait maternel en macronutriments. Dans notre étude, nous n'avions pas pris en compte la composition spécifique du lait maternel de chaque nouveau-né pour calculer les apports caloriques entéraux, ceux-ci étaient déterminés en fonction d'une composition moyenne de lait maternel et de l'enrichissement assuré.

L'apport parentéral était représenté par une préparation individualisée prescrite quotidiennement par les médecins du service, vérifiée et préparée sous flux stériles par les pharmaciens de l'hôpital. En général, le 1<sup>er</sup> jour de vie, il n'était pas toujours possible de réaliser une nutrition parentérale individualisée et dans ce cas une préparation standard (type PEDIAVEN®) était administrée. La nutrition parentérale individualisée est le mode de nutrition parentérale recommandé chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids de naissance (60). La présence d'une voie veineuse centrale est indispensable pour l'administration de poche de nutrition d'osmolalité  $> 800\text{mOsmol/kg}$ . Pendant les 3 premiers jours de vie, la voie d'abord est classiquement le cathéter veineux ombilical puis le cathéter épicutanéocave. En pratique, il n'est pas toujours possible de placer le cathéter veineux ombilical en position centrale et cela va entraîner une contrainte vis-à-vis de l'osmolalité de la poche de nutrition. Le glucose est un substrat énergétique qui contribue de façon importante à l'osmolalité de la perfusion. Par contre, les émulsions lipidiques utilisées en alimentation parentérale permettent d'apporter de l'énergie pour une faible osmolalité. Les lipides administrés de façon parentérale étaient de type émulsion lipidiques à 20% comprenant des triglycérides à chaîne moyenne, des huiles de soja, olive et poisson (SMOFLIPID®). En pratique, il existe plusieurs contraintes pour la prescription de la nutrition parentérale individualisée, la principale étant le volume des médicaments. Il s'agit d'un volume incompressible, pris en compte dans les apports hydriques totaux bien qu'il ne constitue pas un apport calorique. Dans certaines situations pathologiques, d'autant plus lorsque le nouveau-né est de très petit poids, l'apport hydrique des médicaments rapporté au poids est considérable et il reste peu de place pour les apports nutritionnels.

Si l'on compare les apports nutritionnels moyens dans notre étude aux recommandations des sociétés ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, on remarque que pour les apports hydriques ceux-ci sont dans la cible à J1, légèrement en dessous de l'objectif à J5 puis de nouveau dans la cible de J8 à J28 (17). Il est rappelé dans ces recommandations que les objectifs fixés sont à adapter aux facteurs environnementaux et aux conditions pathologiques des nouveau-nés. Dans notre population, plus de la moitié des patients avaient présenté un canal artériel persistant, avec une fermeture du canal en moyenne au 5<sup>ème</sup> jour de vie. Cela pourrait expliquer des apports hydriques légèrement en dessous du seuil recommandé habituellement pour cette période ; en effet, en cas de canal artériel persistant, la plupart de praticiens observent beaucoup de prudence et évitent d'augmenter trop rapidement les apports hydriques quotidiens afin de minimiser le risque de développer un œdème pulmonaire.

Pour les apports caloriques totaux, ceux-ci sont inférieurs à l'objectif recommandé pour le 1<sup>er</sup> jour de vie : en moyenne dans notre étude de 35 kcal/kg/jour pour un apport recommandé de 45-55 kcal/kg/jour (16). Il en est de même pour les apports protéiques et lipidiques : apport moyen de protides de 1g/kg/jour pour un objectif minimal recommandé de 1.5 g/kg/jour et un apport moyen de 0.2 g/kg/jour de lipides pour un objectif de 0.5 à 1 g/kg/jour au premier jour de vie (13,19). Une étude récente de 2013 menée dans 4 pays européens rapportait qu'en pratique il est difficile de suivre ces recommandations, tout particulièrement pour le premier jour de vie (74). L'usage fréquent d'une poche de nutrition parentérale standard pour le 1<sup>er</sup> jour de vie, les contraintes liées à la voie d'abord veineuse et à l'osmolalité de la poche de nutrition peuvent être des pistes pour expliquer cet écart aux recommandations. Par la suite, les apports caloriques ont été augmentés progressivement avec une moyenne à 99 kcal/kg/jour entre J8 et J28 correspondant à l'objectif recommandé pour la nutrition parentérale (90 à 120 kcal/kg/jour). L'apport calorique est majoritairement apporté par voie parentérale à J1 et J5 puis la tendance s'inverse avec un apport majoritaire par voie entérale entre J8 et J28. On peut noter que le maximum d'apport lipidique par voie parentérale exclusive recommandé à 4g/kg/jour était respecté.

