



**HAL**  
open science

# Impact de la mise en place d'un protocole de nutrition parentérale au sein d'un service de réanimation néonatale

Lucille Danos

► **To cite this version:**

Lucille Danos. Impact de la mise en place d'un protocole de nutrition parentérale au sein d'un service de réanimation néonatale. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03443239

**HAL Id: dumas-03443239**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03443239>**

Submitted on 23 Nov 2021

**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.

# THESE

## (Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

# Impact de la mise en place d'un protocole de nutrition parentérale au sein d'un service de Réanimation Néonatale

Présentée par  
Lucille DANOS

Soutenue publiquement le 2 avril 2021  
devant le jury composé de

M. / Michel BOULOUARD	Docteur en Pharmacie / Professeur des Universités / Faculté des Sciences Pharmaceutiques	Président du jury
Mme / Laurence REAL	Docteur en Pharmacie / Chef de service / CH Arras	Examineur
M. / Julien GUESQUIERE	Docteur en médecine / Chef du service de Réanimation Néonatale / CH Arras	Examineur
Mme / Morgane MASSE	Docteur en Pharmacie / Assistant Hospitalier Universitaire / CHRU Lille	Examineur

Thèse dirigée par Laurence REAL et Julien GHESQUIERE

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

**Asseseurs**  
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**  
Madame Emmanuelle BOURDON

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale

<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – HDR .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre</b> – HDR .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde</b> – HDR .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban</b> – HDR .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b> .....	Chimie organique et thérapeutique
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie</b> – HDR .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b> – HDR .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**PRICOT Sophie**..... Anglais

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume** ..... Pharmacie clinique

**SEDILLO Patrick**..... Pharmacie officinale

**RICHARD Estelle** ..... Pharmacie officinale

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

**JOURDAN Jean-Pierre**

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

Monsieur le Professeur **Michel BOULOUARD**, vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect et de mes plus sincères remerciements.

Madame le Docteur **Morgane MASSE**, merci infiniment d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de porter de l'intérêt à ce travail. Je t'en suis très reconnaissante.

Monsieur le Docteur **Julien GHESQUIERE**, merci de m'avoir accordé votre confiance pour ce projet. Merci de vous être rendu si disponible malgré votre emploi du temps déjà bien rempli. Travailler avec vous a été un véritable plaisir tant vous êtes passionné. Vous êtes également très pédagogue. Recevez ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma considération.

Madame le Docteur **Laurence REAL**, merci de m'avoir fait l'honneur de me proposer ce travail ! Je te remercie pour ta confiance. Tu es un chef de service à la fois dynamique, déterminé, expérimenté, et très bienveillant. J'espère, qu'un jour, je te ressemblerai.

**A Madame Pinçon**, merci beaucoup pour votre aide. Merci également pour votre accessibilité !

**A Frank Petavy**, merci pour ton expertise et ton éclairage sur certains points de ce travail.

**A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat**

A celle de l'EPSM, du CHU de Caen, du CHU de Lille et de Saint-Lô. Un merci tout particulier à l'équipe d'Arras qui m'a accueillie dans le Nord et m'a permis de m'y sentir comme chez moi (mais aussi d'apprendre le ch'ti).

Merci à Hélène Huyghe, MA pharmacien sénior préférée avec qui j'ai adoré travailler ! Tu es passionnée par ton travail et tu sais transmettre cette passion. Le semestre avec toi a été riche en apprentissages et en bons moments. Je tâcherais de mettre en application tes nombreux conseils. En attendant, j'espère que tu penseras bien à moi lorsque tu dégusteras ton 44 Normand !

Merci à Marine Pottier et à Simon Mainil qui sont de supers assistants ! Merci Simon pour tous tes conseils, ton écoute et ta disponibilité (même tard le soir quand je me posais trop de questions sur l'avenir...).

Merci à Agathe Leleux et Hélène Tribouillard pour leur gentillesse et leur bienveillance.

### **A ma famille**

Papa, Maman, je ne pourrais jamais vous remercier assez pour ce que vous avez fait pour moi. Vous avez toujours été d'un soutien indéfectible... Vous m'avez mis dans les meilleures conditions pour que je réussisse. Cette thèse, je vous la dédie. Je suis fière de vous ! Je vous aime.

Marie, tout simplement MERCI. Pour ton soutien, de m'avoir épaulée au cours de ma PACES (si difficile), d'avoir relu ce travail attentivement et d'avoir fait le déplacement. Je te souhaite le meilleur Dr Danos !

Clara, toi aussi tu m'as bien soutenue ! Te souviens-tu des heures passées dans ma chambre à me tenir compagnie pendant que je travaillais ? Tu es toujours à l'écoute et disponible pour moi. Merci mon Américaine préférée... loin des yeux mais près du cœur.

A mon grand-père, qui vient de nous quitter. Comme j'aurais été fière de te présenter ce travail, toi qui faisais la collection des thèses de tes petits-enfants... Je n'aurais pas cette chance mais saches que nous penserons bien fort à toi, pour que tu sois parmi nous. Je te remercie d'avoir été ce grand-père si attachant, cultivé et bienveillant. Veilles bien sur toute la famille.

A toi grand-mère, je sais que tu es assez forte pour surmonter cette épreuve. J'espère que tu seras encore longtemps à nos côtés pour que l'on continue à se « raser les côtelettes » ensemble.

A mes grands-parents maternels, merci d'être là pour partager ce moment.

A Manuel, Corinne et Mathis Humbert, à Marie-Christine, Eric et Nathan Sionneau, merci pour votre accueil plus que chaleureux au sein de vos familles. Merci également à Mamie Nicole et Papy Alain de prendre bien soin de nous avec vos paniers de légumes cultivés avec amour et vos œufs qui font des crêpes toutes jaunes. Une pensée émue pour Marine, Stéphane et Marius qui vont bientôt voir leur famille s'agrandir. Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

### **A mes ami(e)s**

A mes co-internes et mes amis de fac, merci d'avoir rendu mes années si agréables. Une pensée particulière pour Alexis, Pauline, Lucie, Constance, Margaux, Mathilde, Margo et Alex.

A toi Chloé, merci pour ton soutien sans faille et notre belle amitié qui dure depuis le collège. On dit souvent que les amis sont la famille que l'on choisit...saches que pour moi, tu es ma sœur de cœur.

A vous Lucas et Fanny, merci d'être de si bons amis malgré la distance qui nous sépare.

A ceux que j'ai rencontré il y a 7 ans déjà par l'intermédiaire d'Amaury et qui sont maintenant devenus de précieux amis...Merci à la team de surfers caennais : Margot, Clément, Aline, Julien, Marion, Valentin, Margot, Sébastien, Morgane, Benjamin et Loïc. Merci également aux bajocasses : Thomas, Mélanie, François et, Justine. Je n'aurais pas pu rêver mieux.

Une pensée spéciale pour les « Girls de Saint-Ouen » : vous êtes géniales ! Merci pour tous nos moments passés ensemble, pour nos « blablarun » et nos séances de fractionné qu'il pleuve, qu'il neige ou qu'il vente, à toutes nos soirées clandestines et nos voyages à venir... On vit notre meilleure vie depuis qu'on vous a rejoint dans le quartier !!!

A Jennifer et Justine, mes copines d'Arras, rencontrées dans la navette (les deux nanas à l'avant qui chantent à tue-tête sur la programmation de Nostalgie). Quelle chance j'ai de vous connaître ! Je vous attends avec impatience en Normandie.

Une pensée pour les internes Saint-Lois et particulièrement pour ma super colloc Elise-Marie !

### **A mon Amau**

Mon amour, mon meilleur ami, mon pharmacien d'officine de ville préféré...

J'ai une chance incroyable de t'avoir rencontré sur les bancs de la fac (ou plutôt lors de cette fameuse soirée de fin d'année...). Ensemble on s'est lancé le défi d'aller vivre à Lille, ensemble on a voyagé à l'autre bout de la planète et c'est ensemble que cette année, on va devenir docteurs...

Merci pour ton soutien et pour cette joie que tu m'apportes au quotidien. Saches que je suis très fière de toi et d'être ton amoureuse.

Je t'aime.

# SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS .....	1
LISTE DES FIGURES .....	2
LISTE DES TABLEAUX .....	3
INTRODUCTION.....	4
1- CONTEXTE .....	5
1.1 Prématurité et nutrition.....	5
1.1.1 Définition de la prématurité.....	5
1.1.2 Risques liés à la prématurité.....	7
1.1.3 Enjeux d'une nutrition efficace pour le prématuré .....	11
1.1.4. Besoins nutritionnels chez le prématuré.....	13
1.1.5 Evaluation de l'efficacité nutritionnelle .....	16
1.2 Options nutritionnelles .....	19
1.2.1 La nutrition entérale .....	19
1.2.2 La nutrition parentérale .....	20
2. RATIONNEL DE L'ETUDE .....	28
2.1 Mise en place d'un protocole de service.....	28
2.2 Objectif principal de l'étude.....	33
2.3 Objectifs secondaires de l'étude.....	33
3. MATERIELS ET METHODES .....	34
3.1 Etude et population :.....	34
3.1.1 Type d'étude.....	34
3.1.2 Lieu d'étude.....	34
3.1.3 Population étudiée .....	34
3.1.4 Périodes d'étude .....	35
3.1.5 Critères de population recueillis.....	35
3.2 Intervention : mise en place du protocole.....	35
3.3 Critères de jugement.....	36
3.4 Les données .....	37
3.4.1 Recueil des données .....	37
3.4.2 Gestion des données et anonymisation.....	38
3.4.3. Aspects réglementaires et éthiques.....	38
3.5 Analyse statistique.....	39
4. RESULTATS .....	40
4.1 Caractéristiques des populations de l'étude .....	40

4.2 Résultats : objectif principal.....	42
4.2.1 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en protéines .....	42
4.2.2 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en calcium .....	44
4.2.3 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en phosphore .....	46
4.2.4 Comparaison des délais observés et théoriques d'atteinte des objectifs nutritionnels dans les 2 groupes .....	48
4.3 Résultats : objectifs secondaires.....	50
4.3.1 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en glucides.....	50
4.3.2 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en lipides .....	52
4.3.3 Comparaison des délais observés et théoriques d'atteinte des objectifs nutritionnels dans les 2 groupes .....	54
4.3.4 Solutés perfusés.....	55
4.3.5 Etude médico-économique .....	57
4.3.6 Infections sur cathéter .....	59
5. DISCUSSION .....	60
5.1 Recrutement et représentativité des populations .....	60
5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	60
5.1.2 Périodes étudiées .....	61
5.1.3 Critères de population étudiés .....	61
5.1.4 Représentativité des populations étudiées .....	61
5.2 Objectif principal : délai d'atteinte des cibles en protéines, calcium et phosphore.....	64
5.2.1 Choix des marqueurs étudiés.....	64
5.2.2 Rappel des principaux résultats.....	64
5.2.3 Interprétation des résultats.....	65
5.3 Objectifs secondaires.....	71
5.3.1 Glucides et lipides .....	71
5.3.2 Impact économique de l'implémentation du protocole .....	73
5.3.3 Infections sur cathéter .....	73
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	76
7. BIBLIOGRAPHIE .....	78
8. ANNEXES .....	81
VU, LE PRESIDENT DU JURY .....	91

# LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ATP : Adénosine TriPhosphate  
BDP : Broncho-Dysplasie Pulmonaire  
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique  
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation  
CH : Centre Hospitalier  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
COVID-19 : COronaVirus Disease-19  
CPP : Comité de Protection des Personnes  
ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante  
EPIPAGE : Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels  
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles  
ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism  
ESPGHAN : European Society of Paediatric,Gastroenterology,Hepatology and Nutrition  
ESPR : European Society of Paediatric Research  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales  
KTEC : Cathéter Epicutanéo-Cave  
MEF : Minimal Enteral Feeding  
NPI : Nutrition Parentérale Individualisée  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SA : Semaine d'Aménorrhée  
TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor –Beta  
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Principaux facteurs gynécologiques et obstétricaux majorant le risque de prématurité.....	6
Figure 2 - Principaux facteurs démographiques maternels majorant le risque de prématurité .....	6
Figure 3 - Principaux facteurs environnementaux majorant le risque de prématurité .....	7
Figure 4 - Poids, tailles et périmètres crâniens théoriques chez le garçon en fonction de l'âge gestationnel en SA.....	16
Figure 5 - Principales complications liées à la nutrition parentérale (25).....	23
Figure 6 - Principales complications liées aux cathéters.....	23
Figure 7-Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né (32) .....	31
Figure 8 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines du groupe "témoin".....	42
Figure 9 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines du groupe "interventionnel".....	43
Figure 10 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium du groupe "témoin" .....	44
Figure 11 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium du groupe "interventionnel".....	45
Figure 12 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en phosphore du groupe "témoin".....	46
Figure 13 - Répartition des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en phosphore pour les prématurés du groupe "interventionnel" .....	47
Figure 14 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides du groupe "témoin" .....	50
Figure 15 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides du groupe "interventionnel » .....	51
Figure 16 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides du groupe "témoin" .....	52
Figure 17 - Répartition des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides pour les prématurés du groupe "témoin" .....	52
Figure 18 - Répartition des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides pour les prématurés du groupe "interventionnel" .....	53
Figure 19 - Composition des différents mélanges de nutrition parentérale avec AMM (32) .....	67
Figure 20 - Evolution annuelle des densités d'incidence des infections nosocomiales sur cathéter en néonatalogie, CH Arras.....	74

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Besoins nutritionnels totaux du prématuré (entéraux + parentéraux) et uniquement parentéraux pour les lipides (25) .....	15
Tableau 2 - Avantages des différents laits disponibles sur le marché .....	20
Tableau 3 - Inconvénients des différents laits disponibles sur le marché .....	20
Tableau 4 - Récapitulatif des avantages des différents types de nutrition parentérale.....	27
Tableau 5 - Récapitulatif des inconvénients des différents types de nutrition parentérale.....	27
Tableau 6 - Délais théoriques cibles en protéines, calcium et phosphore d'après les recommandations européennes .....	36
Tableau 7 - Délais théoriques nutritionnels cibles en glucides et lipides d'après les recommandations de l'ESPGHAN et l'ESPEN.....	37
Tableau 8 - Caractéristiques des populations de l'étude .....	40
Tableau 9 - Comparaison de la proportion de patients ayant atteint les cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore entre les deux groupes.....	48
Tableau 10 - Comparaison de la proportion de patients ayant atteint les cibles nutritionnelles en glucides et lipides entre les deux groupes .....	54
Tableau 11 - Types de solutés perfusés pour les deux groupes.....	55
Tableau 12 - Durées médianes de perfusion des différents solutés .....	56
Tableau 13 - Temps de perfusion moyen des différents solutés .....	57
Tableau 14 - Coût des différents solutés en fonction de leur durée moyenne de perfusion pour les patients des deux groupes .....	58

# INTRODUCTION

La médecine Néonatale est en perpétuelle évolution depuis les années 1950, améliorant sans cesse la survie des nouveau-nés prématurés. La constante progression des connaissances sur la physiopathologie des prématurés ainsi que les importants progrès techniques permettent également d'expliquer la meilleure qualité de survie de ces enfants. Selon l'étude EPIPAGE 2 (étude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) (1) (2011), la proportion d'enfants ayant survécu sans morbidité sévère a augmenté de 14% pour les prématurés nés entre la 25<sup>ème</sup> et la 29<sup>ème</sup> SA (Semaine d'Aménorrhée) et de 6% pour les enfants nés entre 30 et 31 SA, comparée à la population de l'étude EPIPAGE 1 (1997).

Les dernières décennies de recherche ont placé la nutrition au cœur de la stratégie de prise en charge du prématuré. En effet, des études ont notamment montré qu'une prise en charge nutritionnelle adaptée a un impact significatif sur l'évolution clinique et le pronostic neuro-développemental de l'enfant à cours, moyen et long terme.

La médecine Néonatale étant une discipline récente, les pratiques sont encore très hétérogènes et peu protocolisées. C'est dans ce contexte que les médecins du service de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalier d'Arras ont élaboré un protocole nutritionnel. L'objectif principal de la mise en place de ce protocole était d'homogénéiser les pratiques des médecins et d'améliorer la prise en charge des enfants prématurés en intégrant les dernières recommandations émises par les sociétés savantes.

Notre étude répond donc à une demande émanant du service de Réanimation Néonatale : la mise en place de ce protocole a-t-elle eut un impact sur la prise en charge des enfants ayant bénéficié d'une nutrition parentérale ?

Dans le cadre de cette thèse, nous tâcherons dans un premier temps, de définir ce qu'est la prématurité et quels en sont les risques associés. Nous détaillerons ensuite les enjeux d'une nutrition efficace, les besoins des prématurés et l'arsenal nutritionnel actuellement disponible. L'objectif principal de notre étude est d'étudier l'impact de la mise en place de ce protocole nutritionnel sur les délais d'atteinte des cibles en protéines, calcium et phosphore, trois nutriments dont l'apport est peu dépendant de l'état clinique du prématuré et qui reflètent l'évolution de la masse maigre. Les objectifs secondaires visent à étudier l'impact de la mise en place de ce protocole sur les délais d'atteinte des cibles en glucides et en lipides, deux nutriments dont l'apport est dépendant de l'état clinique du nouveau-né prématuré, mais aussi d'étudier l'impact économique de la mise en place du protocole ainsi que l'impact sur l'incidence de survenue des infections sur cathéter.

# 1- CONTEXTE

## 1.1 Prématurité et nutrition

### 1.1.1 Définition de la prématurité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prématurité est définie comme une naissance survenant avant 37 SA ou 259 jours après le premier jour des dernières règles. La durée moyenne d'une grossesse est de 40 SA (2).

La prématurité est classée en 3 sous-groupes, en fonction de l'âge gestationnel :

- **Prématurité extrême** : âge gestationnel inférieur à 28 SA
- **Grande prématurité** : âge gestationnel compris entre 28 et 31 SA et 6 jours
- **Prématurité moyenne voire tardive** : âge gestationnel compris entre 32 et 36 SA et 6 jours

Cette classification, par essence artificielle, permet de définir des groupes présentant une certaine homogénéité en terme de pronostic (morbi-mortalité) et de prise en charge (3).

Les causes possibles d'accouchement prématuré sont nombreuses, complexes et toutes ne sont pas encore élucidées. De façon synthétique, la prématurité peut être le résultat de 3 processus (2) :

- Dans **40 à 45%** des cas, l'accouchement est spontané, sans rupture des membranes et sans pathologie fœtale *a priori*. Les contractions surviennent sans qu'aucune cause ne soit identifiée.
- Dans **30 à 35%** des cas, l'accouchement est induit et résulte d'une décision médicale thérapeutique. Le déclenchement de l'accouchement a lieu lorsqu'il existe un risque accru de décès pour le fœtus ou pour la mère.
- Dans **25 à 30%** des cas, l'accouchement prématuré est spontané, associé à une rupture prématurée des membranes et donc à un risque infectieux chez le fœtus (cause de morbidité importante).

Dans le monde, en 2010, la prématurité représentait environ 15 millions de naissance, soit 11% des naissances vivantes et près d'un enfant sur dix. Environ 85% de ces naissances prématurées relevaient de la prématurité moyenne voire tardive, 10% de la grande prématurité et 5% de la

prématurité extrême (3). La prématurité est la principale cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans.

En France, d'après le rapport de l'enquête nationale périnatale, la prématurité est passée de 4,5% en 1995 à 6% en 2016 et ce chiffre ne cesse de croître (4).

Même si la prématurité est un ensemble de situations cliniques très hétérogènes dont les causes ne sont pas toutes connues, certains facteurs de risques ont été identifiés (cf Figure 1, 2 et 3) (3).

Age	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 18 ans : augmentation prématurité spontanée</li><li>• &gt; 40 ans : augmentation prématurité induite</li></ul>
Taille	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 150 cm : augmentation prématurité globale</li></ul>
IMC pré-conceptionnel	<ul style="list-style-type: none"><li>• IMC &lt; 18,5 : augmentation prématurité globale</li><li>• IMC &gt; 30 : augmentation prématurité induite</li></ul>
Situation socio-économique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Faible niveau d'éducation</li><li>• Faibles revenus</li></ul>
Maladies chroniques	<ul style="list-style-type: none"><li>• HTA</li><li>• Diabète</li></ul>

Figure 2 - Principaux facteurs démographiques maternels majorant le risque de prématurité

Antécédents	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prématurité</li><li>• Fausse couche</li><li>• Interruption de grossesse</li></ul>
Intervalle entre 2 grossesses	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 6 mois de la naissance à la conception suivante : augmentation de la prématurité globale</li></ul>
Vaginose bactérienne	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation de la prématurité globale</li></ul>
Grossesses multiples	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation de la prématurité globale</li></ul>
Malformation utérine congénitale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation de la prématurité globale</li></ul>

Figure 1 - Principaux facteurs gynécologiques et obstétricaux majorant le risque de prématurité

## Consommation de toxiques

- Tabac : augmentation de la prématurité spontanée
- Alcool
- Cannabis + tabac
- Cocaïne

## Pollution atmosphérique

- Exposition aux particules fines : augmentation prématurité globale

Figure 3 - Principaux facteurs environnementaux majorant le risque de prématurité

Dans 25% à 40% des cas, certains facteurs génétiques et épigénétiques pourraient expliquer la survenue d'une prématurité. Enfin, quelques études montrent que certains facteurs psychologiques tels que des expériences négatives dans l'enfance et/ou l'existence de symptômes dépressifs pourraient être à l'origine d'une prématurité (5).

En France, l'augmentation de la prématurité serait liée à deux causes principales : l'âge maternel de plus en plus avancé et le recours accru aux méthodes de lutte contre l'infertilité à l'origine d'un nombre plus important de grossesses multiples.

### **1.1.2 Risques liés à la prématurité**

Les enfants nés prématurés sont plus à risque de décès que les enfants nés à terme et ce, de la période néonatale (28 premiers jours de vie) jusqu'à la première année de vie. Ce taux de mortalité est d'autant plus élevé que le poids ou l'âge de naissance sont faibles. L'étude EPIPAGE 2 (1) lancée en mars 2011 dans 25 régions françaises étudie les enfants prématurés (< 35 SA) de la naissance jusqu'à l'âge de 12 ans. Les premiers résultats de cette étude montrent que le pourcentage de survie est de 59% à 25 SA, 75% à 26 SA, 94% entre 27 et 31 SA et 99% entre 32 et 34 SA (6).

Les enfants nés prématurés sont également plus à risque de complications néonatales liées à l'immaturation de certains organes. Ce risque est d'autant plus important que leur poids et leur âge sont faibles.

### ***a) Risques liés à l'immaturation du système nerveux central***

La principale conséquence de l'immaturation du système nerveux central est la fragilité du réseau vasculaire. A cette fragilité, s'associe souvent des difficultés de régulation du débit sanguin neuronal, des troubles de la coagulation et des lésions de l'endothélium vasculaire dues à l'accumulation de radicaux libres, favorisant l'apparition d'hémorragies cérébrales (7). En conséquence, plus le poids de naissance est faible, plus le risque d'hémorragies cérébrales est élevé. Selon une étude américaine, 45% des enfants nés avec un poids compris entre 500 et 750 grammes ont présenté une hémorragie cérébrale (8). 45 à 85% des enfants ayant développé une hémorragie cérébrale moyenne à sévère ont développé des troubles cognitifs majeurs et 75% d'entre eux ont eu besoin d'une prise en charge spécifique à l'école (9).

Une immaturité du système nerveux central entraîne souvent chez les enfants prématurés des difficultés à coordonner la succion, la déglutition et la respiration. En pratique, ils n'acquièrent une autonomie de la nutrition orale qu'à l'approche du terme, soit généralement au-delà de 36 SA. Avant qu'ils n'atteignent cette autonomie nutritionnelle, il existe un risque important que les nouveau-nés prématurés présentent des événements aigus tels que la pneumopathie d'inhalation, pouvant conduire à une diminution voire à un arrêt transitoire de la nutrition orale (7).

De plus, l'immaturation de l'automatisme respiratoire chez le prématuré entraîne un risque d'apnées (arrêts respiratoires de 20 secondes ou plus). La caféine est utilisée pour stimuler cet automatisme respiratoire. Le plus souvent, ces apnées régressent avant le retour du nouveau-né à domicile.

Enfin, de façon plus générale, les conséquences à long terme de l'immaturation du système nerveux central ont été mises en évidence par les deux études françaises EPIPAGE 1 et 2 menées dans 9 régions différentes. L'étude EPIPAGE 1 évalue la fréquence de survenue de troubles du comportement chez des enfants de 5 ans nés grands prématurés (nés entre 22 et 32 SA). Elle démontre que les enfants prématurés présentent plus de problèmes de comportement, d'hyperactivité et de retard de développement ainsi que des performances cognitives plus faibles (10). L'étude EPIPAGE 2 (1) inclut des patients nés entre 22 et 34 semaines de grossesse. Elle met en évidence que la survie sans séquelles motrices ou sensorielles sévères a augmenté. Elle est passée de 74,5% en 1997 à 80,5% en 2011. De plus, le développement des enfants prématurés, objectivé par des questionnaires parentaux, était celui attendu pour leur âge chez 50% des enfants nés à 24-26 semaines de grossesse, 59% des enfants nés à 27-31 semaines de grossesse et 64% de ceux nés à 32-34 semaines de grossesse (1).

## ***b) Risques liés à l'immaturité du système broncho-pulmonaire***

De nombreux prématurés présentent des difficultés respiratoires à la naissance. Ils sont alors placés sous ventilation artificielle (invasive ou non) afin de maintenir un apport suffisant en oxygène aux tissus.

Les difficultés respiratoires présentées par les prématurés sont surtout liées à un manque de surfactant pulmonaire. Le surfactant est un tensio-actif de surface situé au niveau des alvéoles pulmonaires. Il permet de les maintenir ouvertes et de favoriser les échanges gazeux. La synthèse d'un surfactant efficace a lieu le plus souvent entre 30 et 32 SA. La maladie des membranes hyalines est le reflet clinique de ce déficit. En thérapeutique, une instillation trachéale de surfactant exogène (Curosurf® (poractant alpha)) peut être réalisée pour subvenir à ce manque.

Les difficultés respiratoires peuvent également être liées au fait que la compliance de la paroi thoracique de l'enfant est plus importante que celle des poumons. Les poumons, plus « rigides » que le thorax ont tendance à se rétracter spontanément et à aggraver le collapsus alvéolaire.

L'immaturité du système broncho-pulmonaire du prématuré est marquée par la sensibilité et la fragilité des tissus à l'inflammation. L'action barotraumatique de la ventilation mécanique mais également l'inflammation induite directement par le potentiel oxydatif de l'oxygène au contact de l'alvéole immature sont les déclencheurs de la broncho-dysplasie pulmonaire (BDP). Cette BDP peut avoir un retentissement dans l'enfance et jusqu'à l'adolescence sous forme d'un trouble ventilatoire obstructif, une hyperactivité bronchique et une baisse de la capacité d'exercice physique à l'âge scolaire pour les quelques cas les plus sévères (11). Dans la grande majorité des cas, on ne retrouve plus d'expression clinique de cette dysplasie après l'âge de 3 ans.

## ***c) Risques liés à l'immaturité cardiovasculaire***

Chez un enfant né à terme, le canal artériel se referme spontanément quelques heures après l'accouchement. Il existe un risque chez l'enfant prématuré que celui-ci ne se referme pas. Pour les enfants nés après 28 SA, la fermeture spontanée a lieu dans 73% des cas et elle a lieu dans 94% des cas lorsque l'enfant est né avec un poids supérieur à 1000 g (12). La principale conséquence est une réduction importante du flux sanguin et donc une diminution de l'apport en oxygène aux organes. Même si l'absence de fermeture du canal artériel est le plus souvent asymptomatique (7), elle peut nécessiter une prise en charge médicamenteuse (Anti-

Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), ibuprofène) ou chirurgicale. Les deux options thérapeutiques ne sont pas exemptes d'effets indésirables notables (perforations digestives, insuffisance rénale pour les AINS, paralysie du nerf récurrent ainsi qu'un risque lié à l'anesthésie pour la chirurgie).

#### ***d) Risques liés à l'immaturité digestive***

A la naissance, le tractus digestif est colonisé par une flore bactérienne commensale. Cette flore bactérienne améliore la digestion des aliments. Or, les enfants prématurés reçoivent souvent dès les premières heures de vie des antibiotiques qui perturbent la formation de cette flore commensale.

De plus, la fréquence plus importante des naissances par césarienne chez les prématurés est à l'origine d'une perturbation de leur flore intestinale. En effet, c'est en passant par les voies génitales maternelles que le nouveau-né enrichi sa flore intestinale par absorption du microbiote maternel. La digestion mais aussi la maturation immunologique s'en trouvent potentiellement perturbés.

L'utilisation raisonnée des antibiotiques, le peau à peau, les prises précoces de colostrum *per os* ainsi que l'administration obligatoire de lait maternel avant 32 SA aident à orienter au mieux la colonisation du tube digestif par la flore maternelle.

Enfin, les prématurés sont plus à risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). 7% des enfants nés avec un poids compris entre 500 grammes et 1500 grammes développent une ECUN (13). Cette pathologie entraîne un risque de perforation intestinale pouvant évoluer vers une péritonite et un sepsis. L'apparition de cette pathologie est multifactorielle mais serait favorisée par la finesse de la barrière intestinale immature, par une sur-stimulation du système immunitaire lui-même immature et par la dérégulation de la colonisation de la flore intestinale commensale.

#### ***e) Risques liés aux autres immaturités***

A la différence des enfants nés à terme, les enfants prématurés présentent une barrière épidermique plus fragile. L'immaturité de la peau serait due à une variation de la taille et du contenu des cornéocytes ainsi qu'à une variation lipidique de la couche cornée (14). Cette immaturité se traduit par une peau très perméable et expose à une perte d'eau importante par évaporation, à l'entrée d'agents irritants et de microorganismes de l'environnement mais aussi

à des lésions cutanées et à une instabilité thermique. L'environnement contrôlé de la couveuse permet de pallier ce problème.

Le système immunitaire est également moins performant chez l'enfant prématuré. En effet, les échanges materno-fœtaux d'anticorps via le placenta ont lieu principalement au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces échanges visent à protéger le fœtus et à le préparer à la vie extra-utérine. Si ceux-ci se trouvent réduits, le risque d'infections à la naissance chez les prématurés est majoré. De plus, le risque infectieux peut provenir de l'immaturation de la peau, des poumons ou du tractus gastro-intestinal (7). L'étude de Barbara J. Stoll *et al.* montre que 65% des prématurés nés avec un poids inférieur à 1000 grammes développent au moins une infection au cours de leur hospitalisation initiale. Ces enfants sont alors plus à risque de retard cognitif et de paralysie cérébrale que les prématurés n'ayant pas eu d'infection à la naissance (15). En effet, la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) du prématuré n'étant pas mature, certaines cytokines, produites par l'organisme lors de la réaction inflammatoire, peuvent la traverser. Plusieurs études montrent que les cytokines inhibent la prolifération des précurseurs des cellules neuronales et stimulent la mort des oligodendrocytes entraînant ainsi des lésions au niveau de la substance blanche avec pour conséquence des troubles des fonctions motrices (16). L'administration rapide par voie intraveineuse d'antibiotiques est primordiale afin d'éviter une propagation de l'agent infectieux et l'évolution vers un choc septique.

Enfin, le système hépatique est lui aussi immature. Il est fréquent d'observer un ictère chez les enfants à la naissance (70%). Chez les prématurés, il est plus précoce et plus sévère (17). L'hyperbilirubinémie est due à l'incapacité du foie à métaboliser puis éliminer la bilirubine libre. L'hémolyse intravasculaire physiologique, à l'origine de la formation de la bilirubine libre, est plus importante chez les enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme. Chez les prématurés comme chez les enfants nés à terme, la photothérapie est le moyen thérapeutique mis en place pour limiter la neurotoxicité de la bilirubine libre. Cette exposition à la lumière bleue permet de convertir la bilirubine libre en un composé hydrosoluble excrétable par les voies rénales et intestinales.

### **1.1.3 Enjeux d'une nutrition efficace pour le prématuré**

Une prise en charge nutritionnelle de qualité conditionne la croissance mais aussi le développement à court, moyen et long terme de l'enfant. Un enfant né prématurément dispose de peu de réserves énergétiques et ces besoins en nutriments sont également plus élevés qu'un enfant né à terme. Il est donc très fragile et sensible à un apport nutritionnel insuffisant par rapport à ses besoins. Une nutrition efficace est une nutrition qui couvre les dépenses

énergétiques et qui apporte suffisamment d'acides aminés pour obtenir une balance azotée positive et permettre la synthèse protéique. Sans une nutrition optimale, le prématuré ne recevra pas suffisamment d'énergie pour terminer qualitativement le développement de ses organes. Sa croissance staturo-pondérale et cérébrale s'en trouvera également réduite : c'est ce que l'on appelle le retard de croissance extra-utérin.

#### ***a) Enjeux cérébraux***

La croissance cérébrale est très rapide durant la vie fœtale et la vie postnatale précoce, rendant le cerveau très vulnérable à un déficit nutritionnel (18). La sous-nutrition périnatale entraîne à court terme un risque de diminution du nombre de neurones et de la densité synaptique. Sur le long terme, la taille du cerveau risque d'être diminuée significativement pouvant être à l'origine de difficultés d'apprentissage et de troubles du comportement (19).

#### ***b) Enjeux pulmonaires***

La nutrition périnatale participe au développement et à la maturation pulmonaire. Une étude menée chez l'animal montre qu'un déficit protéino-énergétique a des répercussions sur la composition lipidique du surfactant, sur la vitesse de croissance des alvéoles pulmonaire et entraîne un risque d'hypoxie élevé (20). De façon plus générale, un déficit nutritionnel limite le développement des muscles et peut indirectement prolonger les besoins en ventilation mécanique.

#### ***c) Enjeux digestifs***

La nutrition joue un rôle dans la prévention de l'ECUN. Même si une alimentation parentérale est nécessaire, une alimentation par voie entérale peut être débutée en parallèle. L'apport par voie entérale de faibles doses de lait de lactarium ou de lait maternel réduirait l'apparition de l'ECUN. De même, une supplémentation par voie orale en arginine, glutamine ou acides gras polyinsaturés à longue chaîne protégerait le prématuré du développement d'une ECUN (18).

#### ***d) Enjeux cardiaques et métaboliques***

Le choix de la nutrition est important dans la prévention des risques cardiovasculaires du prématuré. Une étude réalisée au Royaume Uni montre que les enfants nourris avec du lait maternel ont moins de risques de développer une hypertension artérielle à l'âge adulte que ceux nourris avec une alimentation entérale d'origine industrielle (21).

Les enfants nés prématurément présenteraient également un risque accru de maladie métabolique du fait de l'association d'un déficit nutritionnel précoce périnatal avec un rattrapage de croissance excessif durant l'enfance et l'adolescence (18).

### *e) Enjeux épigénétiques*

Enfin, la nutrition serait à l'origine de modifications épigénétiques chez le prématuré et donc serait à l'origine d'une possible transmission de caractères acquis. En effet, la disponibilité des groupements méthyl serait liée à l'état nutritionnel et affecterait les gènes via des mécanismes de méthylation/déméthylation de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). Des recherches sont actuellement en cours afin d'identifier les gènes concernés par les altérations épigénétiques liées à la nutrition (18).

### **1.1.4. Besoins nutritionnels chez le prématuré**

C'est au cours du troisième trimestre de la grossesse que le fœtus triple son poids avec un gain moyen de 15 g/kg/j (22). Afin de limiter les risques de retard de croissance extra-utérin, les apports nutritionnels d'un nouveau-né prématuré sont calculés par rapport à ceux reçus par un fœtus *in utero* de même âge gestationnel. Les apports nutritionnels doivent permettre de se rapprocher de la composition corporelle fœtale.

Les apports nutritionnels doivent ainsi subvenir aux besoins de base du prématuré et à ceux nécessaires à sa croissance. Ils sont instaurés le plus tôt possible après la naissance et sont augmentés progressivement pendant les premières semaines de vie.

Chez le nouveau-né, quel que soit le terme, la voie entérale est à privilégier chaque fois que cela est possible afin de maintenir les fonctions digestives. Cependant, l'immatunité du tractus gastro-intestinal chez le prématuré impose souvent une introduction progressive des apports entéraux. La voie parentérale a pour objectif de corriger ou de prévenir un déficit nutritionnel lié à des apports entéraux trop faibles et ainsi d'établir une croissance post-natale comparable à celle observée *in utero*.

Le *tableau 1*, ci-dessous, présente les besoins nutritionnels d'un nouveau-né prématuré en protéines, lipides, glucides, eau, sodium, potassium, chlore, calcium, phosphore et magnésium selon les recommandations élaborées conjointement par l'ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et l'ESPR (European Society of Paediatric Research) (23).

Les nouveau-nés prématurés ont également besoin de vitamines et d'oligo-éléments. Leur apport est recommandé dès les premiers jours de vie afin de limiter l'apparition de carences.

Cependant, les oligo-éléments ne doivent pas tous être introduits immédiatement après la naissance. En effet, après l'accouchement, les compartiments hydriques subissent différents réarrangements. Tout d'abord a lieu la phase de transition, qui se caractérise par une contraction des compartiments hydriques du fait de l'évaporation transcutanée de l'eau et d'une forte diurèse. Elle s'opère durant les premières heures jusqu'aux premiers jours de vie de l'enfant. Au cours de cette phase, l'immaturité des glomérules rénaux réduit l'excrétion du sodium et du potassium. Afin d'éviter l'apparition d'œdèmes, de troubles cardiovasculaires et pulmonaires par expansion du compartiment extracellulaire, l'apport en sodium doit être limité durant cette phase. De la même façon, l'apport en potassium doit être faible au cours de la phase de transition car une supplémentation dès la naissance entraîne un risque d'hyperkaliémie qui peut être à l'origine de troubles cardiaques.

La phase de stabilisation fait suite à la phase de transition et débute au troisième jour de vie de l'enfant. Elle se caractérise par une perte hydro-électrolytique nécessitant des apports en sodium, potassium et chlorure. La supplémentation en ions est calculée en fonction des ionogrammes sanguins réalisés régulièrement afin d'éviter toute carence ou apport excessif.

Enfin, la dernière phase subie par les compartiments hydriques est la phase de croissance. Elle se caractérise par une balance positive en eau et en sodium. Les apports en ions doivent donc être moins importants que durant la phase de stabilisation. A nouveau, c'est la réalisation régulière de ionogrammes sanguins qui doit permettre d'optimiser les apports ioniques (24).

	Besoins à la naissance		Augmentation	Apports cibles	Commentaires
Apports protéiques (g/kg/j)	1,5 – 3		0,5 – 1	3,5 – 4	Initier dès la naissance car pertes protéiques au cours des premiers jours de vie.
Apports lipidiques (g/kg/j)	0,5 – 1 *		0,5 - 1 *	3 – 4 *	Initier avant 72h de vie afin de prévenir le développement de carences en acides gras essentiels. <b>*Apport maximal recommandé par voie IV uniquement.</b>
Apports glucidiques (g/kg/j)	7 – 8,5		1 - 2	14 - 17	Principal substrat énergétique pendant la période néonatale précoce. Doit être progressivement augmenté afin d'éviter une intolérance.
Apports hydriques (mL/kg/j)	<1500g	70 – 90	10 - 20	160 – 180	Doivent être adaptés au terme, à l'âge post-natal et à l'environnement. Des apports excessifs ou trop rapides augmentent le risque de persistance du canal artériel, de BDP, d'ECUN et de décès.
	>1500g	60 – 80			
Apports en sodium (mmol/kg/j)	0		2 - 3	4	Doivent être adaptés au terme, à l'âge post-natal et en fonction du ionogramme sanguin.
Apports en potassium (mmol/kg/j)	0		1 - 2	2 - 4	
Apport en chlore (mmol/kg/j)	0		0 – 3	4 – 5	
Apports en calcium (mmol/kg/j)	0,8 – 1,2			1,3 – 2	Nécessaire dès le 1 <sup>er</sup> jour de vie afin de prévenir l'hypocalcémie néonatale précoce.
Apports en phosphore (mmol/kg/j)	0 - 1			1,3 – 2	Nécessaire afin de prévenir l'hypophosphorémie mais implique des apports en Na <sup>+</sup> ou K <sup>+</sup> donc souvent apports restreints les 1 <sup>er</sup> jours de vie.
Apports en magnésium (mmol/kg/j)	0 – 0,3			0,2 – 0,3	

Tableau 1 - Besoins nutritionnels totaux du prématuré (entéraux + parentéraux) et uniquement parentéraux pour les lipides (25)

## 1.1.5 Evaluation de l'efficacité nutritionnelle

Une surveillance étroite des enfants nés prématurément est nécessaire car ils sont plus à risque de développer un retard de croissance extra-utérin. Environ 50% de cette restriction de croissance est expliquée par un déficit protéino-énergétique. L'impact du déficit protéino-énergétique est d'autant plus important qu'il est initial.

La croissance pondérale est mesurée quotidiennement, la croissance staturale et le périmètre crânien sont mesurés régulièrement. Ces mesures sont comparées à des valeurs théoriques à l'aide des courbes péri et post-natale. La *figure 4*, ci-dessous, représente la courbe de croissance des garçons en fonction de l'âge gestationnel (26).

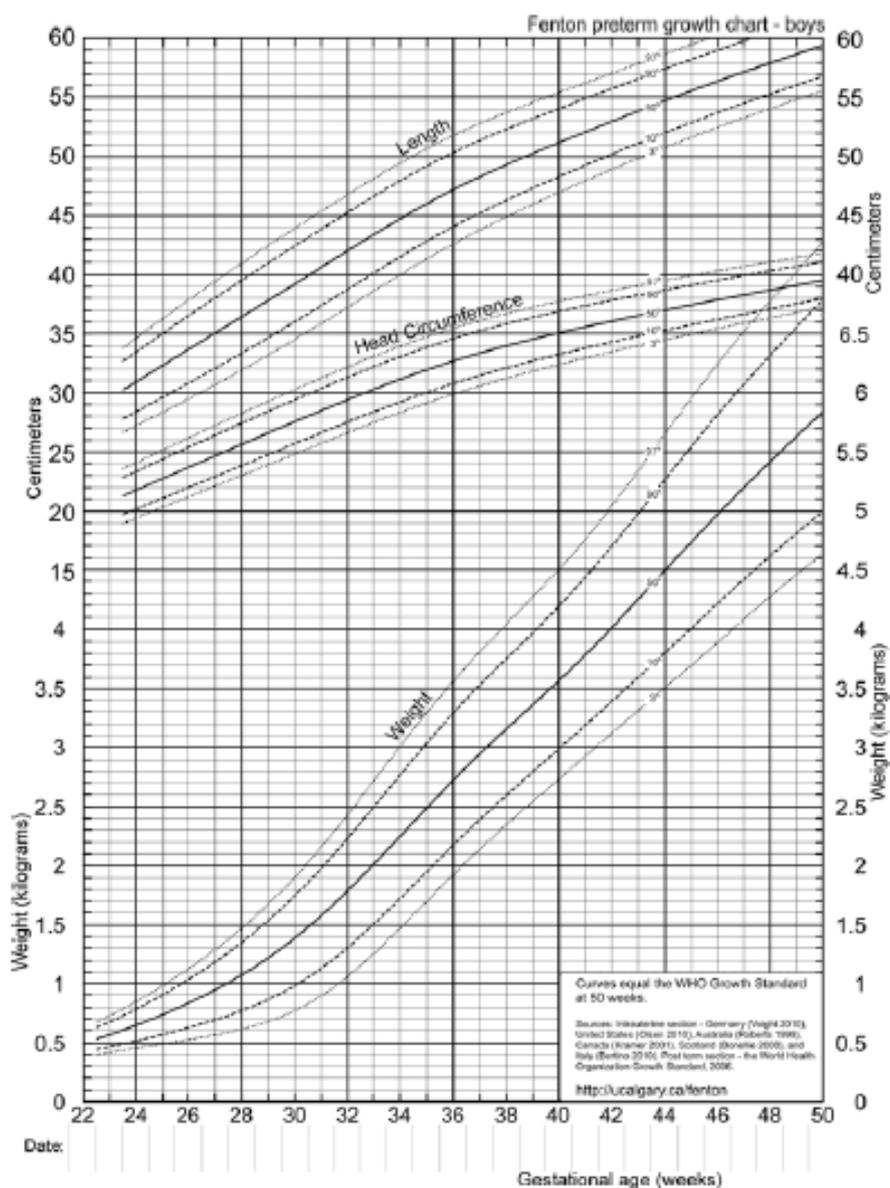


Figure 4 - Poids, tailles et périmètres crâniens théoriques chez le garçon en fonction de l'âge gestationnel en SA

Chez le prématuré, le secteur hydrique est extrêmement variable. Cela s'explique par l'existence d'une hyperdiurèse (l'immaturation rénale entraîne une tubulopathie), par des pertes insensibles élevées (régulation thermique difficile et barrière cutanée perméable) et par des compensations parentérales fluctuantes. Le poids est donc un mauvais marqueur clinique nutritionnel les premières semaines de vie car il est plutôt le reflet des variations hydriques.