Concernant la croissance pondérale, les nouveau-nés avaient repris leur poids de naissance en moyenne au 7<sup>ème</sup> jour de vie avec une perte de 6.4 % par rapport au poids de naissance. Ces chiffres sont cohérents avec ceux que l'on retrouve dans la littérature. On aurait pu s'attendre à une perte de poids plus importante et une reprise du poids de naissance plus tardive au vu des caractéristiques de notre population, majoritairement représentée par de très grands prématurés (41). Ces données, ainsi que les représentations du gain pondéral moyen en

fonction de l'âge post-natal, illustrent bien les 3 grandes phases physiologiques du 1<sup>er</sup> mois de vie. Le GP moyen sur le 1<sup>er</sup> mois de vie (1<sup>ère</sup> semaine de vie exclue) était de 16.2 g/kg/jour, soit dans la cible attendue (25). La croissance pondérale évaluée par le Z-score selon les courbes de Fenton retrouve dans notre population un poids inférieur à celui attendu pour l'âge gestationnel à la naissance et à l'issue du 1<sup>er</sup> mois de vie. Ces valeurs indiquent dans notre population un retard de croissance intra-utérin, sans rattrapage au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie, avec un très léger retard de croissance extra-utérin surajouté entre J8 et J28 (vitesse moyenne de croissance pondérale en Z-score de -0.06). Lorsque la croissance est évaluée par rapport aux courbes de croissance de Fenton, seul un tiers des nouveau-nés de notre population avaient une vitesse de croissance pondérale en Z-score positive.

Pour la croissance staturale et du périmètre crânien, celles-ci ont été plus difficiles à évaluer car il y avait moins de mesures au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Habituellement, ces paramètres étaient mesurés de façon hebdomadaire dans le service de réanimation néonatale mais lorsque les nouveau-nés étaient en situation d'instabilité, cette mesure pouvait être différée. Il existait vraisemblablement un biais et des erreurs de mesure puisque la valeur minimale de croissance staturale en cm/m/semaine est négative. L'évaluation par le Z-score montre une taille plus petite qu'attendue à la naissance et à l'issue du 1<sup>er</sup> mois de vie, avec une différence qui se creuse (vitesse moyenne de croissance staturale en Z-score à -0.65). Quant au périmètre crânien, sa valeur à la naissance est un peu plus basse que celle qui était espérée pour l'âge gestationnel (Z-score, -1.05) ; A la fin de la période néonatale, la mesure du périmètre crânien correspondait pratiquement à la valeur attendue (Z-score, +0.06); Ainsi, la vitesse de croissance du PC (Z-score, 1.11) était positive pendant le premier mois de vie. Un autre biais à prendre en compte dans notre étude est la non-exclusion des patients qui avaient présenté une HIV de stades 3 et 4 (représentant 24% de la population) pour l'évaluation de la croissance du PC.

Nous avons choisi plusieurs critères de jugement afin d'évaluer la croissance avec l'idée d'une complémentarité entre ces différentes méthodes. On note globalement dans notre population une croissance pondérale extra-utérine satisfaisante selon l'évaluation par le GP et la vitesse de croissance en Z-score, mais une croissance staturale inférieure aux objectifs.

### 3. Impact du mode de nutrition sur la croissance

Les résultats de l'analyse univariée mettent en évidence une croissance pondérale d'autant plus importante que l'apport calorique était prédominant par voie parentérale. Ces résultats sont cohérents lorsque la croissance pondérale est évaluée par le GP en g/kg/j ou par la vitesse de croissance pondérale en Z-score. En analyse univariée pour la croissance staturale et pour celle du périmètre crânien, il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative avec le mode de nutrition. Parmi les facteurs pressentis comme étant des potentiels déterminants (Tableau 8), aucun n'avait montré de relation significative avec GP qu'il s'agisse du poids de naissance, du terme de naissance, de l'apport calorique total ou de la balance hydrique entrée-sortie. On retrouvait cependant une corrélation négative significative (coeff. -0.52, p=0.03) entre GP et la protidémie. L'analyse multivariée (Tableau 9) a confirmé l'existence d'une relation significative entre le gain pondéral et la prédominance parentérale de l'apport calorique mesurée par Rcpe (coeff. 10.8, p=0.009) ; Les autres paramètres du modèle (poids de naissance, terme de naissance, apport calorique total et bilan entrée-sortie) restaient non significatifs. Il existait une corrélation significative (coeff -6.63, p=0.003) entre la protidémie et le mode de nutrition (Rcpe), comme l'illustre la figure 4. La prédominance de l'alimentation parentérale sur l'alimentation entérale est associée à une protidémie totale basse. Ces résultats traduiraient une incohérence entre le gain pondérale et la protidémie comme marqueurs de la qualité nutritionnelle.

La protidémie habituellement considérée comme un indicateur biologique de l'état nutritionnel pourrait dans d'autres circonstances être le reflet de l'état d'hydratation extracellulaire. L'hyperhydratation extracellulaire pourrait être associée à une concentration plasmatique des protides plus basse par dilution. Il est difficile d'interpréter la valeur de la protidémie sans autre marqueur biologique de l'état d'hydratation extracellulaire tel que l'hématocrite ou la natrémie. Une croissance pondérale trop rapide serait dans ce cas favorisée par une hydratation excessive par les perfusions de nutrition parentérale. Tout se passe comme si l'eau administrée directement par voie parentérale se retrouverait plus facilement dans le milieu interstitiel. En administrant le lait par l'intestin, une plus grande quantité de protide serait filtrée dans le sang à travers l'épithélium digestif et l'eau suivrait les selles en partie vers l'extérieur. Un tel mécanisme, à notre connaissance, n'existe pas. La différence d'osmolalité entre les solutions de lait et le mélange de nutrition parentérale pourrait également être une piste qui pourrait fournir certaines explications pour ce constat. La

production des protéides plasmatiques est réalisée par le foie et l'anabolisme protéidique serait meilleur lorsque l'alimentation se fait par voie entérale que par nutrition parentérale dont les effets toxiques sur le métabolisme hépatique sont largement documentés (cholestase, sludge,...) (75,76). Ces mécanismes pourraient expliquer la faible concentration de protéides au cours de la nutrition parentérale par rapport à ce qui se passe au cours de l'alimentation entérale.

Nos résultats suggèrent donc un meilleur gain pondéral lorsque les apports caloriques sont administrés de façon prédominante par voie parentérale. Dans l'idéal ces résultats devraient être confrontés avec ceux d'autres auteurs ; A notre connaissance cependant, les études évaluant l'impact de la voie d'administration des calories sur la croissance chez les grands prématurés ne sont pas courantes.

On peut avancer certaines hypothèses pour expliquer cette meilleure prise pondérale lors de la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré. Physiologiquement, la nutrition du fœtus se fait par voie trans-placentaire, de la circulation maternelle à la circulation fœtale (77). On pourrait penser que pour le nouveau-né prématuré le mode d'administration parentéral se rapproche le plus de ce qui se passerait physiologiquement si cet enfant prématuré était resté dans l'utérus de sa mère. L'immaturité fonctionnelle du tube digestif questionne également sur la capacité à assimiler les calories administrées par voie entérale (51). La thermogénèse alimentaire est l'énergie nécessaire pour la digestion, l'absorption et le stockage des nutriments (63). L'énergie de la thermogénèse alimentaire est estimée à environ 30 kcal/kg/jour chez les nouveau-nés (64,65). On peut envisager qu'en administrant les calories directement par voie parentérale et en diminuant la dépense énergétique liée à la thermogénèse alimentaire, le rendement calorique soit meilleur et donc la croissance pondérale optimale.