Une alimentation qualitativement adaptée est une alimentation pour laquelle il existe un équilibre entre le gain de masse grasse et le gain de masse maigre. La masse maigre comprend l'eau totale, la masse osseuse ainsi que la masse musculaire et tissulaire. La masse grasse est quant à elle obtenue en soustrayant la masse totale à la masse maigre.

Les techniques de mesure de la composition corporelle (pléthysmographie par déplacement d'air, impédancemétrie bioélectrique) sont réservées à la recherche clinique et ne sont pas utilisées en pratique.

Un marqueur clinique simple de cette masse maigre est la croissance staturale. Celle-ci est néanmoins trop lente et sa mesure trop aléatoire pour pouvoir être utilisée avec fiabilité en pratique clinique les premières semaines de vie de l'enfant. Au niveau des ingesta, la croissance en masse maigre dépend des apports en calcium, phosphore et protéines.

Les avancées en termes de nutrition du prématuré ces dix dernières années ont mis l'accent sur l'importance de rééquilibrer la balance entre gain de masse grasse et gain de masse maigre.

En effet, jusque-là, l'importance de la masse maigre avait été négligée. Les premières recommandations formulées par les sociétés savantes avaient pour but d'obtenir une croissance rapide du prématuré grâce à un apport conséquent en énergie, issue des glucides. Les glucides sont la principale source d'énergie de l'organisme (environ 50% des apports énergétiques totaux). Leur dégradation entraîne une libération très importante d'énergie. Cependant, lorsque les glucides sont apportés en quantité trop importante, le système qui permet leur stockage sous forme de glycogène se trouve saturé. A court terme, cela entraîne un risque d'hyperglycémie. A plus long terme, il existe un risque d'accumulation de masse grasse au niveau des tissus par stimulation de la lipogenèse (27). Ce risque est important notamment au niveau du foie, avec un risque de stéatose hépatique et donc d'insuffisance hépatique.

Afin d'équilibrer le gain de masse grasse et celui de masse maigre, un apport en lipides dès les premières heures de vie et au maximum deux jours après la naissance doit être instauré. De même que pour les glucides, la dégradation des lipides entraîne une libération importante d'énergie (environ 30% des apports énergétiques totaux) (28).

De plus, l'apport en protéines ne doit pas être négligé. Les protéines sont des molécules de taille et de composition variable en acides aminés. Elles sont principalement utilisées par le fœtus pour la fabrication des tissus de l'organisme. C'est le composant structurel et fonctionnel des cellules (29). Un apport minimal de 1,5 g/kg/j permet d'éviter l'anabolisme protéique. Un apport précoce en protéines associé à un apport en glucides est corrélé à une croissance rapide du nouveau-né et serait à l'origine d'un meilleur développement neuronal à 2 ans d'âge corrigé par rapport à des nouveau-nés ayant reçus uniquement du glucose au cours de la première semaine de vie (29).

L'apport précoce en calcium et en phosphore doit également être priorisé. Ils sont les composants principaux du squelette. 98% du calcium et 80% du phosphore de l'organisme se trouve dans les os sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite. La majorité des apports calciques que reçoit le fœtus est utilisée pour la minéralisation osseuse (30). Un déficit en calcium et en phosphore entraîne un risque de ralentissement de la minéralisation osseuse voire même de déminéralisation osseuse.

De plus, 20% du phosphore de l'organisme participe à l'accrétion des tissus. Le phosphore a également un rôle important dans le métabolisme cellulaire. C'est le principal anion intracellulaire. Il entre dans la composition de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), des acides nucléiques et des membranes cellulaires. Un déficit en phosphore peut entraîner une faiblesse musculaire, un retard du sevrage de l'aide respiratoire (l'hypophosphorémie diminue la capacité de dissociation de l'oxygène au niveau de l'hémoglobine), une intolérance au glucose voire même la mort par dysfonctionnement cardiaque.

Même si les apports en glucides et en lipides sont indispensables à la croissance du nouveau-né car ils permettent un apport d'énergie conséquent, les apports en protéines, calcium et phosphore ne doivent pas être négligés. Ils sont le reflet d'une croissance qualitative en masse maigre, notamment au niveau osseux et cellulaire.

## **1.2 Options nutritionnelles**

### **1.2.1 La nutrition entérale**

#### ***a) Principe***

L'alimentation entérale doit être débutée le plus tôt possible après la naissance. Les risques d'un apport entérale tardif sont multiples : atrophie de la muqueuse intestinale, perturbation de l'absorption des nutriments, déficit immunitaire local et exacerbation des réponses inflammatoires locales (31).

Le plus souvent, l'enfant prématuré reçoit durant ses premiers jours de vie une alimentation entérale minimale (également appelée trophique ou Minimum Enteral Feeding (MEF)) qui consiste en l'apport de faibles volumes nutritionnels avant une augmentation progressive de la ration entérale. Cette alimentation entérale minimale permet de faire fonctionner le tractus gastro-intestinal et permet de limiter les risques liés à son inactivité. Cependant, elle est associée à une alimentation parentérale afin de couvrir les besoins nutritionnels du prématuré. Lorsque l'alimentation entérale atteint 100 à 120 mL/kg/j, l'arrêt de l'alimentation parentérale peut être envisagé (31), même si la cible des apports entéraux reste entre 150 et 180 mL/kg/j. Le choix de stopper l'alimentation parentérale avant que la cible ne soit atteinte est sous-tendu par la balance bénéfique/risque de laisser un cathéter central en place alors que la nutrition entérale permet d'assurer un anabolisme et une hydratation suffisante.

#### ***b) Voies d'abord***

L'alimentation entérale peut être administrée soit par sonde orogastrique ou nasogastrique, soit directement au sein ou au biberon lorsqu'il existe une bonne coordination succion-déglutition-respiration. L'alimentation par sonde en bolus sur une durée de 15 à 45 minutes semble mieux tolérée que l'alimentation par sonde en continu sur le plan digestif et stimule la motricité intestinale, mais elle semble générer plus de stress pour le prématuré. L'alimentation par sonde en continu est également bien tolérée au niveau digestif, surtout dans les cas de sub-occlusions fonctionnelles, mais présente un risque de perte du cycle hormonal de la digestion. De plus, elle est à risque de dépôt des lipides pouvant entraîner une obturation de la sonde, voire un risque infectieux.

### c) Produits disponibles sur le marché

<b>Avantages</b>	
<b>Lait maternel fortifié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminue les risques d'intolérance digestive et d'ECUN</li> </ul>
<b>Lait de donneuses fortifié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminue les risques d'intolérance digestive et d'ECUN</li> </ul>
<b>Préparations à base de lait de vache</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permettent de répondre aux besoins nutritionnels lorsque la mère ne peut produire du lait et que le lait de donneuses n'est pas disponible</li> </ul>

Tableau 2 - Avantages des différents laits disponibles sur le marché

<b>Inconvénients</b>	
<b>Lait maternel fortifié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent difficile à produire du fait de l'immaturation des glandes mammaires et d'un taux de prolactine bas des mères accouchant prématurément</li> <li>• Doit être enrichi par des fortifiants multi-composants qui apportent des protéines, de l'énergie, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments pour répondre aux besoins nutritionnels des prématurés</li> </ul>
<b>Lait de donneuses fortifié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite un nombre de dons élevé</li> <li>• Doit être enrichi par des fortifiants multi-composants qui apportent des protéines, de l'énergie, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments pour répondre aux besoins nutritionnels des prématurés</li> </ul>
<b>Préparations à base de lait de vache</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En comparaison au lait maternel ou à celui de donneuse, n'apporte pas d'immunoglobulines ni de facteurs de croissance</li> </ul>

Tableau 3 - Inconvénients des différents laits disponibles sur le marché

## 1.2.2 La nutrition parentérale

### a) Principes

La nutrition parentérale est une méthode de nutrition artificielle qui consiste en l'apport de macronutriments (glucides, lipides et protéines) et de micronutriments (électrolytes, oligoéléments, vitamines) directement par voie veineuse ou artérielle, sans passer par le tractus gastro-intestinal. Elle est soumise à une prescription médicale et à une dispensation pharmaceutique.

Son objectif est d'assurer les apports nutritionnels quantitatifs et qualitatifs que la voie entérale ne permet pas d'atteindre seule. Comme évoqué précédemment, l'alimentation entérale est le

plus souvent associée à une alimentation parentérale au début de la prise en charge du prématuré. Sans cette association, les apports nutritionnels seraient trop faibles et pourraient entraîner une dénutrition, une déshydratation ainsi que des troubles électrolytiques chez l'enfant prématuré. L'alimentation parentérale a donc pour principal rôle de maintenir une balance énergétique, hydrique et électrolytique positive afin de promouvoir la croissance de l'enfant.

L'alimentation parentérale doit être débutée le plus tôt possible après la naissance car les prématurés ont de faibles réserves en graisse et en glycogène. Plus l'initiation de l'alimentation parentérale se fera rapidement après la naissance, moins l'enfant sera sujet aux hypoglycémies initiales et au catabolisme protéique. Cette nutrition parentérale pourra être arrêtée lorsque l'autonomie digestive sera atteinte, c'est-à-dire lorsque la digestion sera d'assez bonne qualité. Cela correspond en moyenne à des apports parentéraux compris entre 100 et 120 mL/kg/j.

## ***b) Voies d'abord***

Le choix de la voie d'abord dépend de l'état clinique et du capital veineux de l'enfant mais également de la durée prévisible de la nutrition parentérale et de l'osmolarité du mélange à perfuser. La pose d'une voie veineuse centrale ou périphérique est technique et nécessite des conditions d'asepsie rigoureuses. De plus, elle requiert en pratique une surveillance rapprochée de l'enfant.

### **1. Voies veineuses périphériques**

La voie veineuse périphérique n'est pas la plus utilisée car elle ne permet pas la perfusion de solutés dont l'osmolarité est supérieure à 800 mOsmol/L. Différentes veines peuvent être utilisées pour mettre en place un cathéter veineux périphérique : les veines superficielles du membre supérieur (dos de la main, avant-bras, pli du coude), les veines superficielles du membre inférieur (dos du pied, saphène, péronière) ou les veines épicrotâniennes (pariétale principale, temporale superficielle, frontale latérale, frontale médiane, occipitale). Cette voie d'abord veineuse est réservée aux perfusions de courte durée. Les principales complications qui peuvent survenir sont liées à la fragilité du réseau veineux du prématuré. Le cathéter peut léser une veine et entraîner une extravasation du produit perfusé ainsi qu'un hématome. Une extravasation de grande ampleur risque d'entraîner une nécrose cutanée ou des lésions tendineuses si elle n'est pas prise en charge rapidement. Plus fréquemment, la pose d'un cathéter veineux périphérique peut entraîner un risque de thrombophlébite périphérique. Enfin, il existe un risque infectieux si les conditions d'asepsie strictes ne sont pas respectées lors de la mise en place et lors de la manipulation du cathéter.

## 2. Voies veineuses centrales

Différentes voies veineuses centrales peuvent être mises en place chez l'enfant prématuré. Leur pose est un acte médical qui doit se faire dans des conditions d'asepsie strictes. Le bon positionnement du cathéter est vérifié par radiographie.

En néonatalogie, la voie veineuse ombilicale les premiers jours avec un relai par voie veineuse épicutanéocave est la séquence la plus fréquente.

La voie veineuse ombilicale est toujours utilisée en première intention chez l'enfant prématuré qui va recevoir une nutrition parentérale. Elle est rapide à poser et facile d'accès, deux avantages très intéressants pour une pose chez des enfants parfois instables. Lorsqu'il est en place, le cathéter est en position centrale à la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite (32). Parfois, le cathéter ne passe pas le canal d'Arantius (canal foetal intrahépatique entre la veine ombilicale et la veine cave inférieure). Dans cette position, il n'est pas considéré comme central et les solutés à perfuser doivent avoir une osmolarité inférieure à 800 mOsmol/L.

Cette voie n'endommage pas le capital veineux et sa pose est facilitée par rapport aux autres voies. L'omphalite (infection de l'ombilic), l'omphalocèle (défaut de fermeture de la paroi abdominale dans la région ombilicale), l'ECUN et la péritonite sont les principales contre-indications à la pose d'un cathéter veineux ombilical.

Dans le but de limiter les sepsis, La HAS (Haute Autorité de Santé) recommande le remplacement d'une voie veineuse périphérique par une voie veineuse centrale épicutanéocave (KTEC) lorsque la durée prévisible de perfusion dépasse 5 jours. De même, la voie veineuse périphérique doit être remplacée par un KTEC si les solutés à perfuser ont une osmolarité supérieure 800 mOsmol/L afin d'éviter l'apparition d'une thrombose portale.

La pose d'un KTEC a pour objectif de perfuser une veine de gros calibre à l'entrée du cœur. Ce cathéter permet une administration prolongée de mélanges nutritionnels hyperosmolaires et/ou à haut débit. De plus, il n'existe pas de durée limitée à la pose de ce cathéter. La HAS recommande de laisser le cathéter en place aussi longtemps que nécessaire. Aucune étude ne montre l'intérêt d'un changement de cathéter si la durée de la nutrition parentérale se prolonge. Le retrait du cathéter ne doit se faire que s'il existe un sepsis avéré du fait du risque de formation de biofilm sur le dispositif par différents germes commensaux (*Candida*, *S.epidermidis*, *S.aureus*) entraînant un risque d'échec thérapeutique.

### c) Principales complications associées à la nutrition parentérale

La nutrition parentérale est associée à de nombreuses complications qui peuvent être liées à la nutrition elle-même ou à la pose du cathéter.

#### 1. Complications liées à la nutrition parentérale

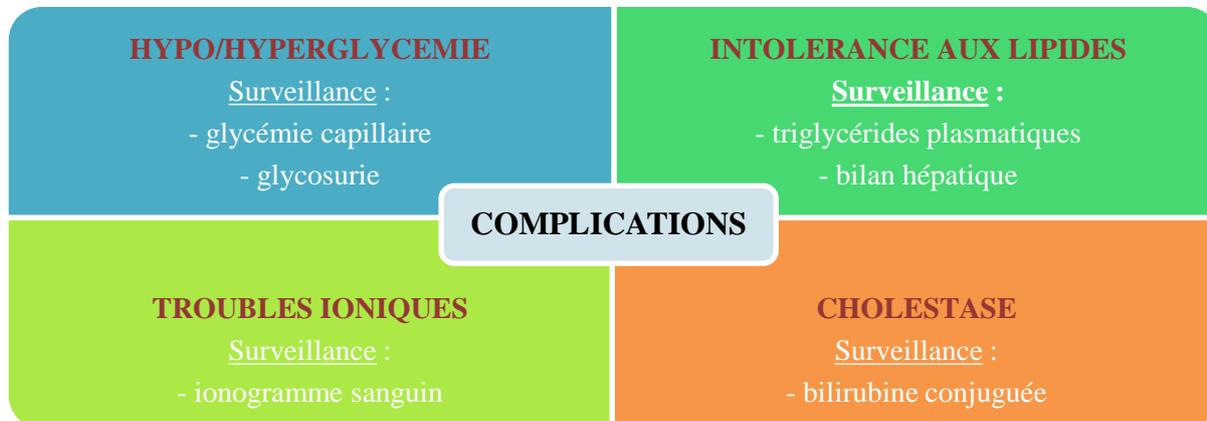


Figure 5 - Principales complications liées à la nutrition parentérale (25)

#### 2. Complications liées aux cathéters

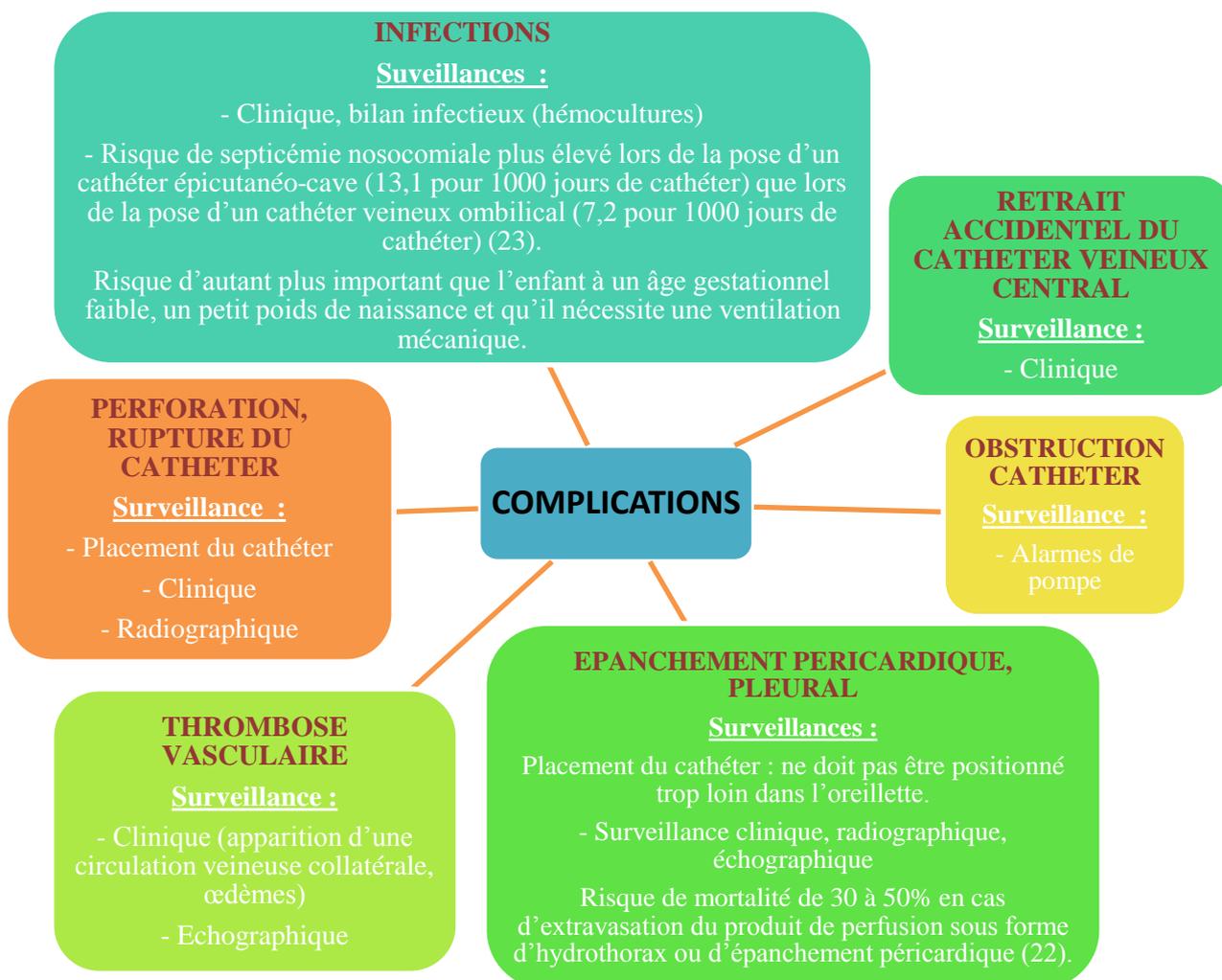


Figure 6 - Principales complications liées aux cathéters

#### ***d) Produits disponibles sur le marché***

De nombreux produits sont disponibles sur le marché afin d'optimiser les besoins nutritionnels de l'enfant prématuré.

##### **1. Les préparations industrielles**

Ce sont des spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces spécialités sont souvent issues de recherches communes entre des pharmaciens hospitalo-universitaires et les laboratoires pharmaceutiques industriels. Ces mélanges nutritifs ont une composition fixe. Ils peuvent être binaires s'ils contiennent des glucides et des protéines et ternaires s'ils contiennent en plus des lipides.

Actuellement, deux laboratoires pharmaceutiques détiennent le monopole de la fabrication des préparations industrielles de nutrition parentérale pour le marché français :

- Fresenius Kabi® avec les spécialités suivantes : Pediaven AP-HP NN1®, Pediaven AP-HP NN2®, Pediaven AP-HP Nouveau-né sans oligo-éléments® et NP100 Prématurés AP-HP®
- Baxter® avec les spécialités suivantes : Numetah G13%E Prématurés® et Numetah G16%E®

Il existe différents avantages à l'utilisation de ces préparations. Tout d'abord, elles garantissent une sécurité bactériologique importante du fait des conditions strictes d'asepsie et du nombre de contrôles bactériologiques nécessaires à leur production. De plus, la stabilité de ces spécialités est longue. Cette grande stabilité est obtenue par la compartimentation des glucides, des lipides et des protéines. Le mélange nutritif est obtenu par reconstitution extemporanée des différents compartiments. La longue stabilité de ces préparations permet la création d'une dotation au sein du service de Réanimation Néonatale. Ainsi, leur utilisation est possible à n'importe quel moment de la journée, que la naissance ait lieu la nuit, le week-end ou les jours fériés.

Un autre avantage à l'utilisation de ces préparations est le coût de celles-ci. Elles sont moins onéreuses que les préparations standardisées et ne nécessitent pas l'intervention du pharmacien comme c'est le cas pour les préparations magistrales.

Cependant, différents inconvénients liés à leur utilisation peuvent être évoqués. En cas de nutrition parentérale massive ou prolongée, aucun mélange industriel actuellement sur le marché n'est capable de couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels du prématuré. Tous nécessitent une supplémentation. La HAS déconseille fortement les ajouts dans ces poches. Cet acte entraîne un risque infectieux élevé ainsi qu'un risque de déstabilisation physico-chimique du mélange (33).

De plus, deux laboratoires pharmaceutiques seulement détiennent le monopole de leur fabrication, avec le risque de rupture ou de tension d'approvisionnement que cela induit.

Il existe également un inconvénient spécifique à l'utilisation des mélanges ternaires. Quel que soit le type de préparation nutritionnelle perfusé au nouveau-né, il doit être filtré afin d'éviter le passage dans la circulation sanguine de particules inertes. Ces particules peuvent se former s'il survient une variation de la concentration en nutriments, du pH et/ou de la température du mélange au cours de sa perfusion. La filtration est également mise en place afin d'éviter le passage d'éventuels micro-organismes dans le sang. Pour obtenir une filtration stérilisante, il faut que les pores de la membrane du filtre aient un diamètre inférieur à 0,22  $\mu\text{m}$ . Les mélanges ternaires contiennent des lipides. Or, les lipides sont de grosses molécules qui ne passent pas au travers d'un filtre dont le diamètre est inférieur à 0,22 $\mu\text{m}$ . Utiliser un tel type de filtre entraîne un risque très élevé d'obturation du cathéter par accumulation des lipides au niveau de celui-ci. La perfusion d'un mélange ternaire requiert donc l'utilisation d'un filtre dont les pores ont un diamètre plus élevé (filtre à 1,2  $\mu\text{m}$  par exemple), ne permettant pas l'obtention d'une filtration stérilisante. La sécurité infectieuse lors de l'utilisation de ces mélanges ternaires est donc réduite.

Enfin, l'utilisation de ces préparations en toute sécurité implique que le personnel soignant soit formé à leur reconstitution (rupture extemporanée des soudures entre les différents compartiments), ce qui n'est pas toujours le cas.

## **2. Les préparations hospitalières**

Il s'agit de mélanges dont la formulation fixe, également appelés mélanges « standardisés ». Ils sont fabriqués par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) autorisées ou par des établissements pharmaceutiques appelés « façonniers ». Les formules standardisées de nutrition parentérale sont inscrites au Formulaire national de la Pharmacopée Française et proposent une gamme élargie de mélanges permettant de répondre à de nombreuses situations cliniques.

Le prix très élevé de ces mélanges nutritionnels rend difficile le référencement au sein de l'établissement de l'intégralité de la gamme disponible sur le marché. Le plus souvent, les services de Réanimation Néonatale en sélectionnent seulement quelques-uns. Cette sélection ne permet malheureusement pas de répondre à toutes les situations cliniques. Des ajouts peuvent donc être nécessaires pour se rapprocher au mieux des besoins de chaque enfant. Pour les mêmes raisons que précédemment, ces ajouts sont fortement déconseillés par la HAS.

Même si la stabilité de ces mélanges est plus courte que celle des préparations industrielles, stockage dans le service de soins est possible ce qui permet donc également une réactivité élevée en cas de naissance prématurée dans le service.

### **3. Les préparations magistrales**

Ce sont des mélanges dits « à la carte », également appelées NPI (Nutrition parentérale Individualisées). Leur composition est très variable et adaptée à chaque enfant prématuré. Ces mélanges sont capables de répondre à une situation nutritionnelle spécifique. Ils sont produits par les PUI ou les établissements pharmaceutiques (« façonniers ») autorisés. Leur fabrication relève de la responsabilité pharmaceutique.

L'avantage majeur de ces préparations individualisées est qu'elles s'approchent au plus près des besoins réels du prématuré. La prescription est réalisée quotidiennement et les apports sont réévalués en fonction des bilans biologiques. Les apports sont donc optimisés.

Un des inconvénients lié à l'utilisation de ces préparations est que les PUI doivent investir dans des locaux dédiés à la fabrication de ces mélanges, avec un équipement de pharmacotechnie spécifique et un personnel qualifié. Des contrôles analytiques et microbiologiques doivent être faits en routine afin de s'assurer de la sécurité de ces mélanges. Le coût de fabrication de ces préparations est donc élevé.

Un autre inconvénient lié à l'utilisation de ces préparations est la stabilité, fixée arbitrairement à 48 heures, rendant impossible le stockage au sein du service de soins. Dans la majorité des PUI, la production de ces mélanges n'a lieu qu'aux heures ouvrées. Les enfants prématurés ne peuvent donc pas bénéficier de ces préparations immédiatement après leur naissance.

Enfin, les préparations magistrales présentent une sécurité bactériologique plus faible que les préparations industrielles. Même si elles sont préparées dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), les conditions d'asepsie lors de leur fabrication restent moins strictes que celles imposées aux industriels.

<b>Avantages</b>	
<b>Préparations industrielles ayant une AMM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécurité bactérienne optimale en l'absence d'ajouts</li> <li>• Sécurité physico-chimique avec ajouts respectant le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)</li> <li>• Disponibilité (longue durée de conservation)</li> <li>• Coût faible</li> </ul>
<b>Préparations hospitalières (« standardisées »)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminue le risque d'erreurs, d'oublis</li> <li>• Harmonisation des pratiques</li> <li>• Etude possible de la stabilité physico-chimique</li> <li>• Apports en dérivation moins nécessaires qu'avec les poches ayant l'AMM et avec peu d'éléments</li> <li>• Changements de formulation faciles</li> </ul>
<b>Préparations magistrales (« individualisées »)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adaptées à la situation clinique spécifique d'un enfant</li> <li>• Ajouts en dérivation rares</li> </ul>

Tableau 4 - Récapitulatif des avantages des différents types de nutrition parentérale

<b>Inconvénients</b>	
<b>Préparations industrielles ayant une AMM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité d'ajouts dans la plupart des cas : risque septique important</li> <li>• Changement de formulation impossible en cas de modification des recommandations (obtention de l'AMM pour 10 ans)</li> <li>• Monopole de production, risque de rupture d'approvisionnement</li> <li>• Dangereux en cas de mauvaise utilisation (oubli reconstitution extemporanée des différents compartiments)</li> </ul>
<b>Préparations hospitalières (« standardisées »)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moindre sécurité bactérienne si administrée avant le contrôle libérateur microbiologique</li> <li>• Apports en dérivation davantage nécessaires que pour les préparations à la carte</li> <li>• Durée de conservation de quelques jours</li> <li>• Coût élevé</li> </ul>
<b>Préparations magistrales (« individualisées »)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moindre sécurité bactérienne</li> <li>• Nécessité d'une unité de production permettant les préparations stériles</li> <li>• Temps et responsabilités pharmaceutiques élevés</li> <li>• Oublis, erreurs possibles (prescriptions, administration, asepsie)</li> <li>• Modifications quotidiennes des prescriptions</li> <li>• Courte durée de conservation (48h)</li> <li>• Difficultés de production en dehors des heures ouvrées, week-end et jours fériés</li> <li>• Coût élevé</li> </ul>

Tableau 5 - Récapitulatif des inconvénients des différents types de nutrition parentérale

## **2. RATIONNEL DE L'ETUDE**

### **2.1 Mise en place d'un protocole de service**

Depuis 50 ans, la médecine néonatale est en perpétuelle évolution. Dans les années 50, la prise en charge des prématurés était quasiment inexistante. 85% des enfants nés avec un poids inférieur à 1,5 kg mourraient rapidement après l'accouchement. Actuellement, 85% des nouveau-nés prématurés sortent de l'hôpital, le plus souvent sans séquelle. Ce n'est qu'à partir des années 1980 que la néonatalogie a commencé à exister en tant que discipline indépendante et donc à partir de ce moment-là que les connaissances et les thérapeutiques ont vu une évolution considérable.

Cette perpétuelle évolution des connaissances dans une discipline récente implique une certaine hétérogénéité des pratiques d'un établissement à l'autre. Le dynamisme de la recherche amène les recommandations de bonnes pratiques à évoluer régulièrement. Au niveau européen, les dernières recommandations nutritionnelles datent de 2017, complétant celles de 2011 qui avaient posé les bases d'une nutrition plus axée sur le trépied Protéine/Calcium/Phosphore.

Elles ont été formulées par un groupe de travail dont les membres font partis de différentes sociétés savantes : l'ESPGHAN, l'ESPEN et l'ESPR. Au niveau national, c'est la survenue en 2013 au Centre Hospitalier de Chambéry de plusieurs chocs septiques chez des nourrissons perfusés par nutrition parentérale qui a entraîné la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles en matière de nutrition parentérale pédiatrique par l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) (34). Cette enquête a mené à la formulation de recommandations par la HAS en avril 2018 (33).

Un groupe d'experts constitué par la SF2H (Société Française d'Hygiène Hospitalière) a également émis des recommandations de bonnes pratiques cliniques en nutrition parentérale (35).

Les dernières recommandations doivent être intégrées aux pratiques quotidiennes du service de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalier d'Arras (CHA). L'objectif est d'assurer rapidement et le plus physiologiquement possible une nutrition visant à limiter le catabolisme protéique des premiers jours de vie puis à établir l'anabolisme et l'accrétion protéique.

Pour cela, les Praticiens Hospitaliers (PH) du service ont élaboré un protocole de nutrition (*cf Annexe 1*). Outre l'harmonisation des pratiques, ce protocole implique des changements organisationnels.

En effet, avant la mise en place du protocole, les mélanges nutritionnels les plus utilisés au CHA étaient des préparations industrielles : Pediaven AP-HP NN1® et Pediaven AP-HP NN2® (avec ou sans ajouts). Les NPI étaient prescrites pour les enfants les plus petits et immatures (souvent âgés de moins de 30 SA). Le Pediaven AP-HP NN1® est le seul mélange industriel actuellement sur le marché et perfusable dès la naissance du nouveau-né prématuré. Il contient notamment des protéines et du calcium mais est dépourvu de phosphore. Le Pediaven AP-HP NN2® a une composition enrichie en protéines, calcium et phosphore comparée à celle du Pediaven AP-HP NN1®. Cependant, la quantité apportée en nutriments n'est pas suffisante pour atteindre les cibles nutritionnelles émises par les sociétés savantes et ainsi répondre aux besoins des prématurés. C'est pour l'ensemble de ces raisons que le mélange industriel Pediaven AP-HP NN2® subissait des ajouts en macro et/ou micronutriments. Ces ajouts étaient standardisés pour plus de sécurité et réalisés une fois les deux compartiments de la poche reconstitués. Ils consistaient en l'apport de 20 mL de Primène 10%® (acides aminés et azote), 3 mL de Gluconate de calcium 10% et 1,5 mL de Phocytan® (glucose-1-phosphate disodique tétrahydrate).

Les solutés de nutrition parentérale sont des milieux favorables au développement des micro-organismes. Pour des raisons de sécurité bactérienne, le groupe de travail constitué par la SF2H et la HAS recommandent de limiter les ajouts dans les mélanges nutritionnels industriels.

De plus, si le service de soins décide de réaliser des ajouts dans les préparations industrielles, il doit décrire ces pratiques au sein de procédures institutionnelles, validées de manière pluridisciplinaire (par les cliniciens, les pharmaciens, l'équipe opérationnelle d'hygiène et la direction des soins). Or, aucune procédure décrivant les étapes nécessaires à la supplémentation des poches industrielles n'avait fait l'objet d'une validation pluridisciplinaire.

De plus, aucune cartographie des risques liés à la supplémentation de ces poches n'avait été menée au sein du service de Réanimation Néonatale. Seule l'analyse des risques *a posteriori* est réalisée avec l'aide conjointe des pharmaciens et de l'équipe d'ingénieurs qualité du CHA.

Les recommandations spécifient également que les supplémentations doivent être réalisées par un binôme (opérateur et aide-opérateur) formé et habilité. Le personnel soignant du service de Réanimation Néonatale du CHA n'avait pas reçu de formation spécifique à la supplémentation des poches industrielles.

Lorsque cela est possible, cette supplémentation doit être réalisée par la PUI. Dans le cas où la PUI ne dispose pas des locaux adéquats ou qu'elle est indisponible, la supplémentation peut se faire au sein du service de soins mais dans un local dédié, disposant d'un traitement d'air (classe

D pour l'environnement et classe A pour le microenvironnement tel que les Postes de Sécurité Microbiologique (PSM) de type II). Les locaux du service de Réanimation Néonatale ne sont pas adaptés à une telle activité. Aucune pièce du service de soins n'est dédiée ni ne dispose d'un système de traitement d'air permettant de travailler dans un environnement stérile. De plus, la PUI du CHA n'est pas non plus équipée pour réaliser une telle activité. La ZAC de la PUI et l'isolateur qu'elle contient sont réservés à l'activité de préparation des chimiothérapies anticancéreuses injectables. Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), cet isolateur doit être totalement dédié à cette activité.

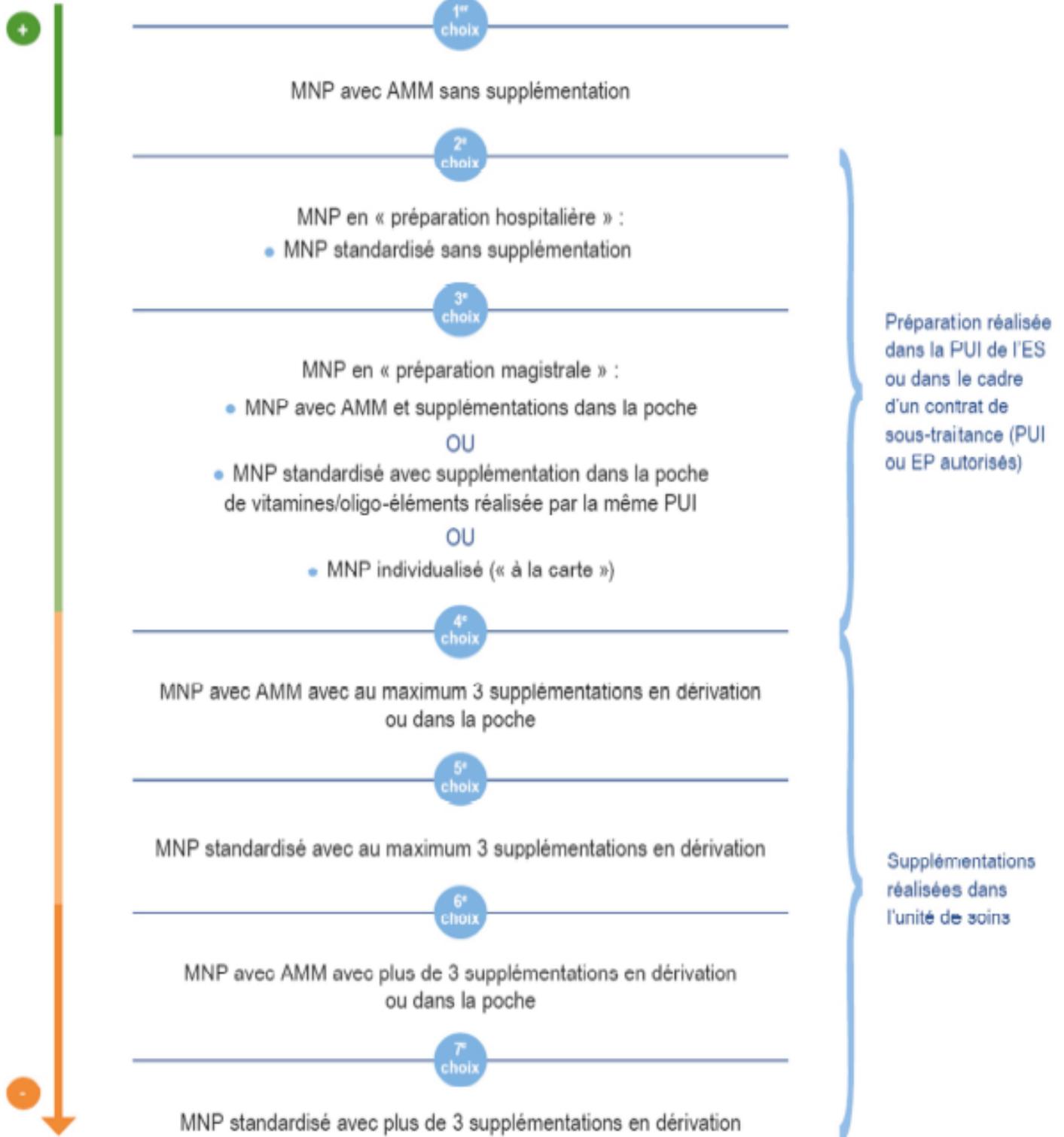
Enfin, la supplémentation dans les poches disposant d'une AMM peut être source de nombreuses erreurs, surtout si le binôme qui est en charge de cette tâche est interrompu.

La *figure 7*, ci-dessous, représente un arbre décisionnel permettant de choisir le type de nutrition parentérale en fonction de son niveau de sécurité. Il est extrait des recommandations formulées par la HAS en avril 2018 (32).

## Sécurité

### Besoins nutritionnels du patient nécessitant une nutrition parentérale, à réévaluer quotidiennement

Si le type de MNP proposé ne répond pas aux besoins nutritionnels du patient, envisager le choix suivant :



AMM : autorisation de mise sur le marché ; EP : établissement pharmaceutique ; ES : établissement de santé ; MNP : mélange de nutrition parentérale ; PUI : pharmacie à usage intérieur.

Figure 7-Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né (32)

L'ensemble de ces arguments a amené les praticiens de Réanimation Néonatale à réévaluer le rapport sécurité/efficacité des pratiques nutritionnelles du service. Ainsi, la supplémentation des préparations industrielles a été totalement abandonnée (abandon des solutés de 4<sup>ème</sup> choix des recommandations de la HAS au profit d'un plus grand nombre de solutés de 3<sup>ème</sup> choix, cf *figure 7*).

Le référencement des préparations standardisées a été étudié par les praticiens. En effet, leur utilisation aurait permis de disposer d'un arsenal nutritionnel plus large au sein même du service de soins. Mais le coût de ces préparations est très élevé et le référencement d'une grande diversité de mélanges n'était pas envisageable d'un point de vue logistique. Le service aurait donc eu à sélectionner les mélanges qui leur aurait semblé les plus pertinents. Ce choix est particulièrement complexe à réaliser du fait de la grande variabilité d'âge et de poids des nouveau-nés admis dans le service de Réanimation Néonatale. Le projet de référencement des préparations standardisées a donc été écarté.

La décision des médecins a été de favoriser le recours aux préparations individualisées, permettant une nutrition parentérale « à la carte ». L'utilisation de ces préparations nécessite une réévaluation des besoins nutritionnels du nouveau-né et une prescription quotidienne. Elle nécessite également un investissement important de la part de la PUI en termes de ressources humaines et de matériel. La PUI du CHA ne disposant pas des locaux nécessaires à cette activité, celle-ci a été sous-traitée au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV). Cette sous-traitance entraîne de nombreuses contraintes logistiques : à partir du moment où les prescriptions sont transmises au CHV, aucune modification de celles-ci n'est possible. La fabrication des préparations est réalisable uniquement pendant les heures ouvrées de la PUI du CHV : aucune poche n'est produite la nuit, le week-end ou les jours fériés. Enfin, les 2 Centres Hospitaliers étant distant de 75 kilomètres, la livraison des préparations est dépendante des aléas du trafic routier, occasionnant parfois des retards importants.

Malgré l'ensemble de ces contraintes, l'équipe de praticiens considère que les préparations individualisées représentent un bon compromis entre le risque bactérien et l'optimisation des apports nutritionnels pour le nouveau-né.

Le protocole nutritionnel élaboré par l'équipe de PH du service de Réanimation Néonatale du CHA a été mis en place le 1<sup>er</sup> novembre 2019. Son évaluation fait l'objet de cette thèse.

## **2.2 Objectif principal de l'étude**

Les os et les muscles sont les principaux constituants du compartiment corporel appelé masse maigre. Les protéines, le calcium et le phosphore sont les nutriments qui en sont la source et leurs apports sont peu dépendants des fluctuations liées à la réanimation. Ils sont donc les marqueurs d'évaluation nutritionnelle les plus pertinents. Notre objectif principal est donc d'étudier l'efficacité de l'implémentation du protocole sur les délais d'atteinte de ces cibles nutritionnelles, chez les nouveau-nés prématurés ayant bénéficiés d'une nutrition parentérale.

## **2.3 Objectifs secondaires de l'étude**

Les objectifs secondaires visent à étudier l'impact de la mise en place de ce protocole nutritionnel sur les délais d'atteinte des cibles en glucides et lipides, deux nutriments dont l'augmentation est dépendante de l'état clinique de l'enfant. Nous avons également porté un intérêt à la répartition des différents types de solutés perfusés et à l'impact économique de la mise en place du protocole. Enfin, le dernier élément analysé est l'incidence de survenue, avant et après la mise en place du protocole nutritionnel, de l'évènement indésirable pour lequel les recommandations de l'HAS ont été élaborées (voir *figure 7*) : les infections sur cathéter.

## **3. MATERIELS ET METHODES**

### **3.1 Etude et population :**

#### **3.1.1 Type d'étude**

Cette étude est monocentrique, observationnelle, descriptive, non randomisée et comparative.

#### **3.1.2 Lieu d'étude**

L'étude menée résulte d'une collaboration entre les médecins du service de Réanimation Néonatale et le service Pharmacie du CHA. Elle a été initiée à la demande des praticiens du service et présente un intérêt pour leur pratique clinique.

#### **3.1.3 Population étudiée**

##### ***a) Critères d'inclusion***

Les patients ont été inclus dans l'étude lorsqu'ils présentaient l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- Nouveau-né pesant 1,7 kg ou moins et âgé de 35 SA ou moins.
- Naissance ayant eu lieu au CHA ou naissance ayant eu lieu dans un autre Centre Hospitalier mais ayant fait l'objet d'un transfert au CHA le jour même de la naissance.
- Nouveau-né ayant bénéficié d'une nutrition parentérale et ayant atteint les délais théoriques cibles pour au moins l'un de ces nutriments : glucides, protéines, lipides, calcium ou phosphore au cours de leur hospitalisation

##### ***b) Critères d'exclusion***

Les patients étaient écartés de l'étude s'ils présentaient au moins une des caractéristiques suivantes :

- Décès du nouveau-né au cours de la période de nutrition par voie parentérale.
- Nouveau-né ayant dû subir un arrêt de l'alimentation par voie parentérale pour une prise en charge en chirurgie digestive.
- Développement chez le nouveau-né prématuré d'une ECUN ayant entraîné un arrêt de l'alimentation par voie parentérale.

### **3.1.4 Périodes d'étude**

L'inclusion des patients avant la mise en place du protocole, groupe « témoin », a été réalisée de manière rétrospective, du 1<sup>er</sup> décembre 2018 au 30 avril 2019. L'inclusion des patients après la mise en place du protocole, groupe « interventionnel » s'est faite de manière prospective sur la période du 1<sup>er</sup> décembre 2019 au 30 avril 2020.

### **3.1.5 Critères de population recueillis**

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies :

- Age gestationnel (en SA)
- Sexe
- Poids à la naissance (en gramme)
- Présence d'un Retard de Croissance *In Utero* (RCIU) : définit par les courbes de croissance en fonction du sexe publiées par BMC Pediatrics (26) (*cf Annexe 2*).
- Nombre de patients ayant bénéficiés d'une ventilation invasive et durée (en jours) de cette ventilation invasive
- Délai moyen avant que le patient ne tolère une alimentation par voie entérale, définie par un apport entérale supérieur à 20 mL/kg/j (en jours)
- Nombre d'infections sur cathéter survenues sur toute la durée de perfusion de la nutrition parentérale

## **3.2 Intervention : mise en place du protocole**

Les médecins du service de Réanimation Néonatale avaient pour principal objectif d'harmoniser leurs pratiques et d'intégrer les nouvelles recommandations émises par les sociétés savantes.

De décembre 2018 à avril 2019, les pratiques nutritionnelles au sein du service reposaient sur les recommandations formulées par l'ESPGHAN en 2011. Aucun protocole interne au service n'encadrait ces pratiques.

Après avoir réalisé un travail bibliographique sur la nutrition parentérale, les médecins se sont concertés afin de mettre en place un protocole nutritionnel. Celui-ci a été validé collectivement en réunion de service puis diffusé par mail aux 8 médecins prescripteurs. Ce protocole a été mis en application par les praticiens du service début novembre 2019.