#### 4. Limites

Nos résultats sont cependant à interpréter avec prudence, notre étude comportant plusieurs limites. Il existe un biais à évaluer les apports énergétiques parentéraux par rapport à ceux par voie entérale car les nouveau-nés prématurés sous nutrition parentérale exclusive et ceux alimentés totalement par voie entérale ne sont pas dans les mêmes situations cliniques. Les nouveau-nés en alimentation parentérale exclusive sont souvent dans une situation d'instabilité avec des morbidités ne leur permettant pas de tolérer une alimentation entérale.

Le principal facteur de confusion pour l'évaluation de la croissance pondérale est l'eau. Chez le nouveau-né prématuré, il existe des spécificités quant à la proportion et la répartition de l'eau dans le corps, ainsi que des pertes en eau. Pendant la vie intra-utérine, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, la proportion d'eau diminue en faveur de l'augmentation de la masse grasse du fœtus (62). En conséquence, chez les nouveau-nés prématurés, comparativement aux nouveau-nés à terme, le poids corporel est surtout représenté par l'eau. Les nouveau-nés prématurés ont des pertes insensibles en eau plus importantes du fait de l'immaturation cutanée (39). Les systèmes de régulation de l'eau et notamment le système rénal sont immatures avec une faible capacité de concentration des urines (40). Il existe une susceptibilité chez le nouveau-né prématuré de fuite d'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel du fait d'une perméabilité plus importante de la barrière capillaire et une pression oncotique plasmatique plus basse (78). Ces différents éléments expliquent que le prématuré est plus à risque de déshydratation, avec hypovolémie, mais également plus à risque d'œdème, notamment en condition de sepsis. On peut noter que notre évaluation de la croissance pondérale selon le GP retrouve pour les valeurs maximales des gains bien au-delà de la cible (autour de 40 g/kg/jour). Il semble évident que pour certains patients le gain pondéral excessif représente une surcharge hydrique plutôt qu'une croissance de la masse maigre et grasse. Notamment lorsque l'on compare la croissance pondérale à la croissance staturale qui est un meilleur reflet de la masse maigre. Pour essayer de tenir compte de la part de poids liée à l'eau, nous avons réalisé un bilan entrée-sortie intégré dans le modèle multivarié. Ce bilan entrée-sortie prenait en compte pour les entrées l'apport hydrique total et pour les sorties la diurèse. Notre bilan était incomplet car il ne comptabilisait pas les pertes d'origine digestive et les pertes insensibles respiratoire et cutanée. Les pertes insensibles d'origine cutanée sont très importantes la première de vie puis diminuent progressivement au fur et à mesure de la maturation de la barrière épithéliale, à partir du 5<sup>ème</sup>

jour de vie (39). Elles sont limitées grâce à une humidité contrôlée en incubateur. Les pertes insensibles d'origine respiratoire sont dépendantes du mode de ventilation et de l'utilisation d'un réchauffeur-humidificateur (79). Ces pertes insensibles restent cependant difficiles à quantifier de façon précise chez les nouveau-nés prématurés.

Toutes les autres complications liées à la prématurité sont également susceptibles d'influencer la croissance avec, par exemple, une augmentation du métabolisme de base en situation d'infection, une majoration des pertes hydriques lors de photothérapie intensive... En pratique, il est difficile de pouvoir tenir compte de tous ces paramètres.

Au-delà des limites méthodologiques de notre étude et des facteurs de confusion potentiels, il y a certaines considérations qui méritent d'être rappelées. Premièrement, l'alimentation entérale chez les nouveau-nés prématurés est primordiale. Elle a de nombreux effets bénéfiques en dehors de son influence sur la croissance tels qu'un effet trophique sur la muqueuse intestinale, un effet sur le développement de l'immunité locale et sur le développement et la régulation de la flore intestinale (51). Deuxièmement, les complications liées à l'alimentation parentérale doivent également être considérées. Dans notre étude, ces complications n'ont pas été relevées mais celles-ci sont bien connues de la littérature. On peut noter que dans notre population, environ 80% des sujets avaient présenté une infection secondaire qui était dans la majorité des cas liée à la présence du cathéter central.

##### 5. Vers de nouvelles méthodes d'évaluation de la nutrition

Il existe d'autres méthodes pour monitorer la nutrition qui sont plus robustes mais plus difficilement réalisables en pratique clinique. Ces méthodes peuvent consister premièrement à évaluer la dépense énergétique du nouveau-né/ Pour transformer les macronutriments en énergie utilisable par les cellules (l'adénosine triphosphate ou ATP), cela consomme de l'oxygène (calorimétrie indirecte) et produit de la chaleur (calorimétrie directe). La méthode par calorimétrie indirecte est la méthode de choix pour estimer la dépense énergétique chez le nouveau-né prématuré (80). Elle revient à calculer le quotient respiratoire (production de dioxyde de carbone/consommation d'oxygène). Cette méthode pose des difficultés techniques, notamment dans la précision des mesures selon le mode de ventilation et la fraction inspirée en oxygène ( $F_{iO_2}$ ) et est en pratique difficilement applicable chez les

nouveau-nés prématurés instables ou d'extrême petit poids de naissance (81). Il existe d'autres techniques, encore en cours de développement, comme la thermographie infrarouge (mesure de la calorimétrie directe), la méthode de l'eau doublement labellisée ou la technique du traceur au carbone 13 (82–84).

La méthode qui semble indispensable pour évaluer la nutrition est celle de la mesure de la composition corporelle. Cependant, il n'existe pas actuellement de mesure validée en pratique clinique pour son évaluation (85). Il existe deux techniques actuellement du domaine de la recherche qui pourraient se développer dans le futur. Ces méthodes sont la pléthysmographie par déplacement d'air («*pea pod*») et la méthode d'absorption des rayons X à double émission («*DEXA*») (86,87). La méthode de la pléthysmographie permet l'analyse de la densité du corps et ainsi d'estimer la masse maigre et la masse grasse. La méthode DEXA permet quant à elle de modéliser le corps selon 3 compartiments : os, graisse et tissus-mous. Le développement futur de ces techniques permettra sûrement de pouvoir répondre aux questions qui restent en suspens dans l'évaluation de la croissance et de la nutrition du nouveau-né prématuré.