## 3.3 Critères de jugement

### 3.3.1 Critères de jugement principal

Notre objectif principal est d'évaluer l'amélioration nutritionnelle à partir de la mise en place du protocole de nutrition parentérale. Ce sont les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore qui ont été choisis afin d'évaluer cette amélioration nutritionnelle (cf 3.2 *Objectif principal de l'étude*). Ils ont été comparés avant et après l'utilisation du protocole.

Afin de répondre à cet objectif, nous avons comparé les délais (en jours) d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore par rapport aux délais théoriques émis par les sociétés savantes (cf *tableau 6*).

	Besoins de base (J0)	Augmentation	Apports cibles	Délais théoriques
<b>Protéines</b>				
Prématurité 24 à 29 SA	1,5-3 g/kg/j	0,5 – 1 g/kg/j	4 g/kg/j	<b>5 j</b>
Prématurité 30 à 37 SA	1,5-3 g/kg/j	0,5 – 1 g/kg/j	2,5 – 3,5 g/kg/j	<b>2 j</b>
<b>Calcium</b>	40 mg/kg/j	*	52 – 80 mg/kg/j	<b>4 j</b>
<b>Phosphore</b>	30 mg/kg/j	*	39 – 60 mg/kg/j	<b>3j</b>

*Tableau 6 - Délais théoriques cibles en protéines, calcium et phosphore d'après les recommandations européennes*

\*L'augmentation théorique des apports en calcium et en phosphore n'est pas clairement définie par les sociétés savantes. L'objectif est d'atteindre ces apports cibles en calcium et en phosphore le plus rapidement possible sous contrôle du ionogramme sanguin (réalisé à J2 après la naissance).

### 3.3.2 Critères de jugements secondaires

#### *a) Comparaison des autres sources nutritionnelles*

Un des objectifs secondaires est d'étudier l'impact de l'implémentation du protocole nutritionnel sur les délais d'atteinte des cibles en glucides et lipides même si l'augmentation de ces deux nutriments est très dépendante de l'état réanimatoire du prématuré. Afin de répondre à cet objectif, nous allons comparer les délais (en jours) d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides et lipides par rapport aux délais théoriques émis par les sociétés savantes (cf *tableau 7*).

	Besoins de base	Augmentation	Apports cibles	Délais théoriques
<b>Glucides</b>	6 – 8 g/kg/j	1 – 2 g/kg/j	14 – 16 g/kg/j	<b>8 j</b>
<b>Lipides</b>				
Prématurité ≤ 34 SA	0,5 – 1 g/kg/j	0,5 – 1 g/kg/j	3 – 4 g/kg/j	<b>5 j</b>
Prématurité > 34 SA	0,5 – 1 g/kg/j	0,5 – 1 g/kg/j	2 g/kg/j	<b>3 j</b>

Tableau 7 - Délais théoriques nutritionnels cibles en glucides et lipides d'après les recommandations de l'ESPGHAN et l'ESPEN

### ***b) Utilisation des différents solutés***

Un autre des objectifs secondaires est d'étudier la répartition des différents types de solutés perfusés au sein des deux groupes et en fonction de l'âge gestationnel : Pediaven APH-HP NN1®, Pediaven AP-HP NN2®, Pediaven AP-HP NN2® modifié (cf paragraphe 2.1 *Mise en place d'un protocole de service*) et nutrition parentérale « à la carte » (NPI) et leur durée de perfusion.

### ***c) Impact économique***

Un autre des objectifs secondaires est d'étudier l'impact économique de la mise en place de ce protocole au travers d'une étude médico-économique.

### ***d) Impact sur la sécurité***

Enfin le dernier objectif secondaire est de comparer l'incidence de survenue des infections sur cathéter dans les deux groupes.

## **3.4 Les données**

### **3.4.1 Recueil des données**

Les données recueillies pour cette étude proviennent des dossiers médicaux papiers ainsi que de la consultation des prescriptions médicales de nutrition parentérale via le logiciel Logipren®. L'ensemble des données a été collecté au sein d'un tableur Excel®.

La crise sanitaire liée à la pandémie de CORonaVirus Disease-19 (COVID-19) n'a eu aucun impact sur la prise en charge des nouveau-nés prématurés au sein du service de Réanimation Néonatale du CHA et n'a pas eu de répercussion sur la réalisation du recueil de données.

### **3.4.2 Gestion des données et anonymisation**

Un numéro de pseudonymisation a été attribué pour chaque patient inclus dans l'étude. Le fichier contenant l'ensemble des données non anonymisées est protégé par le logiciel Veracrypt®. Une version est également détenue par le Dr Ghesquière. Celui-ci s'est engagé à la détruire une fois ce travail de thèse soutenu. Le choix de conserver un exemplaire de ce fichier a été fait afin de permettre une ré-identification rapide des patients, en cas de nécessité d'un complément de données.

C'est le fichier Excel® contenant les données pseudonymisées qui a servi à l'exploitation des résultats et à l'analyse statistique.

### **3.4.3. Aspects réglementaires et éthiques**

#### ***a) Confidentialité***

Toutes les personnes appelées à collaborer ou à prendre connaissance de l'étude sont tenues au secret professionnel.

#### ***b) Déclarations réglementaires***

Cette étude est considérée comme « hors Loi Jardé ». Il n'a donc pas été nécessaire de demander d'autorisation préalable au Comité de Protection des Personnes (CPP). Cependant, elle a fait l'objet d'une déclaration de conformité auprès de M.TESSIER, délégué à la protection des données de l'Université de Lille. Le numéro de référence au registre de cette déclaration est 2019-165. Elle résume les engagements et mesures mises en place afin d'être conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles (*cf Annexe 3 – Récépissé de déclaration*). Cette étude a également fait l'objet d'un enregistrement au sein du CHA.

#### ***c) Accord médical pour le recueil***

Le Dr Ghesquière, chef du service de Réanimation Néonatale du CHA, nous autorise à recueillir les données cliniques dans les dossiers papiers des patients et nous donne également accès aux prescriptions médicales informatisées sur le logiciel Logipren®. Son engagement écrit est à retrouver en *Annexe 4*.

#### ***d) Informations et consentement***

Le livret d'accueil du CHA comporte une information sur le recueil des données cliniques et biologiques au sein des services de soins. Il spécifie que ces données pourraient être réutilisées

dans une démarche de recherche clinique. Le consentement écrit des parents des enfants inclus dans cette étude n'a donc pas été demandé.

### *e) Archivage*

Une fois la thèse soutenue, seules les données pseudonymisées ainsi que leur analyse statistique seront conservées.

## **3.5 Analyse statistique**

Les statistiques descriptives (moyennes, médianes, pourcentages) ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®. Les analyses comparatives des moyennes ont été traitées différemment en fonction de la taille de l'échantillon. En effet, c'est le test paramétrique de Student qui a été utilisé lorsque la taille de l'échantillon dans les deux groupes était égale ou supérieure à 30 ou que la p value du test de Shapiro-Wilk était supérieure à 0,05. Si ces critères n'étaient pas remplis, c'est le test non paramétrique de Mann et Withney qui a été utilisé. Les tests non-paramétriques ont été réalisés par Madame Claire Pinçon, maître de conférences à l'Université de Lille 2. Les tests paramétriques ont été réalisés via le site internet BiostaTGV de l'INSERM.

Pour comparer les variables qualitatives, un test de Chi 2 a été réalisé ou un test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5, également via le site internet BiostaTGV.

Le seuil alpha de signification pour ces tests a été fixé à 0,05.

## 4. RESULTATS

### 4.1 Caractéristiques des populations de l'étude

	Groupe « TMOIN » n = 30	Groupe « INTERVENTIONNEL » n = 31	P value
<b>Age gestationnel (SA)</b> <i>Médiane [min – max]</i>	<b>31,4</b> [25,9 – 34,4]	<b>29,4</b> [25 – 36,6]	0,15
<b>Enfants nés &lt; 30 SA n (%)</b>	<b>9</b> (30%)	<b>18</b> (58%)	<b>0,03*</b>
<b>Sexe masculin n (%)</b>	<b>12</b> (40%)	<b>21</b> (64%)	<b>0,03*</b>
<b>Poids gestationnel à la naissance (grammes)</b> <i>Moyenne ± écart-type</i>	<b>1297 ± 304</b>	<b>1188 ± 366</b>	0,21
<b>RCIU n (%)</b>	<b>9</b> (30%)	<b>4</b> (13%)	0,10
<b>Ventilation invasive n (%)</b>	<b>8</b> (27%)	<b>21</b> (68%)	<b>0,001*</b>
<b>Durée ventilation invasive chez les ventilés (jours)</b> <i>Effectifs</i> <i>Médiane [min – max]</i>	8 <b>1</b> [0,5 – 20]	21 <b>1</b> [0,5 – 16]	1
<b>Délai avant que le prématuré ne tolère une alimentation par voie entérale (jours)</b> <i>Effectifs</i> <i>Moyenne ± écart-type</i>	30 <b>3,8 ± 1,9</b>	30** <b>5,2 ± 3,5</b>	0,06
<b>Durée moyenne de nutrition parentérale (en jours)</b> <i>Effectif</i> <i>Moyenne ± écart type</i>	29** <b>11,7 ± 5,6</b>	27** <b>14,4 ± 8,2</b>	0,85
<b>Infections sur cathéters n (%)</b>	<b>2</b> (6,7%)	<b>2</b> (6,5%)	1

Tableau 8 - Caractéristiques des populations de l'étude

**\*il existe une différence significative entre les deux groupes**

\*\*perte d'information

Au total, 61 patients ont été inclus dans cette étude : 30 patients ont été intégrés rétrospectivement dans le groupe « témoin » et 31 patients ont été intégrés prospectivement dans le groupe « interventionnel ». Par ailleurs, 8 enfants ont été exclus de l'étude : 3 dans le groupe « témoin » et 5 dans le groupe « interventionnel ». Dans chaque groupe, un nouveau-né a dû être transféré au CHRU de Lille pour la prise en charge d'une ECUN. Les autres exclusions sont liées au transfert du nouveau-né dans un autre établissement alors qu'aucune cible nutritionnelle n'avait été atteinte. Enfin, un décès est survenu chez un nouveau-né non sevré en alimentation parentérale dans le groupe « interventionnel ».

La médiane d'âge gestationnel à la naissance est de 31,4 SA dans le groupe « témoin » et de 29,4 SA dans le groupe « interventionnel » (p = 0,15). Les nouveau-nés du groupe

« interventionnel » sont globalement nés plus prématurément que les nouveau-nés du groupe « témoin » mais cette différence n'est pas statistiquement significative. La différence statistique apparaît lorsque l'on analyse la fréquence des grands prématurés (moins de 30 SA) dans chaque groupe : 30% des enfants du groupe « témoin » contre 58% dans le groupe « interventionnel » ( $p = 0,03$ ).

Le poids gestationnel à la naissance est similaire dans les deux groupes avec une moyenne de 1297 g dans le groupe « témoin » et de 1188 g dans le groupe « interventionnel » ( $p = 0,21$ ).

La proportion d'enfants nés avec un RCIU est plus importante dans le groupe « témoin » (30%) que dans le groupe « interventionnel » (13%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,1$ ).

Le délai avant que le nouveau-né prématuré ne tolère une alimentation par voie entérale est de 3,8 jours dans le groupe « témoin » contre 5,2 jours dans le groupe « interventionnel ». La différence de délai n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,06$ ). Cependant, la tendance est nette : le délai avant que les prématurés du groupe « interventionnel » ne tolèrent une alimentation par voie entérale est plus long que pour les prématurés du groupe « témoin ».

La durée moyenne de perfusion de la nutrition parentérale est un peu plus longue pour les prématurés du groupe « interventionnel » (14,4 jours) que pour les prématurés du groupe « témoin » (11,7 jours). Cette différence n'est cependant pas significative ( $p = 0,85$ ).

De plus, plusieurs différences statistiquement significatives entre les groupes « témoin » et « interventionnel » sont mises en évidence par le *tableau 9* :

- La proportion de garçons est plus importante dans le groupe « interventionnel » (64%) que dans le groupe « témoin » (40%) ( $p = 0,03$ )
- 68% des nouveau-nés prématurés inclus dans le groupe « interventionnel » ont bénéficié d'une ventilation invasive. Cette proportion est beaucoup plus importante que pour les nouveau-nés inclus dans le groupe « témoin » avec 27% ( $p = 0,001$ )

Enfin, la durée de ventilation invasive pour les prématurés qui en ont bénéficié est similaire dans les deux groupes ( $p = 1$ ). De même, la proportion d'infections sur cathéters est identique dans le groupe « témoin » et dans le groupe « interventionnel » ( $p = 1$ ).

Au total, les deux groupes ne sont pas complètement comparables, avec des indicateurs de gravité et d'immatunité plus importants dans le groupe « interventionnel ».

## 4.2 Résultats : objectif principal

L'équilibre de croissance en masse maigre et en masse grasse chez le nouveau-né prématuré est le reflet d'une nutrition qualitative. Comme évoqué précédemment (voir paragraphe 1.1.5 *Evaluation de l'efficacité nutritionnelle*), les protéines, le calcium et le phosphore sont les nutriments impliqués dans la croissance en masse maigre. Leur augmentation est indépendante de l'état réanimatoire du nouveau-né prématuré.

Selon l'âge gestationnel des nouveau-nés (< 30 SA ou ≥ 30 SA), les délais théoriques d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines sont différents : 5 jours pour les prématurés < 30 SA et 2 jours pour les prématurés de ≥ 30 SA. Par ailleurs, le délai théorique d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium est de 4 jours. Il est de 3 jours pour le phosphore.

### 4.2.1 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en protéines

#### a) Groupe « témoin »

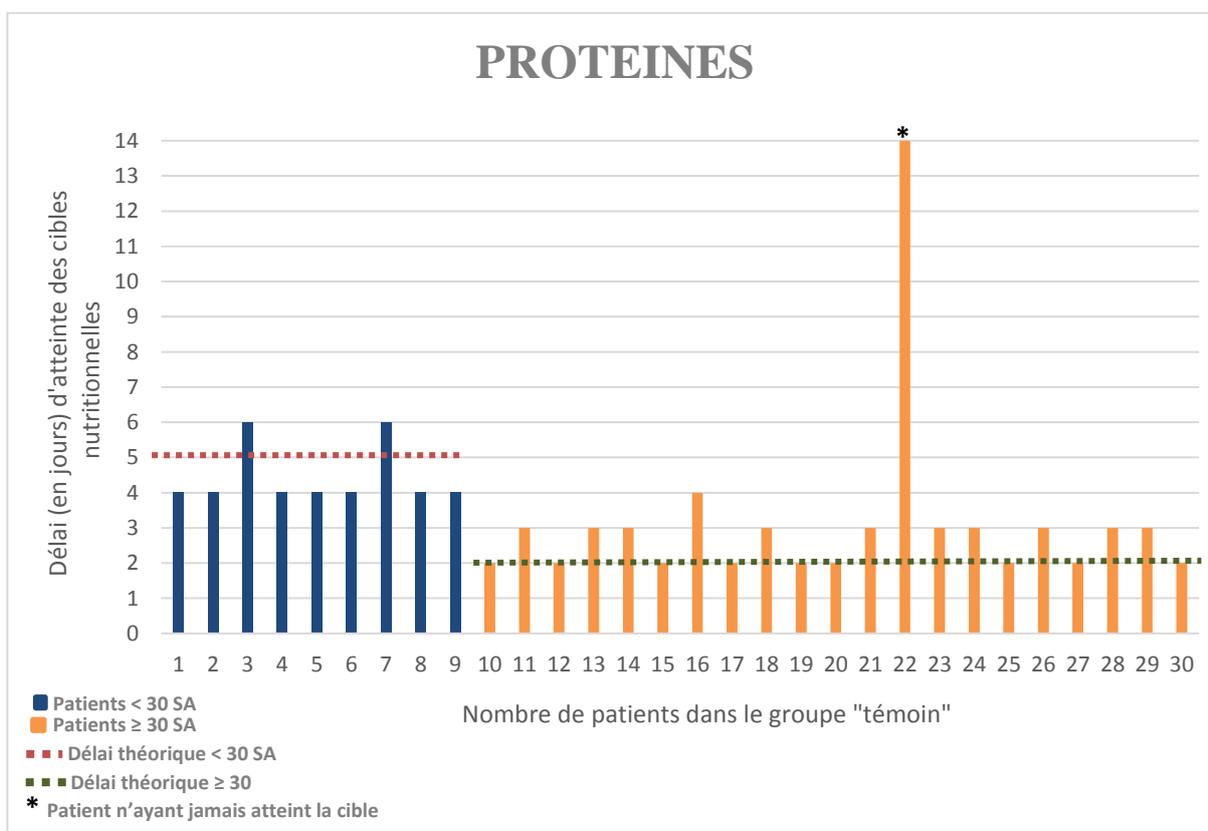


Figure 8 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines du groupe "témoin"

29 patients sur les 30 inclus dans le groupe « témoin » ont atteint les cibles nutritionnelles en protéines.

Parmi les 30 patients du groupe « témoin », 9 sont nés avant 30 SA et 21 sont nés à 30 SA ou plus.

Parmi les 9 patients nés avant 30 SA, 78% atteignent les cibles nutritionnelles en protéines en 5 jours ou moins et 22% atteignent ces cibles en 6 jours.

Parmi les 21 nés à 30 SA ou plus, 43% atteignent les cibles nutritionnelles en protéines en 2 jours ou moins, 48% atteignent ces cibles en 3 jours et 1 patient atteint la cible en protéines en 4 jours.

### ***b) Groupe « interventionnel »***

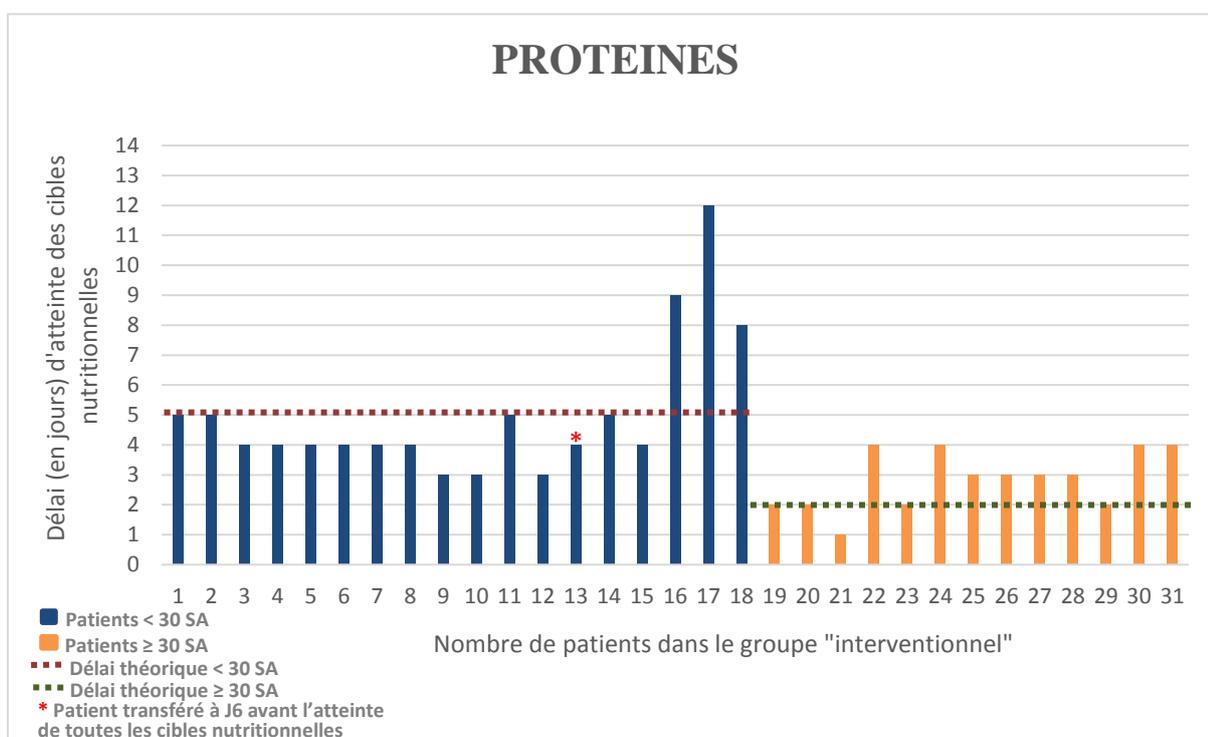


Figure 9 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines du groupe "interventionnel"

Tous les patients inclus dans le groupe « interventionnel » (soit 31 patients) ont atteint les cibles nutritionnelles en protéines.

18 des 31 patients inclus dans le groupe « interventionnel » sont nés avant 30 SA. 83% d’entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en protéines en 5 jours ou moins. Les 17% des patients restants mettent entre 8 et 12 jours pour atteindre ces cibles.

13 patients sont nés à 30 SA ou plus. 38% d’entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en protéines en 2 jours ou moins. 62% des patients restants les atteignent en 3 à 4 jours.

## 4.2.2 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en calcium

### a) Groupe « témoin »

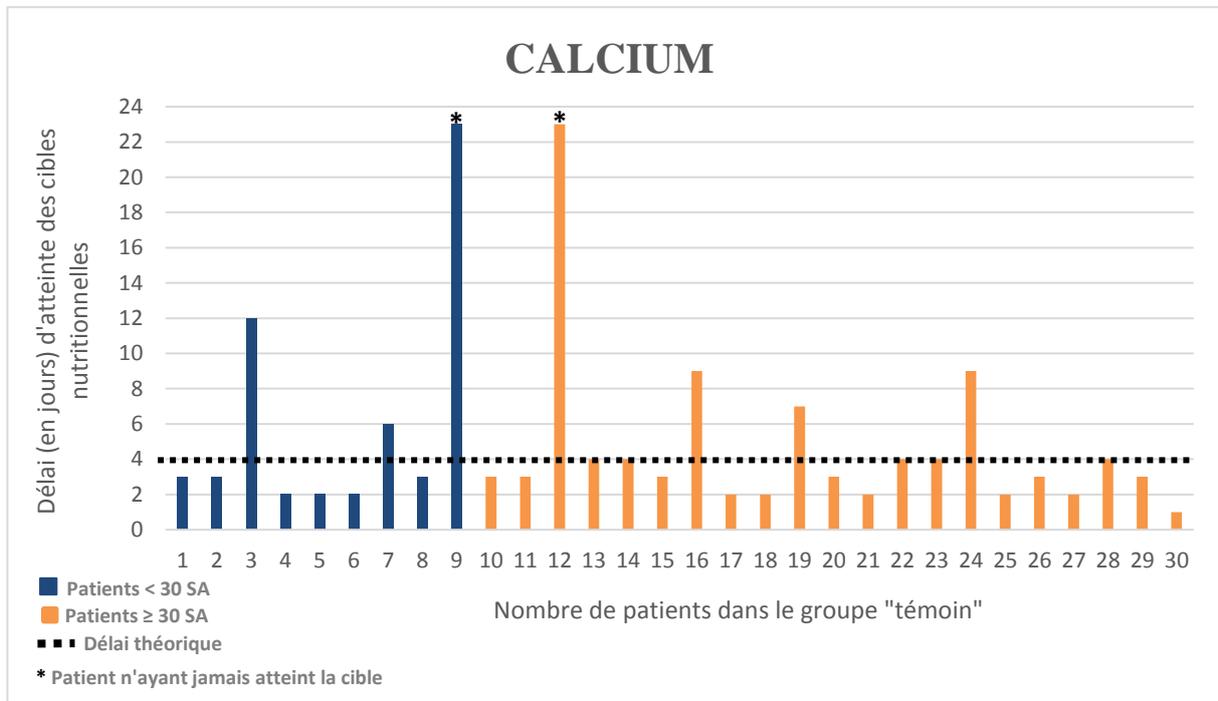


Figure 10 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium du groupe "témoin"

28 des 30 patients inclus dans le groupe « témoin » ont atteint les cibles nutritionnelles en calcium.

9 des 30 patients inclus dans le groupe « témoin » sont nés avant 30 SA. 67% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en calcium en 4 jours ou moins.

21 patients sont nés à 30 SA ou plus. 77% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en calcium en 4 jours ou moins.

**b) Groupe « interventionnel »**

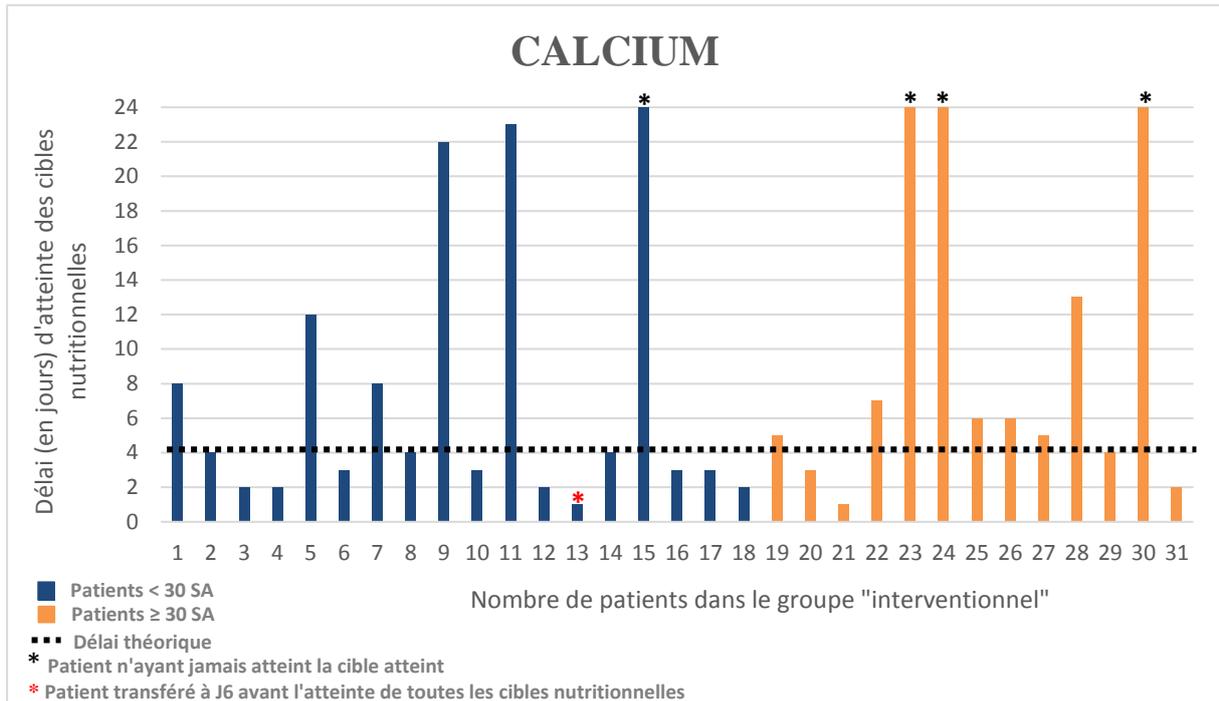


Figure 11 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium du groupe "interventionnel"

27 des 31 patients inclus dans le groupe « interventionnel » ont atteint les cibles nutritionnelles en calcium.

18 des 31 patients inclus dans le groupe « interventionnel » sont nés avant 30 SA. 52% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en calcium en 4 jours ou moins.

13 patients sont nés à 30 SA ou plus. 48% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en calcium en 2 jours ou moins.

### 4.2.3 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en phosphore

#### a) Groupe « témoin »

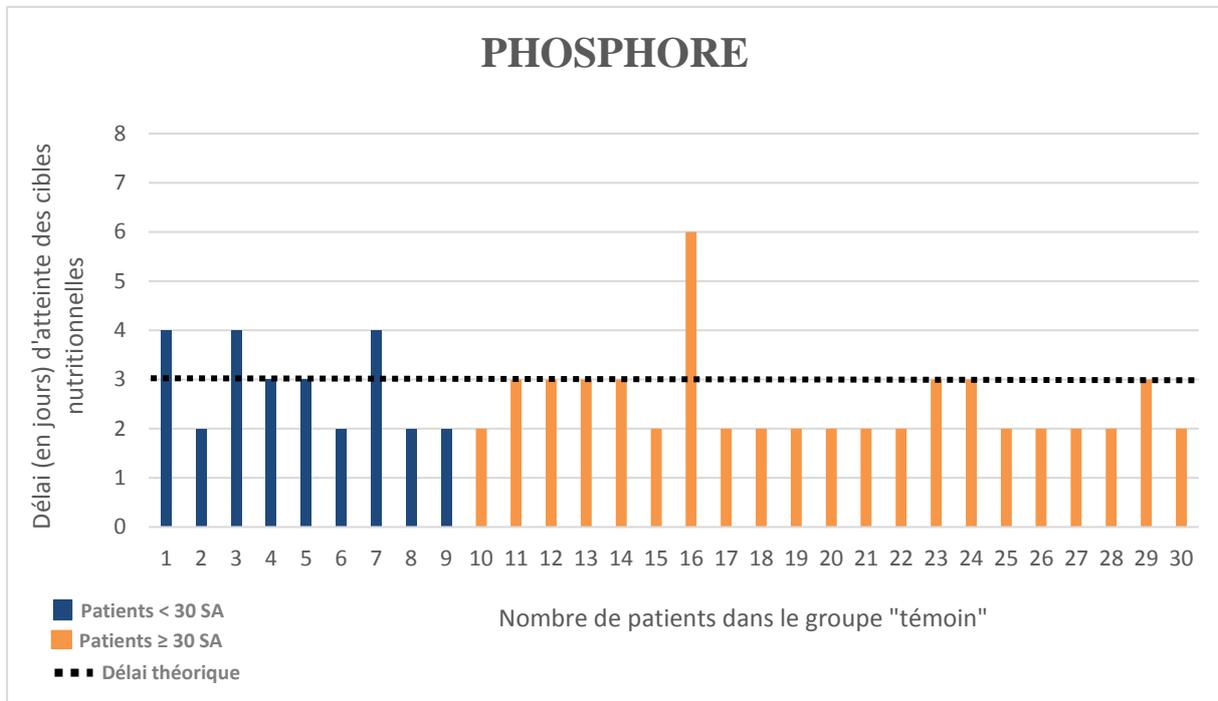


Figure 12 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en phosphore du groupe "témoin"

Tous les patients inclus dans le groupe « témoin » ont atteint les cibles nutritionnelles en phosphore. 87% d'entre eux ont atteint ces cibles en 3 jours ou moins. Le délai d'atteinte de ces cibles nutritionnelles pour les 3 patients restants est compris entre 4 et 6 jours.

**b) Groupe « interventionnel »**

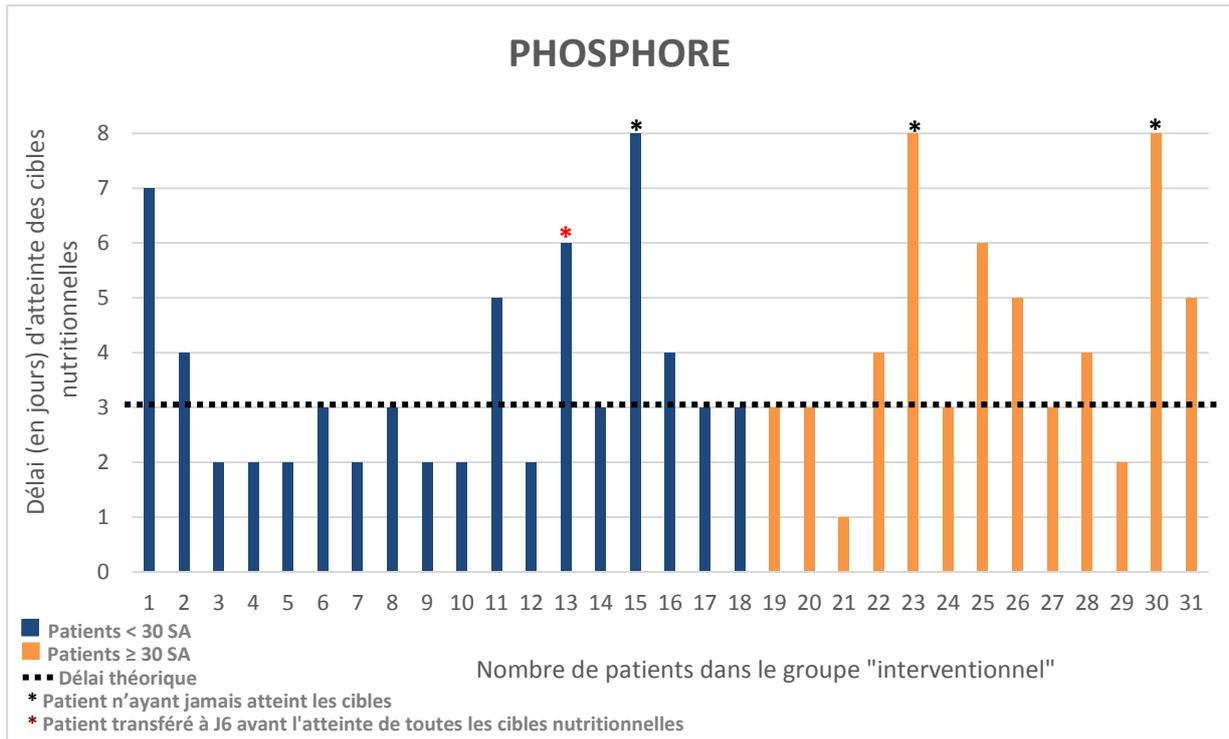


Figure 13 - Répartition des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en phosphore pour les prématurés du groupe "interventionnel"

27 des 31 patients inclus dans le groupe « interventionnel » ont atteint les cibles nutritionnelles en phosphore. 1 patient a été transféré 6 jours après sa naissance dans un autre centre hospitalier avant qu'il n'atteigne les cibles nutritionnelles en phosphore.

56% des patients ont atteint les cibles nutritionnelles en phosphore en 3 jours ou moins. Les 9 patients restants ont atteint ces cibles en 4 à 7 jours.

#### **4.2.4 Comparaison des délais observés et théoriques d'atteinte des objectifs nutritionnels dans les 2 groupes**

Le *tableau 9*, ci-dessous, décrit les pourcentages de patients pour lesquels les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles observés sont égaux ou inférieurs aux délais théoriques. La dernière colonne du tableau présente la p value, probabilité de faire une erreur au risque  $\alpha = 0,05$  lors de la comparaison des proportions obtenues pour le groupe « témoin » et le groupe « interventionnel ».

	<b>Groupe « TEMOIN » n = 30</b>	<b>Groupe « INTERVENTION NEL » n = 31</b>	<b>p value</b>
<b>Délai théorique en protéines atteint</b> <i>n (%)</i>	<b>16 (53%)</b>	<b>20 (64,5%)</b>	0,37
<b>Délai théorique en protéines atteint chez les &lt; 30 SA (<math>\leq 5</math> j)</b> <i>Effectifs</i> <i>n (%)</i>	9 <b>7 (78%)</b>	18 <b>15 (83%)</b>	0,71
<b>Délai théorique en protéines atteint chez les <math>\geq 30</math> SA (<math>\leq 2</math> j)</b> <i>Effectifs</i> <i>n (%)</i>	21 <b>9 (43%)</b>	13 <b>5 (38%)</b>	0,8
<b>Délai théorique en calcium atteint (<math>\leq 4</math> j)</b> <i>n (%)</i>	<b>23 (77%)</b>	<b>16 (51,6%)</b>	<b>0,04*</b>
<b>Délai théorique en phosphore atteint (<math>\leq 3</math> j)</b> <i>n (%)</i>	<b>26 (87%)</b>	<b>17 (56%)</b>	<b>0,006*</b>
<b>Délai théoriques atteints pour au moins 2 nutriments</b> <i>n (%)</i>	<b>26 (87%)</b>	<b>20 (64,5%)</b>	<b>0,044*</b>
<b>Délais théoriques atteints pour les 3 nutriments</b> <i>n (%)</i>	<b>12 (40%)</b>	<b>10 (32%)</b>	0,53

*Tableau 9 - Comparaison de la proportion de patients ayant atteint les cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore entre les deux groupes*

**\*il existe une différence significative entre les deux groupes**

Quel que soit l'âge gestationnel, 53% des patients ont atteint le délai théorique cible en protéines dans le groupe « témoin » contre 64,5% des patients dans le groupe « interventionnel ». La différence de proportion n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,37$ ).

Si on détaille les résultats en fonction de l'âge gestationnel : 78% des patients nés < 30 SA du groupe « témoin » atteignent le délai théorique cible en protéines contre 83% des patients nés < 30 SA du groupe « interventionnel ». La différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,71$ ). De plus, 43% des patients du groupe « témoin » nés à  $\geq 30$  SA atteignent le délai théorique cible en protéines contre 38% des patients nés à  $\geq 30$  SA du groupe

« interventionnel ». De la même façon, la différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,8$ ).

77% des patients atteignent le délai théorique cible en calcium dans le groupe « témoin » contre 51,6% dans le groupe « interventionnel ». La différence est significative avec  $p = 0,04$ . Les patients du groupe « interventionnel » semblent mettre plus de temps à atteindre les cibles nutritionnelles en calcium.

87% des patients atteignent le délai théorique cible en phosphore dans le groupe « témoin » contre 56% dans le groupe « interventionnel ». La différence est significative avec  $p = 0,006$ . Les patients du groupe « interventionnel » semblent avoir plus de difficultés à atteindre les cibles nutritionnelles en phosphore que les patients du groupe « témoin ».

La proportion de patients qui atteignent les délais théoriques pour au moins 2 des 3 nutriments est plus importante dans le groupe « témoin » avec 87% que dans le groupe « interventionnel » avec 64,5%. Cette différence est significative ( $p = 0,044$ ).

Enfin, la proportion de patients qui atteignent l'ensemble des cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore dans les délais théoriques, est faible dans les deux groupes. Cela représente 40% des patients du groupe « témoin » et seulement 32% des patients du groupe « interventionnel ». Cette différence n'est pas significative ( $p = 0,53$ ).

Au total, nous observons que les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines ont été légèrement améliorés après la mise en place du protocole. A l'inverse et de façon significative, les cibles nutritionnelles en calcium et phosphore sont atteintes plus lentement dans le groupe « interventionnel » par rapport au groupe « témoin ».

## 4.3 Résultats : objectifs secondaires

### 4.3.1 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en glucides

#### a) Groupe « témoin »

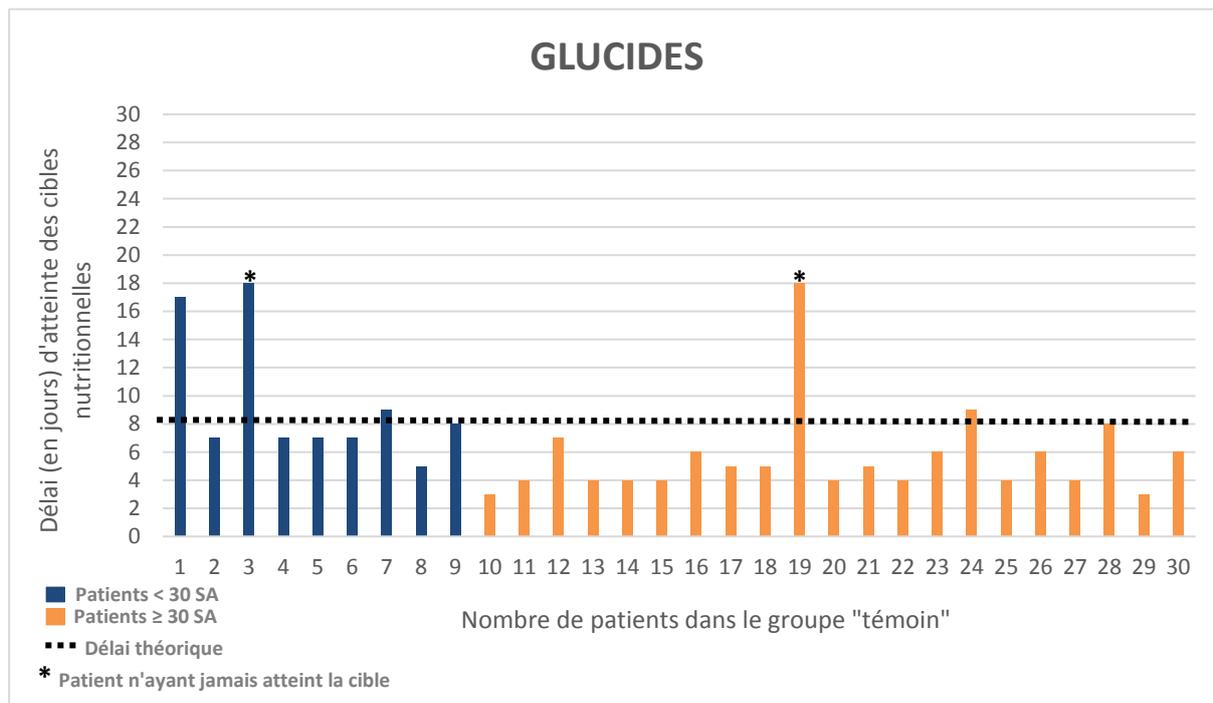


Figure 14 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides du groupe "témoin"

28 patients sur les 30 inclus dans le groupe « témoin » ont atteint les cibles nutritionnelles en glucides.

83% des patients atteignent les cibles nutritionnelles en 8 jours ou moins. 17% des patients restants atteignent les cibles en 9 à 17 jours.

9 des 30 patients inclus dans le groupe « témoin » sont nés avant 30 SA. 67% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en glucides en 8 jours ou moins.

21 patients sont nés à 30 SA ou plus. 90,5% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en glucides en 8 jours ou moins.

a) Groupe « interventionnel »

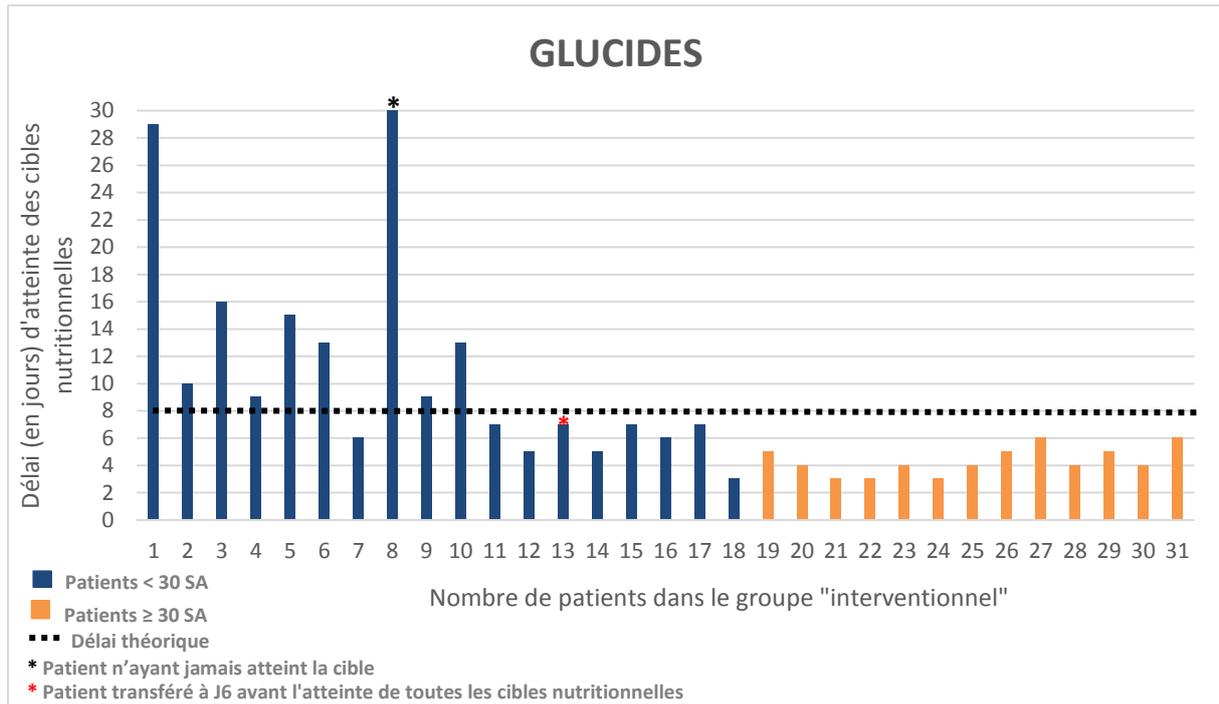


Figure 15 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides du groupe "interventionnel »

30 patients sur les 31 inclus dans le groupe « interventionnel » ont atteint les cibles nutritionnelles en glucides.

70% des patients du groupe « interventionnel » atteignent les cibles nutritionnelles en glucides en 8 jours ou moins. Les 30% de patients restants atteignent les cibles en 9 à 29 jours.

18 des 31 patients sont nés avant 30 SA. 50% d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en glucides en 8 jours ou moins.

13 patients sont nés à 30 SA ou plus. 100 % d'entre eux atteignent les cibles nutritionnelles en glucides en 8 jours ou moins.