## CONCLUSION

La nutrition et la croissance du nouveau-né grand prématuré sont des préoccupations majeures des pédiatres et néonatalogistes. De nombreuses études ont démontré l'impact de la nutrition précoce et du retard de croissance extra-utérin sur le devenir à long-terme, notamment sur le développement neurocognitif. Une nutrition optimale permettrait une croissance idéale, semblable à la croissance intra-utérine. Les apports nutritionnels recommandés ont fait l'objet d'une mise à jour récente par les sociétés savantes concernant la nutrition parentérale. Pour répondre aux besoins nutritionnels des nouveau-nés prématurés, une nutrition mixte entérale et parentérale est réalisée au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Il existe peu de données actuellement permettant de déterminer dans quelle mesure la voie d'administration de la nutrition peut influencer la croissance du nouveau-né. Nos résultats suggèrent que l'administration des calories par voie parentérale permet une meilleure croissance pondérale et que l'apport protéique semble particulièrement lié à la croissance pondérale et staturale. La croissance est un phénomène complexe dépendant de multiples paramètres. L'eau apparaît comme le principal facteur de confusion de la croissance pondérale au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie et tout particulièrement au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie. Les nouveau-nés grands prématurés sont très fragiles et chaque situation pathologique ou perturbation environnementale est susceptible d'influencer leur métabolisme et leur croissance. Les mesures anthropométriques sont les critères les plus fréquemment utilisés pour évaluer la croissance mais celles-ci comportent des limites. Notre travail consiste en une étude préliminaire et l'interprétation de nos résultats doit être prudente. D'autres études sont nécessaires pour répondre aux questions qui demeurent sur la nutrition et la croissance du prématuré. Le développement de nouveaux outils pour une évaluation plus fine de l'impact de la nutrition sur la composition corporelle et sur la croissance somatique est nécessaire. Au-delà de l'impact sur la croissance, les effets bénéfiques autres et les effets indésirables liés au mode de nutrition doivent être considérés. Les nombreux bénéfices démontrés de l'alimentation entérale et du lait maternel doivent être soulignés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2015;44(8):723-31.
3. Courbes de morphométrie standard [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.audipog.net/Courbes-morpho>
4. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 17 avr 2008;358(16):1700-11.
5. Jarreau P-H. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie [Internet]. 2016 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294739972>
6. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 6 janv 2005;352(1):9-19.
7. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 17 janv 2002;346(3):149-57.
8. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 8 nov 2007;357(19):1946-55.
9. Bonnar K, Fraser D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants. *Neonatal Netw NN*. janv 2019;38(1):27-33.
10. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res*. juin 2011;69(6):522-9.
11. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. avr 2006;117(4):1253-61.
12. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. févr 2001;107(2):270-3.
13. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37(6 Pt B):2315-23.

14. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J-C, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2360-5.
15. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2337-43.
16. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2309-14.
17. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2344-53.
18. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2354-9.
19. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2324-36.
20. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2366-78.
21. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull.* mars 2005;26(1):166.
22. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* mars 2017;139(3).
23. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants- Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2018;196:77-83.
24. Anderson DM. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol.* juin 2002;29(2):313-26.
25. Griffin IJ. Nutritional assessment in preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme.* 2007;59:177-88; discussion 188-192.
26. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* août 1999;104(2 Pt 1):280-9.
27. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 20 avr 2013;13:59.

28. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):e214-224.
29. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. nov 2015;3(11):e681-691.
30. Simon L, Hanf M, Frondas-Chauty A, Darmaun D, Rouger V, Gascoïn G, et al. Neonatal growth velocity of preterm infants: The weight Z-score change versus Patel exponential model. *PloS One*. 2019;14(6):e0218746.
31. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. nov 2013;163(5):1278-1282.e1.
32. Bhatia J, Mena P, Denne S, García C. Evaluation of adequacy of protein and energy. *J Pediatr*. mars 2013;162(3 Suppl):S31-36.
33. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. oct 2006;26(10):614-21.
34. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition null. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med*. 2010;38(3):233-8.
35. te Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. oct 2005;147(4):457-61.
36. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, Wattimena JL, Sauer PJ. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci Lond Engl* 1979. févr 1992;82(2):199-203.
37. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(5 Suppl):1169-75.
38. Fusch C, Jochum F. Water, sodium, potassium and chloride. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:99-120.
39. 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.
40. Chevalier RL. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. *J Urol*. août 1996;156(2 Pt 2):714-9.
41. Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH, Hartline JV. *Nutritional Care for High-risk Newborns*. Precept Press, Incorporated; 1994. 488 p.

42. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. avr 2006;117(4):1113-21.
43. Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis*. nov 2011;104(11):578-85.
44. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol SN*. déc 2003;8(6):425-32.
45. Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. août 2007;293(2):E453-459.
46. Robin AP, Carpentier YA, Askanazi J, Nordenström J, Kinney JM. Metabolic consequences of hypercaloric glucose infusions. *Acta Chir Belg*. juin 1981;80(2-3):133-40.
47. Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KFM, et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med*. juill 2005;33(7):1610-5.
48. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg*. juill 2010;45(7):1391-7.
49. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg*. déc 2013;48(12):2359-67.
50. Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. nov 2012;47(11):2111-22.
51. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev*. déc 2007;83(12):767-75.
52. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*. oct 2007;120(4):e953-959.
53. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. nov 2005;41 Suppl 2:S1-87.
54. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. mars 2012;129(3):e827-841.
55. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 30 août 2014;14:216.



56. Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 mai 2016;(5):CD000343.
57. Wiem Hassen Jutteau. Intéret de l'optimisation de la nutrition entérale du prématuré par « fortification à la carte ».
58. Riskin A, Picaud J-C, Shamir R, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt B):2409-17.
59. C B, H M, Jw P. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin Nutr Edinb Scotl.* 1 avr 1999;18(2):83-5.
60. Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology.* 2010;98(2):170-8.
61. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* mars 2016;48(3):215-22.
62. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics.* août 1961;28:169-81.
63. Fischer-Ghanassia P, Ghanassia É, Bringer J. *Endocrinologie, nutrition.* Paris: Editions Vernazobres-Grego; 2011.
64. van der Schoor SRD, Wattimena DL, Huijmans J, Vermes A, van Goudoever JB. The gut takes nearly all: threonine kinetics in infants. *Am J Clin Nutr.* oct 2007;86(4):1132-8.
65. Riedijk MA, van Goudoever JB. Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* janv 2007;10(1):58-62.
66. van der Schoor SRD, Stoll B, Wattimena DL, Büller HA, Tibboel D, Burrin DG, et al. Splanchnic bed metabolism of glucose in preterm neonates. *Am J Clin Nutr.* mai 2004;79(5):831-7.
67. Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol.* mars 1982;17(2):177-85.
68. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CHP, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr.* sept 2013;163(3):638-644.e1-5.
69. Les analyses multivariées - EM|consulte [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/157150>

70. Mucche R. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. DW Hosmer, Jr., S Lemeshow. New York: John Wiley, 1999, pp.386, US\$89.95. ISBN: 0-471-15410-5. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2001;30(2):408-9.
71. Sanharawi ME, Naudet F. Comprendre la régression logistique. /data/revues/01815512/v36i8/S0181551213002490/ [Internet]. 5 oct 2013 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/842576>
72. Cooke RW, Lucas A, Yudkin PL, Pryse-Davies J. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. *Early Hum Dev.* oct 1977;1(2):145-9.
73. Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2013;102(9):883-8.
74. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open.* 18 sept 2013;3(9):e003478.
75. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Pediatr.* juin 1997;9(3):270-5.
76. Kaufman SS, Gondolesi GE, Fishbein TM. Parenteral nutrition associated liver disease. *Semin Neonatol SN.* oct 2003;8(5):375-81.
77. Masson E. Physiologie de la croissance foetale [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/30711/physiologie-de-la-croissance-foetale>
78. Friis-Hansen B. Water—the Major Nutrient. *Acta Paediatr.* 1982;71(s299):11-6.
79. Sosulski R, Polin RA, Baumgart S. Respiratory water loss and heat balance in intubated infants receiving humidified air. *J Pediatr.* août 1983;103(2):307-10.
80. Bauer K, Laurenz M, Ketteler J, Versmold H. Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks. *J Pediatr.* avr 2003;142(4):390-6.
81. Pj T. Measuring energy expenditure in preterm and unstable infants [Internet]. Vol. 142, *The Journal of pediatrics.* *J Pediatr*; 2003 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12712051/>
82. Adams AK, Nelson RA, Bell EF, Egoavil CA. Use of infrared thermographic calorimetry to determine energy expenditure in preterm infants. *Am J Clin Nutr.* avr 2000;71(4):969-77.
83. Jensen CL, Butte NF, Wong WW, Moon JK. Determining energy expenditure in preterm infants: comparison of 2H(2)18O method and indirect calorimetry. *Am J Physiol.* sept 1992;263(3 Pt 2):R685-692.