### 4.3.2 Répartition des délais observés d'atteinte des cibles en lipides

#### *b) Groupe « témoin »*

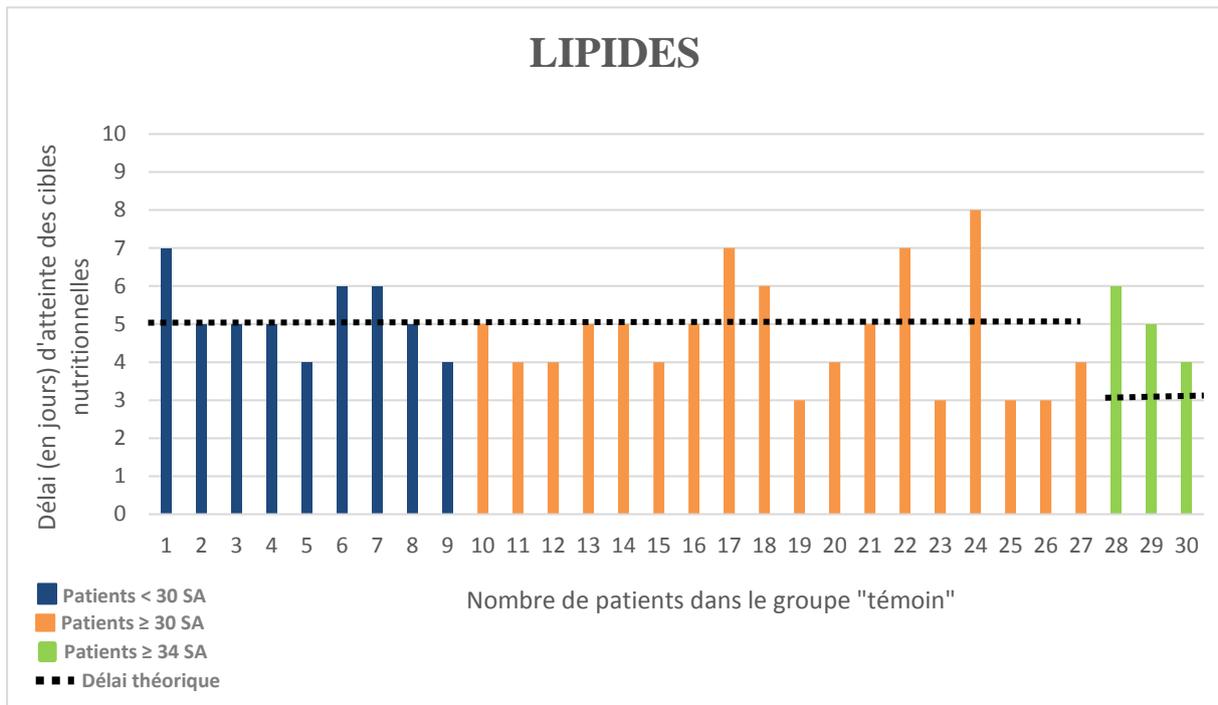


Figure 16 - Répartition des délais observés d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides du groupe "témoin"

Tous les patients inclus dans le groupe « témoin » ont atteint les cibles nutritionnelles en lipides.

Parmi les 30 patients du groupe « témoin », 27 sont nés  $\leq 34$  SA. Parmi ces 27 patients, 9 sont nés  $< 30$  SA et 18 sont nés  $\geq 30$  SA. Le pourcentage de ces patients qui atteignent les cibles nutritionnelles en lipides en 5 jours ou moins est de 63%. 37% des patients atteignent ces cibles en 6 à 8 jours.

3 patients sont nés à  $> 34$  SA. Aucun patient de cette tranche d'âge n'a atteint les cibles nutritionnelles en lipides en 3 jours ou moins.

a) Groupe « interventionnel »

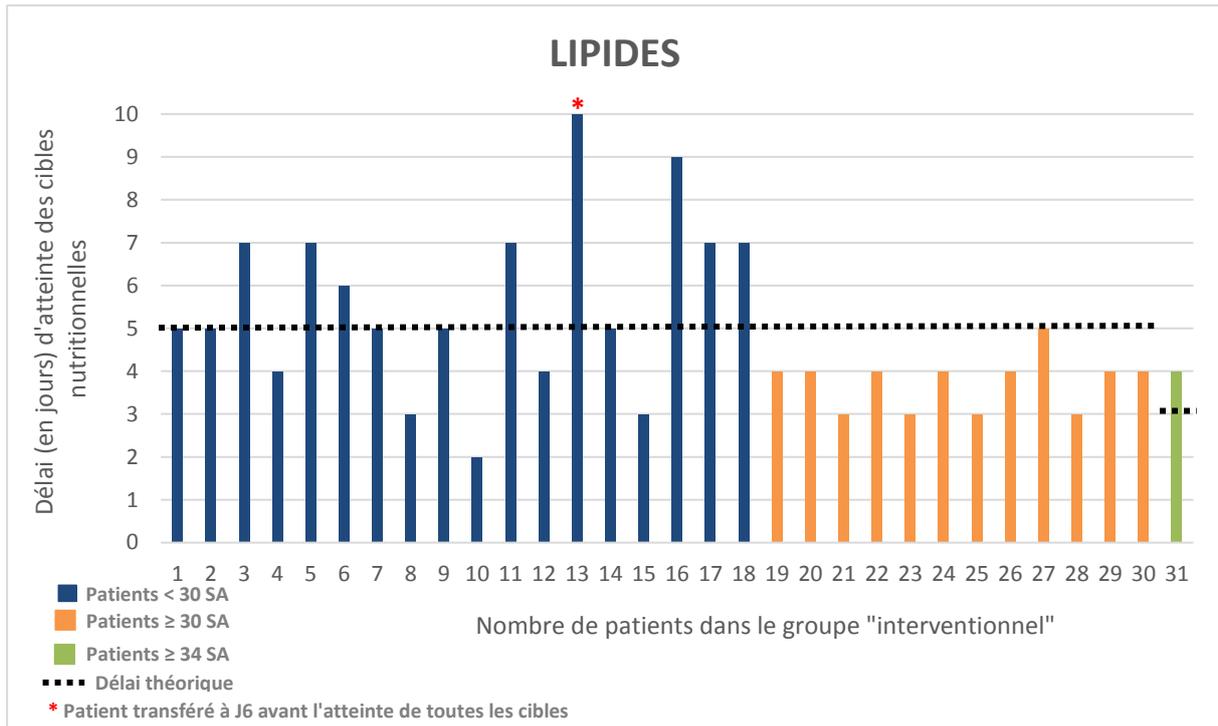


Figure 18 - Répartition des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides pour les prématurés du groupe "interventionnel"

30 des 31 patients inclus dans le groupe « interventionnel » ont atteint les cibles nutritionnelles en lipides.

Au total, 71% des patients ont atteint les cibles nutritionnelles en lipides. 30 patients du groupe « interventionnel » sont nés  $\leq$  34 SA. Parmi ces 30 patients, 18 sont nés  $<$  30 SA et 12 sont nés  $\geq$  30 SA. 73% des patients nés  $<$  30 SA ont atteint les cibles nutritionnelles en lipides en 5 jours ou moins contre 56% des patients nés  $\geq$  30 SA.

1 seul patient du groupe « interventionnel » est né  $>$  34 SA et n'a pas atteint le délai théorique cible de 3 jours ou moins.

### **4.3.3 Comparaison des délais observés et théoriques d'atteinte des objectifs nutritionnels dans les 2 groupes**

Le délai théorique d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides est de 8 jours. Par ailleurs, le délai théorique d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides est différent selon l'âge gestationnel des nouveau-nés : 5 jours pour les prématurés  $\leq 34$  SA et 3 jours pour les prématurés de  $> 34$  SA.

Le *tableau 10*, ci-dessous, décrit les pourcentages de patients pour lesquels les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles observés sont égaux ou inférieurs aux délais théoriques. La dernière colonne du tableau présente la p value, probabilité de faire une erreur au risque  $\alpha = 0,05$  lors de la comparaison des proportions obtenues pour le groupe « témoin » et pour le groupe « interventionnel ».

	<b>Groupe « TMOIN » n = 30</b>	<b>Groupe « INTERVENTIONNEL » n = 31</b>	<b>p value</b>
<b>Délai théorique en glucides atteint (<math>\leq 8</math> jours) n (%)</b>	<b>25 (83%)</b>	<b>20 (68%)</b>	0,09
<b>Délai théorique en lipides atteint n (%)</b>	<b>19 (63%)</b>	<b>22 (71%)</b>	0,53

*Tableau 10 - Comparaison de la proportion de patients ayant atteint les cibles nutritionnelles en glucides et lipides entre les deux groupes*

83% des patients du groupe « témoin » ont atteint le délai cible en glucides contre 68% dans le groupe « interventionnel ». La différence de proportion n'est pas statistiquement significative avec  $p = 0,09$ .

63% des patients du groupe « témoin » ont atteint le délai cible en lipides contre 71% dans le groupe « interventionnel ». De la même façon, la différence n'est pas significative avec  $p = 0,53$ .

Au total, nous observons qu'il n'y a pas eu d'amélioration des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en glucides pour les patients âgés de moins 30 SA alors que les résultats obtenus pour les patients de 30 SA ou plus étaient meilleurs. Une légère amélioration des délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en lipides est observée après la mise en place du protocole dans le groupe « interventionnel ». Les résultats obtenus dans les deux groupes ne sont pas différents significativement.

### 4.3.4 Solutés perfusés

#### *a) Types de solutés perfusés*

Le *tableau 11*, ci-dessous, présente la proportion de patients ayant été perfusés par les différents solutés en fonction de l'âge gestationnel. La dernière colonne indique la p value, probabilité de faire une erreur au risque  $\alpha = 0,05$  lors de la comparaison des proportions obtenues dans le groupe « témoin » et dans le groupe « interventionnel ».

	<b>Groupe « TEMOIN » n = 30</b>	<b>Groupe 2 « INTERVENTIONNEL » n = 31</b>	<b>p value</b>
<b>Patients ayant reçus du Pediaven AP-HP NN1® n (%)</b>	<b>30 (100%)</b>	<b>31 (100%)</b>	<b>1</b>
<b>Patients ayant reçus du Pediaven AP-HP NN2® modifié n (%)</b>	<b>20 (67%)</b>	<b>0 (0%)</b>	
<b>&lt; 30 SA n(%)</b>	<b>4/9 (44%)</b>	<b>0 (0%)</b>	
<b>≥ 30 SA n(%)</b>	<b>16/21 (76%)</b>	<b>0 (0%)</b>	
<b>Patients ayant reçus du Pediaven AP-HP NN2® n (%)</b>	<b>9 (30%)</b>	<b>15 (48%)</b>	<b>0,14</b>
<b>&lt; 30 SA n(%)</b>	<b>2/9 (22%)</b>	<b>5/17** (29%)</b>	<b>1</b>
<b>≥ 30 SA n(%)</b>	<b>7/21 (33%)</b>	<b>10/13 (77%)</b>	<b>0,03*</b>
<b>Patients ayant reçus une NPI n (%)</b>	<b>20 (67%)</b>	<b>28 (90%)</b>	<b>0,03*</b>
<b>&lt; 30 SA n(%)</b>	<b>9/9 (100%)</b>	<b>18/18 (100%)</b>	<b>1</b>
<b>≥ 30 SA n(%)</b>	<b>11/21 (52%)</b>	<b>10/13 (77%)</b>	<b>0,28</b>

*Tableau 11 - Types de solutés perfusés pour les deux groupes*

**\*il existe une différence significative entre les deux groupes**

\*\*données manquantes

Tous les patients du groupe « témoin » et du groupe « interventionnel » ont bénéficié d'une perfusion par Pediaven AP-HP NN1® dès les premières heures de vie.

Seuls les patients du groupe « témoin » ont été perfusés avec du Pediaven AP-HP NN2® modifié. Le Pediaven AP-HP NN2® modifié a bien disparu des pratiques puisque le taux de perfusion par ce mélange nutritionnel est de 0% dans le groupe « interventionnel ». Dans le groupe « témoin », il représentait jusqu'à 76% des prescriptions des patients de 30 SA ou plus et 44% des prescriptions des moins de 30 SA.

Une proportion plus importante (48%) de patients issus du groupe « interventionnel » a reçu du Pediaven AP-HP NN2® par rapport au groupe « témoin » (30%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,14$ ). Si l'on détaille par classe d'âge, ce sont surtout les prématurés nés à  $\geq 30$  SA qui ont bénéficié de la perfusion de ce soluté avec 77% dans le groupe « interventionnel » et 33% pour le groupe « témoin ». Cette différence est significative avec  $p = 0,03$ .

Enfin, les patients ayant reçus une NPI sont plus nombreux dans le groupe « interventionnel » avec un taux de 90% contre 67% dans le groupe « témoin ». Cette différence est statistiquement significative avec  $p = 0,03$ . De façon plus détaillée, 100% des patients nés  $< 30$  SA ont été perfusés avec une NPI dans les deux groupes. Une proportion plus importante (77%) de prématurés nés  $\geq 30$  SA a bénéficié d'une NPI dans le groupe « interventionnel » par rapport au groupe « témoin » (52%). Cette différence n'est pas significative ( $p = 0,28$ ).

### ***b) Durée médiane de perfusion des solutés***

	<b>Groupe 1</b> <b>« TEMOIN »</b> <b>n = 30</b>	<b>Groupe 2</b> <b>« INTERVENTIONNEL »</b> <b>n = 31</b>	<b>P value</b>
<b>Durée médiane de perfusion du Pediaven AP-HP NN1® (en jours)</b> <i>Effectif</i> <i>Médiane [min-max]</i>	30 1 [0,25 – 1,5]	31 0,75 [0,21 – 1,08]	<b>&lt; 0,01*</b>
<b>Durée médiane de perfusion du Pediaven AP-HP NN2® modifié (en jours)</b> <i>Effectif</i> <i>Médiane [min-max]</i>	20 3,5 [1 – 9]	Pas de Pediaven AP-HP NN2® modifié perfusé	
<b>Durée médiane de perfusion du Pediaven AP-HP NN2® (en jours)</b> <i>Effectif</i> <i>Médiane [min-max]</i>	9 2 [1 – 5]	15 2 [1 – 6]	0,97
<b>Durée médiane de perfusion de la NPI (en jours)</b> <i>Effectif</i> <i>Médiane [min-max]</i>	19** 10 [3 – 33]	23** 12 [4 – 31]	0,33

Tableau 12 - Durées médianes de perfusion des différents solutés

**\*il existe une différence significative dans les deux groupes**    \*\*données manquantes

La durée médiane de perfusion du Pediaven AP-HP NN1®, NN2® et des NPI n'est pas significativement différente d'un groupe à l'autre.

Le *tableau 12* met cependant en évidence que sur la durée totale de perfusion, les prématurés ont été majoritairement alimentés avec une NPI : la médiane est de 10 jours pour le groupe « témoin » et de 12 jours pour le groupe « interventionnel » alors que la médiane d'alimentation par Pediaven AP-HP NN1® n'est que d'une journée et que la médiane de perfusion du Pediaven AP-HP NN2® n'est que de 2 jours pour les deux groupes.

Au total, la mise en place du protocole nutritionnel a totalement exclu l'utilisation du Pediaven AP-HP NN2® modifié. En revanche, les patients du groupe « interventionnel » se sont vus prescrire une proportion plus importante des préparations individualisées (NPI). Enfin, le type de mélange nutritionnel perfusé le plus longtemps aux patients des deux groupes est la NPI.

### **4.3.5 Etude médico-économique**

L'objectif de cette étude médico-économique est de connaître l'impact économique de la mise en place du protocole nutritionnel.

	<b>Groupe « TEMOIN » n = 30</b>	<b>Groupe « INTERVENTIONNEL » n = 31</b>
<b>Durée moyenne de perfusion du Pediaven AP-HP NN1® (en jours)</b> <i>Effectif</i>	0,96 30	0,7 31
<b>Durée moyenne de perfusion du Pediaven AP-HP NN2® (en jours)</b> <i>Effectif</i>	0,96 9	2,8 15
<b>Durée moyenne de perfusion du Pediaven AP-HP NN2® modifié (en jours)</b> <i>Effectif</i>	4,1 20	0 0
<b>Durée moyenne de perfusion de la NPI (en jours)</b> <i>Effectif</i>	10,6 20	13,3 28

*Tableau 13 - Temps de perfusion moyen des différents solutés*

### ***a) Durée moyenne de perfusion des différents solutés***

Le *tableau 13*, ci-dessus, présente la durée moyenne de perfusion (en jours) des différents mélanges.

Le coût d'une journée de perfusion de Pediaven AP-HP NN1® ou de Pediaven AP-HP NN2® s'élève à 63 €. Une journée de perfusion de Pediaven AP-HP NN2® coûte 72,7 € au service. Enfin, le coût d'une journée de nutrition par NPI est de 50 €.

### ***b) Coût de perfusion des différents types de solutés***

Le *tableau 14*, ci-dessous, présente le coût pour le service de Réanimation Néonatale des différents solutés en fonction de leur durée moyenne de perfusion pour toute la durée de l'étude.

	<b>Groupe « TEMOIN » n = 30</b>	<b>Groupe « INTERVENTIONNEL » n = 31</b>
<b>Coût total perfusion Pediaven AP-HP NN1® (en €)</b>	1814,4	1367,1
<b>Coût total perfusion Pediaven AP-HP NN2® modifié (en €)</b>	5961,4	0
<b>Coût total perfusion Pediaven AP-HP NN2® (en €)</b>	544,32	2646
<b>Coût total perfusion NPI/j (en €)</b>	10 600	18 620
<b>Coût moyen nutrition parentérale/patient/j (en €)</b>	53,9	50,7

*Tableau 14 - Coût des différents solutés en fonction de leur durée moyenne de perfusion pour les patients des deux groupes*

Le coût total de perfusion du Pediaven AP-HP NN1® est de 1814,4 € dans le groupe « témoin » et de 1367,1 € dans le groupe « interventionnel ».

5 961,4 € ont été dépensés par le service de soins pour la perfusion du Pediaven AP-HP NN2® modifié dans le groupe « témoin ». Ce poste de dépense n'existe pas pour le groupe « interventionnel » grâce à la mise en place du protocole nutritionnel.

La perfusion du Pediaven AP-HP NN2® a coûté 544,32 € avant la mise en place du protocole et 2646 € après. Enfin, le coût total de perfusion de NPI pour le groupe « témoin » s'élève à 10 600 € contre 18 620 € dans le groupe « interventionnel ».

La perfusion des NPI représente donc le poste de dépense le plus important pour les deux groupes. Pour le groupe « témoin », la perfusion du Pediaven AP-HP NN2® modifié est le deuxième poste de dépense alors que pour le groupe « interventionnel » c'est le Pediaven AP-HP NN2.

En moyenne, pour chaque patient, le coût d'une journée de nutrition parentérale s'élevait à 53,9 € avant la mise en place du protocole nutritionnel. Après la mise en place du protocole, le coût d'une journée de nutrition parentérale a été diminué à 50,7 € par patient.

### **4.3.6 Infections sur cathéter**

Deux infections sur cathéter sont survenues dans le groupe « témoin » sur la première période d'étude (de décembre 2018 à avril 2019), avant la mise en place du protocole nutritionnel.

De la même façon, deux infections sur cathéter sont survenues dans le groupe « interventionnel » sur la deuxième période d'étude (de décembre 2019 à avril 2020), c'est-à-dire après la mise en place du protocole nutritionnel.

L'incidence de survenue des infections sur cathéters n'a donc pas été impactée par la mise en place du protocole nutritionnel.

## **5. DISCUSSION**

### **5.1 Recrutement et représentativité des populations**

#### **5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion**

La HAS recommande la prescription d'une nutrition parentérale pour tous les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 32 SA et/ou de poids inférieur à 1500 g à la naissance. La nutrition parentérale est également indiquée pour les enfants de petit poids pour l'âge gestationnel ou étant nés avec une restriction de croissance intra-utérine sévère. Enfin, elle peut être prescrite pour un nouveau-né présentant une pathologie digestive contre-indiquant la mise en place immédiate d'une nutrition entérale.

Nos critères d'inclusion sont volontairement plus larges que les recommandations émises par la HAS. En effet, nous avons choisi d'inclure les prématurés de moins de 35 SA et/ou ceux nés avec un poids de naissance inférieur ou égal à 1700 grammes. Ce profil de patient est souvent associé à des complications initiales liées à l'immaturation des organes. Cela nous a permis de cibler l'ensemble des nouveau-nés ayant bénéficié d'une nutrition parentérale au cours des deux périodes étudiées.

Nous avons également choisi d'inclure les patients pour lesquels au moins une cible nutritionnelle avait été atteinte pour les nutriments suivants : protéines, calcium, phosphore, lipides et glucides. Ce choix nous a permis de conserver un effectif suffisant pour réaliser une analyse statistique des données.

De plus, le fait que certains enfants aient été transférés au CHA juste après leur naissance n'a pas d'influence sur leur prise en charge. Ces enfants pouvaient donc être inclus dans notre étude.

Enfin, les patients ayant développé une ECUN ou ayant nécessité une prise en charge chirurgicale digestive ont été exclus de l'étude. Leur prise en charge est très complexe et nécessite souvent l'arrêt de la nutrition parentérale. L'inclusion de ces enfants aurait faussé les résultats.

### **5.1.2 Périodes étudiées**

Le groupe « témoin » est constitué des patients inclus sur la période de décembre 2018 à avril 2019. Le groupe « interventionnel » est constitué des patients inclus sur la période de décembre 2019 à avril 2020. Ces deux périodes sont distantes d'un an afin de comparer deux populations ayant bénéficiés de pratiques nutritionnelles différentes puisque le protocole d'harmonisation des pratiques a été mis en place début novembre 2019.

### **5.1.3 Critères de population étudiés**

Les critères du *tableau 8 (cf 5.1 Caractéristiques des populations de l'étude)* ont été sélectionnés afin de décrire et de comparer les deux populations étudiées. La présence chez le prématuré d'un RCIU à la naissance, la mise sous ventilation invasive, un délai important avant qu'il ne tolère une alimentation entérale, un âge gestationnel et un poids à la naissance faibles ainsi qu'une nutrition parentérale de longue durée sont autant de facteurs prédictifs de son mauvais état clinique. Tous ces critères ont été choisis pour permettre de représenter l'intensité des soins réanimatoires prodigués au prématuré dès sa naissance. Plus l'enfant présente un nombre important de ces critères, plus son état réanimatoire sera grave et plus sa prise en charge au sein du service de soins sera complexe.

### **5.1.4 Représentativité des populations étudiées**

Nous avons choisi de réaliser un recrutement exhaustif, c'est-à-dire d'inclure systématiquement, sur les périodes étudiées, l'ensemble des patients répondant aux critères préalablement définis. Cette méthode permet d'éviter les biais de sélection. Cependant, cette démarche n'a pas permis de s'affranchir des fluctuations d'échantillonnage. En effet, la population issue du groupe « témoin » n'est pas comparable à celle issue du groupe « interventionnel » car plusieurs critères diffèrent statistiquement d'un groupe à l'autre.