84. Shew SB, Beckett PR, Keshen TH, Jahoor F, Jaksic T. Validation of a [<sup>13</sup>C]bicarbonate tracer technique to measure neonatal energy expenditure. *Pediatr Res.* juin 2000;47(6):787-91.
85. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition - PubMed [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988028/>
86. Cooke RJ. Postnatal growth in preterm infants. In: Thureen PJ, Hay WW, éditeurs. *Neonatal Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. Cambridge: Cambridge University Press; 2006 [cité 8 sept 2020]. p. 47-57. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/neonatal-nutrition-and-metabolism/postnatal-growth-in-preterm-infants/E1938202261F32B1EE4F751B3AFC38D1>
87. Ellis KJ. Body composition in infancy: impact on health later in life. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme.* 2010;65:213-20; discussion 221-224.

## CONTRIBUTION SPECIFIQUE DE LA NUTRITION ENTERALE ET PARENTERALE A LA CROISSANCE DU NOUVEAU-NE GRAND PREMATURE

**Introduction** : Pour répondre aux besoins nutritionnels des nouveau-nés grands prématurés, une nutrition mixte entérale et parentérale est réalisée au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. L'influence du mode de nutrition sur la croissance corporelle n'a cependant pas été suffisamment établie. **Méthode** : Une étude observationnelle et rétrospective a été réalisée chez 33 nouveau-nés grands prématurés hospitalisés en réanimation néonatale au CHU d'Amiens. La prédominance du mode de nutrition a été évaluée selon le rapport calorique entérale-parentérale ( $R_{cpe}$ ). La croissance était évaluée selon les paramètres anthropométriques, les vitesses de croissance, la comparaison aux courbes de Fenton et la protidémie. Des analyses univariées et multivariées ont été menées pour déterminer les corrélations entre ces paramètres de croissance et le  $R_{cpe}$ . **Résultats** : En analyse univariée, un apport calorique prédominant par voie parentérale était positivement corrélé à la croissance pondérale ( $p=0.002$ ) et de façon non significative à la croissance staturale et à celle du périmètre crânien. L'analyse multivariée confirmait cette corrélation entre l'apport calorique prédominant par voie parentérale et la croissance pondérale ( $p=0.01$ ). Un apport calorique prédominant par voie entérale était significativement corrélé à une protidémie élevée ( $p=0.003$ ). **Discussion** : La croissance du nouveau-né prématuré est un phénomène complexe et les critères d'évaluation de celle-ci comportent des limites. **Conclusion** : D'autres méthodes telles que la mesure de la composition corporelle sont nécessaires pour l'évaluation de la nutrition et de la croissance du nouveau-né prématuré.

**Mots clés** : nouveau-né prématuré, croissance, besoins nutritionnels, nutrition entérale, nutrition parentérale.

## CONTRIBUTION OF ENTERAL AND PARENTERAL FEEDING ON GROWTH IN PREMATURE NEONATES

**Introduction** : Parenteral nutrition to supplement insufficient enteral nutrition during the first month is necessary to reach the nutritional requirements in preterm neonates. However, the contribution on growth of parenteral nutrition and enteral nutrition has not been established. **Method** : We made an observational, retrospective study in Amiens CHU among 33 preterm infants < 32 SA hospitalized on neonatal intensive care unit. Nutritional intakes according to enteral and parenteral nutrition were estimated by the  $R_{cpe}$  (caloric ratio between parenteral and enteral nutrition). Parameters for growth assessment were: anthropometric measurements, body weight, body length and head circumference growth velocity and plasma proteins. Fenton 2013 charts were considered as standards for growth. **Results** : In univariate analysis, a predominantly parenteral calorie intake was significantly associated with weight growth ( $p=0.002$ ) and not significantly with length and head circumference growth. In multivariate analysis, this correlation between predominantly parenteral calorie intake and weight growth was confirmed ( $p=0.01$ ). Predominantly enteral caloric intake was significantly associated with plasma proteins ( $p=0.003$ ). **Discussion** : Growth is complex and depends on many variables. The usefulness of usual parameters to evaluate growth is limited. **Conclusion** : New techniques like body composition are needed to evaluate the appropriateness of nutritional care and growth in preterm infants.

**Key-words** : premature or preterm infants, very-low-birth-weight infants, growth, nutritional requirements, enteral nutrition, parenteral nutrition.