#### ***a) Le sexe***

La proportion de garçons est plus importante dans le groupe « interventionnel » que dans le groupe « témoin ». Cette différence a une incidence sur les résultats. En effet, le sexe masculin est lié à un taux de mortalité et de comorbidités plus important que le sexe féminin.

Au cours des premières semaines de vie, le recours à une assistance respiratoire est plus important chez les garçons que chez les filles. Ce phénomène n'est pas encore totalement élucidé, mais un taux plus élevé en TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-Beta) chez les garçons

pourrait expliquer un besoin plus important en oxygène (36). De même, un taux de dioxyde de carbone plus faible au cours des vingt-quatre premières heures de vie chez les garçons pourrait entraîner un besoin plus précoce en surfactant pulmonaire (37).

Selon le sexe, la réponse inflammatoire anténatale serait différente : les garçons présenteraient moins d'antagonistes des récepteurs à l'interleukine-1. La réponse pro-inflammatoire des cytokines serait donc plus importante chez les garçons que chez les filles ce qui serait à l'origine d'une hypotension artérielle. De plus, les garçons seraient plus à risque de développer une hypotension artérielle résistante et auraient un besoin accru en amines vasopressives comparé aux filles (36).

Enfin, le taux de calcium ionisé est plus faible au cours des quatre premiers jours de vie chez les garçons prématurés. Un taux de calcium ionisé faible est corrélé à une pathologie sévère et un état clinique critique chez l'enfant prématuré (36).

De façon générale, les filles nées prématurément présenteraient une maturité structurelle et fonctionnelle des poumons et du système cardiorespiratoire plus importante que celle des garçons. Les filles auraient donc une faculté plus importante à s'adapter à la vie extra-utérine (38).

### ***b) L'âge gestationnel***

La moyenne d'âge gestationnel est de 31,4 SA dans le groupe « témoin » et de 29,4 SA dans le groupe « interventionnel ». En effet, la proportion d'enfants nés avant 30 SA est plus importante dans le groupe « interventionnel » (58%) que dans le dans le groupe « témoin » (30%).

Or, le taux de survie d'un enfant né précocement est corrélé à son âge gestationnel à la naissance. Selon l'étude EPIPAGE 2 (1), le taux de survie des prématurés nés à 24 SA, 25 SA, 26 SA est respectivement de 31%, 59% et 75%. La survie des enfants nés entre 27 et 31 SA est de 94% avec un gain supplémentaire pour chaque semaine d'aménorrhée. Enfin, les enfants nés entre 32 et 34 SA ont un taux de survie de 99% (39).

Plus l'âge gestationnel à la naissance est élevé, plus le taux de survie est important. Une plus grande proportion de nouveau-nés du groupe « interventionnel » présente donc un taux de survie plus faible. Ces enfants nécessiteront probablement une intensité de soins réanimatoires plus importante comparés aux enfants issus du groupe « témoin ».

### ***c) Le recours à la ventilation invasive***

Le pourcentage de prématurés ayant bénéficié d'une ventilation invasive est plus important dans le groupe « interventionnel » que dans le groupe « témoin ». Comme évoqué précédemment, la proportion plus importante de garçons dans le groupe « interventionnel » expliquerait en partie ces résultats. De même, plus l'enfant naît avec un âge gestationnel faible, plus il présente une immaturité de l'ensemble de ces organes et donc plus le recours à une aide ventilatoire sera nécessaire. Ainsi, ces deux arguments expliquent que le taux d'enfants ayant bénéficié d'une ventilation invasive dans le groupe « interventionnel » soit plus élevé que dans le groupe « témoin ».

### ***d) Conclusion***

Les deux populations étudiées ne sont donc pas comparables. Les patients du groupe « interventionnel », nés entre décembre 2019 et avril 2020 présentent un état clinique plus grave que les patients du groupe « témoin » nés entre décembre 2018 et avril 2019. Il s'agit d'une fluctuation d'échantillonnage, liée au hasard. Un recueil sur une période plus longue aurait peut-être permis de s'affranchir de cette variation.

De même, nous aurions pu obtenir des résultats plus fiables si la taille de nos échantillons avait été plus conséquente. En effet, le recours à des modèles de régression pour ajuster les résultats sur les facteurs de gravité de la population aurait alors été possible.

Cette différence entre les deux groupes peut impacter nos résultats : les patients du groupe « interventionnel » auront probablement plus de difficultés à atteindre les cibles nutritionnelles que les patients du groupe « témoin ».

## **5.2 Objectif principal : délai d'atteinte des cibles en protéines, calcium et phosphore**

### **5.2.1 Choix des marqueurs étudiés**

En pratique, dans le service, la croissance staturale, le gain de poids et la croissance du périmètre crânien sont les indicateurs cliniques qui permettent d'objectiver l'efficacité et la qualité de la nutrition. Ces paramètres sont régulièrement mesurés et comparés aux courbes de croissance de référence.

Dans le cadre de notre étude, leur manque de fiabilité a empêché leur utilisation. En effet, le recueil des données a été effectué sur une courte durée (13,2 jours en moyenne). La position du prématuré dans l'incubateur ainsi que les nombreux branchements rendent les mesures difficiles à réaliser les premières semaines de vie. De plus, il existe une grande variabilité des mesures d'un soignant à l'autre. Il n'était donc pas possible pour notre étude, d'objectiver l'efficacité et la qualité de la nutrition d'après des données anthropométriques.

Nous avons alors fait le choix d'étudier les trois nutriments dont l'apport précoce permet une croissance initiale optimale en masse maigre : les protéines, le calcium et le phosphore. Ces nutriments sont en effet indispensables à l'initiation d'une croissance qualitative à un moment de la vie où les enfants présentent spontanément un catabolisme protéique, lié à l'interruption des échanges maternels à la section du cordon ombilical.

### **5.2.2 Rappel des principaux résultats**

Avant la mise en place du protocole nutritionnel, la moitié des patients (53%) avait atteint les cibles en protéines dans le délai théorique. La majorité (78%) des patients âgés de moins de 30 SA avait atteint la cible en protéines en 5 jours ou moins. Seulement 43% des patients de 30 SA ou plus avaient atteint la cible en protéines dans un délai de 2 jours ou moins.

Plus des trois quarts (77%) des patients du groupe « témoin » avaient atteint la cible en calcium en 4 jours ou moins.

La quasi-totalité (87%) de ces patients avait atteint la cible en phosphore en 3 jours ou moins.

Les prématurés de petit âge gestationnel à la naissance avaient atteint les cibles nutritionnelles en calcium et en phosphore aussi rapidement que les prématurés plus âgés.

Après la mise en place du protocole nutritionnel, plus de la moitié des patients (64,5%) avait atteint les cibles en protéines dans le délai théorique. La majorité (83%) des patients âgés de moins de 30 SA avait atteint la cible en protéines en 5 jours ou moins. Moins de la moitié (38%) des patients de 30 SA ou plus avait atteint la cible en protéines dans un délai de 2 jours ou moins.

La moitié (51,6%) des patients du groupe « interventionnel » avait atteint la cible en calcium en 4 jours ou moins.

Un peu plus de la moitié (56%) de ces patients avait atteint les cibles en phosphore en 3 jours ou moins.

De la même façon que pour les patients du groupe « témoin », les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en calcium et en phosphore ne différaient pas avec l'âge gestationnel à la naissance des prématurés.

### **5.2.3 Interprétation des résultats**

De façon générale, avant la mise en place du protocole, les délais théoriques cibles en protéines été déjà atteints pour une forte proportion de patients. De plus, la majorité des patients atteignait déjà rapidement les cibles en calcium et en phosphore.

Cependant, même si une amélioration allait être difficile à obtenir, nous nous attendions à observer une plus grande proportion de patients atteignant plus vite les délais théoriques cibles en protéines, calcium et phosphore.

Or, ce constat n'a été réalisé que pour les délais théoriques cibles en protéines chez les patients âgés de moins de 30 SA. Pour les délais théoriques cibles en calcium et en phosphore, les résultats sont même meilleurs avant la mise en place du protocole nutritionnel.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats.

#### ***a) Age gestationnel***

La proportion de prématurés nés avant 30 SA dans le groupe « interventionnel » est plus importante (58%) que dans le groupe « témoin » (30%). Cette différence peut expliquer le délai plus long d'atteinte des différentes cibles nutritionnelles et plus particulièrement celles en phosphore. En effet, plus l'âge gestationnel à la naissance est faible, plus le risque d'immatrité des organes est élevé. Or, le phosphore étant lié au chlorure de sodium, son apport doit être limité tant que la fonction rénale n'est pas suffisamment mature pour excréter le chlorure de

sodium. Les cibles en phosphore sont donc d'autant plus difficiles à atteindre que l'enfant est immature.

### ***b) Prescription systématique de Pediaven AP-HP NN1®***

Avant et après la mise en place du protocole, chaque patient a reçu de façon systématique du Pediaven AP-HP NN1®.

Les premiers jours de vie, il est recommandé de ne pas dépasser 70 à 80 mL/kg/j de volume nutritionnel. Or, la perfusion d'un tel volume de Pediaven AP-HP NN1® apporte 26 à 34 mg/kg/j en calcium ainsi que 1,1 à 1,4 mg/kg/j en protéines. De plus, ce mélange est dépourvu de phosphore. Ces apports nutritionnels sont loin des apports initiaux recommandés. Dès les premières heures de vie, ceux-ci ne sont donc pas optimisés. Même si un relai rapide vers d'autres mélanges plus adaptés est réalisé, il ne permet pas de compenser le déficit nutritionnel induit par la perfusion initiale de Pediaven AP-HP NN1®.

La *figure 19* ci-dessous présente la composition des différents mélanges avec AMM actuellement sur le marché. Le Numetah G13%E Prématurés® est plus riche en protéines et en calcium que le Pediaven AP-HP NN1® et il contient du phosphore. Cependant, sa forte teneur en glucides est un frein à son utilisation dès les premières heures de vie du prématuré. De plus, le Numetah G13%E Prématurés® est un mélange ternaire. Comme évoqué précédemment (*cf paragraphe 1.2.2 La nutrition parentérale*), ces mélanges contiennent des lipides qui ont une taille trop importante pour passer au travers de filtres dont les pores ont un diamètre inférieur aux 0,2 µm recommandés (action antibactérienne et anti-microcristaux). Aucune autre alternative à ces mélanges nutritionnels n'est actuellement commercialisée par les industriels.

	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 1®	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2®	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né Sans oligo-éléments®	NP100 Prématurés AP-HP®	NUMETAH G13%E Prématurés®	NUMETAH G16%E®
Laboratoire	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Baxter	Baxter
pour 100 ml					3 compartiments ouverts	3 compartiments ouverts
Acides aminés (g)	1,5	1,7	2	2,3	3,1	2,6
Glucides (g)	10	10	15	15	13,3	15,5
Lipides (g)	0	0	0	0	2,5	3,1
Calories non protidiques (kcal)	40	40	60	60	78	93
Sodium (mmol)	0,45	2	2	2	2,2	2,4
Potassium (mmol)	0	1,7	2	2	2,1	2,3
Magnésium (mmol)	0,21	0,16	0,2	0,2	0,16	0,31
Calcium (mmol)	0,94	0,76	0,9	0,9	1,3	0,62
Phosphore (mmol)	0	0,91	1,1	1,1	1,3	0,87
Chlore (mmol)	0,5	2,6	2	2	3,1	2,8
pH	4,8 à 5,5	4,8 à 5,5	4,6 à 5,9	4,8 à 5,2	5,5	5,5
Osmolarité (mosm/l)	715	790	1 250	1 048 – 1 288	1 150	1 230
Vitamines	-	-	-	-	-	-
Oligo-éléments	+	+	-	-	-	-
Type de solution	Binaire	Binaire	Binaire	Binaire	Ternaire	Ternaire
Voie d'abord possible	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale	Centrale	Centrale, périphérique si dilué	Centrale, périphérique si dilué

Figure 19 - Composition des différents mélanges de nutrition parentérale avec AMM (32)

### c) *Pediaven AP-HP NN2® et NPI versus Pediaven AP-HP NN2® modifié*

Les patients du groupe « interventionnel » âgés de 30 SA ou plus ont atteint plus lentement les apports cibles en protéines, calcium et phosphore que les patients du groupe « témoin » de même âge gestationnel. Ce constat peut s'expliquer en partie par le type de solutés dont ils ont bénéficié.

En effet, dans le groupe « interventionnel », la majorité (77%) des enfants a été perfusée avec du Pediaven AP-HP NN2® pendant en moyenne 2,8 jours. Seulement un tiers des prématurés du groupe « témoin » a bénéficié d'une perfusion de Pediaven AP-HP NN2® pendant 0,96 jour en moyenne.

La majorité (76%) des patients du groupe « témoin » âgés de 30 SA ou plus a reçu du Pediaven AP-HP NN2® modifié pendant une durée moyenne de 4,2 jours. Avec la mise en place du protocole, nous nous attendions à ce que ce mélange nutritionnel soit remplacé avantageusement par des NPI. Les résultats obtenus ne confirment que partiellement cette hypothèse. Il semble que les patients du groupe « interventionnel » aient été perfusés plus longtemps et en plus grande proportion avec du Pediaven AP-HP NN2® seul. Un relai par NPI, directement après la perfusion initiale de Pediaven AP-HP NN1® aurait été préférable.

En effet, de la même façon que pour le Pediaven AP-HP NN1®, le mélange Pediaven AP-HP NN2® apporte une quantité insuffisante de protéines, calcium et phosphore pour répondre aux besoins des prématurés. En effet, sa perfusion apporte 21,6 mg/kg/j de protéines, 45 mg/kg/j de calcium et 42 mg/kg/j de phosphore, ce qui ne permet pas d'atteindre les cibles nutritionnelles émises par les sociétés savantes.

La supplémentation du Pediaven AP-HP NN2® en Primène® (acides aminés et azote), gluconate de calcium et Phocytan® (glucose-1-phosphate disodique tétrahydrate) a donc permis aux prématurés du groupe « témoin » de recevoir une concentration plus élevée en protéines, calcium et phosphore par rapport au Pediaven AP-HP NN2® non modifié. Cela peut donc expliquer qu'ils aient atteint plus rapidement les cibles nutritionnelles.

Cependant, cette hypothèse est à nuancer, car la durée de perfusion de ces deux mélanges est peu importante par rapport à la durée totale de nutrition parentérale. La plupart du temps, la perfusion de Pediaven AP-HP NN2® est utilisée en fin de nutrition parentérale, lorsque les apports entéraux commencent à être conséquents mais qu'une hydratation doit être poursuivie.

Sur la durée totale de nutrition par voie parentérale, c'est la durée de perfusion par NPI qui a été la plus longue. Pour l'ensemble des patients de notre étude, c'est donc la NPI qui a permis d'apporter la majorité des nutriments aux nouveau-nés prématurés.

#### ***d) Pratiques de prescription des médecins***

Parmi les différents solutés perfusés aux prématurés, c'est donc la durée de NPI qui a été la plus longue. Cela nous amène à formuler l'hypothèse suivante : les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles sont-ils plus longs pour les patients du groupe « interventionnel » du fait d'une mauvaise application du protocole par les médecins ?

Nous pouvons affirmer que le protocole a été mis en place car aucun patient du groupe « interventionnel » n'a reçu de Pediaven AP-HP NN2® modifié et que la prescription de NPI a été plus importante (90% versus 67%) dans le groupe « interventionnel ». Mais celui-ci n'aurait-il été que partiellement suivi ?

En pratique, il est difficile de mettre en place un nouveau protocole dans un service de soins. En effet, la rédaction d'un protocole ne garantit pas sa bonne exécution. L'étude de F.Michel *et al* (40) en est une illustration. L'objectif de cette étude était d'évaluer la bonne application d'un protocole de prise en charge des nouveau-nés naissant dans un liquide méconial, trois ans après qu'il ait été établi lors de réunions pluridisciplinaires. Malgré une diffusion de ce protocole par le réseau de périnatalité, cette étude montre que moins de la moitié des nouvelles

recommandations ont été suivies par les 35 maternités de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) ouest qui ont répondu à l'enquête. Il a été mis en évidence que le principal frein à l'application de ces nouvelles recommandations est l'ancrage important des habitudes de pratiques des médecins.

D'après l'article « La gestion par processus à l'hôpital entre procédure et création de valeur » rédigé par C.Pascal (41), l'établissement d'un protocole doit naître d'une réflexion collective afin de déterminer la façon la plus efficace et la plus efficiente de réaliser un processus. Avant sa mise en place, une campagne d'information doit être menée auprès du personnel. De plus, une évaluation régulière de la mise en place du protocole doit être réalisée afin de s'assurer de sa bonne exécution.

Notre protocole nutritionnel a bien été élaboré conjointement par l'ensemble des médecins du service, au cours de plusieurs réunions. Cependant, aucune campagne d'information n'a été réalisée. La diffusion du protocole s'est faite par courrier électronique.

Lors de l'élaboration du design de notre étude, nous n'avions pas prévu de tester les connaissances des médecins. Nous prenions comme acquis leur bonne connaissance du protocole. Il serait donc intéressant de mettre en place une EPP (Evaluation des Pratiques Professionnelles) afin de s'assurer que les médecins connaissent et appliquent les valeurs cibles nutritionnelles à atteindre et les délais théoriques vers lesquels il faut tendre. Cette EPP permettrait peut-être d'expliquer pourquoi, malgré le recours plus fréquent à la prescription de NPI, les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles en protéines, calcium et phosphore n'ont pas été raccourci pour les patients inclus après la mise en place du protocole.

### ***e) Impact de l'alimentation entérale***

L'alimentation parentérale est, pour les plus immatures, associée initialement à une alimentation entérale minimale (également appelée MEF pour "Minimal Enteral Feeding"), équivalent à un volume de moins de 20 mL/kg/j. Ces faibles volumes d'alimentation entérale permettent de faire fonctionner le tractus digestif afin de limiter les risques liés à son inactivité. Ils ne sont pas pris en compte dans les apports nutritionnels (*cf paragraphe 1.2.1 La nutrition entérale*).

Au-delà de 20 mL/kg/j, la nutrition entérale est comptée dans les apports totaux nutritionnels. Le bilan des apports contient donc initialement une part importante de nutrition parentérale et au fur et à mesure du temps et de l'autonomisation digestive, la part de la nutrition entérale devient prépondérante.

Afin de s'affranchir du biais de l'impact de la nutrition entérale dans le bilan nutritionnel, le choix de ne regarder que les premiers jours d'apports nutritionnels jusqu'aux cibles théoriques, permet de refléter plus fidèlement la part de la nutrition parentérale dans le bilan nutritionnel. En effet, à environ 100 à 120 mL/kg d'apport entérale, la perfusion parentérale est stoppée (en moyenne à 11,7 j dans le groupe « témoin » et 14,4 j dans le groupe « interventionnel », cf *tableau 8*, p.40). Les cibles évaluées mettent en théorie 2 à 5 jours pour être atteintes, délai au cours duquel la part entérale est encore minime.

Néanmoins cette part de nutrition entérale est différente selon l'âge gestationnel. En effet, les enfants bénéficiant d'un MEF initial sont les plus immatures (< 30 SA). Chez eux le délai de 2 à 5 jours n'est représenté quasi exclusivement que par la nutrition parentérale. Les enfants plus matures ne bénéficient pas systématiquement d'un MEF car l'augmentation de la part entérale est plus rapide. Leur durée de nutrition parentérale est donc beaucoup plus courte.

Le *tableau 9* (p.48) montre bien une différence importante en terme d'atteinte des cibles en protéines au sein de chaque groupe. En effet, chez les patient du groupe « témoin », 78% des plus immatures atteignaient la cible dans les temps contre seulement 43% des plus de 30 SA. La même différence est retrouvée dans le groupe « interventionnel » puisque 83% des plus immatures atteignaient les cibles dans les délais contre 38% des plus de 30 SA. En ce qui concerne les protéines, il est par conséquent possible, à la vue de ces résultats, de supposer que l'augmentation rapide de la part nutritionnelle entérale des plus matures freine l'atteinte des cibles. Cela est d'autant plus probable que ces enfants sont alimentés initialement avec du lait maternel non enrichi dont la teneur en protéines est très faible (en pratique, à la dose de 100 mL/kg d'apport entérale de lait maternel, l'apport en protéines n'est que de 1,2 g/kg). L'impact de l'implémentation du protocole de nutrition parentérale sur les apports en protéines est donc beaucoup plus représenté par le groupe de moins de 30 SA, quasi indépendants de la nutrition entérale, que par les plus matures.

Le même raisonnement pourrait être fait pour le phosphore et le calcium car leur teneur dans le lait maternel est aussi relativement faible (8mg/kg pour le phosphore et 17 mg/kg pour le calcium).

Au total, les résultats les plus représentatifs de l'impact de la nutrition parentérale sont ceux mesurés chez les plus petits (représentant 30% du groupe « témoin » et 58% du groupe « interventionnel », cf *tableau 8*, p.40). Nous avons vu par ailleurs que ces enfants immatures étaient les plus susceptibles d'avoir une nutrition entravée par la réanimation. Pour s'amender de ces fluctuations importantes, une puissance statistique plus importante aurait été souhaitable.

## *f) Problématiques statistiques*

L'interprétation des résultats peut être nuancée par la taille des échantillons : 30 patients ont été inclus dans le groupe « témoin » et 31 dans le groupe « interventionnel ». Ce faible nombre de patients a limité la puissance des tests statistiques réalisés. La nécessité de créer des sous-classes (âge inférieur ou supérieur à 30 SA) amplifie la difficulté de montrer des différences par perte de puissance.

Une période plus longue de recueil des données aurait permis de gagner en puissance statistique et de fiabiliser les résultats obtenus.

Par ailleurs, lorsque des groupes censés être comparables ne le sont pas (par défaut de randomisation par exemple ou fluctuation d'échantillonnage comme ici), un ajustement statistique peut permettre de corriger cet écart inopportun. Qu'il s'agisse de régression linéaire (pour les comparaisons de pourcentages) ou de régression logistique (pour les comparaisons de moyennes), l'application de ces méthodes d'ajustement nécessite des effectifs importants que ne pouvait pas fournir notre travail.

## **5.3 Objectifs secondaires**

### **5.3.1 Glucides et lipides**

#### *a) Rappel des principaux résultats*

Avant la mise en place du protocole nutritionnel, la majorité (83%) des patients avait atteint les cibles en glucides dans le délai théorique de 8 jours ou moins, quel que soit l'âge gestationnel à la naissance.

De même, plus de la moitié (63%) des patients avait atteint les cibles en lipides dans le délai théorique de 5 jours ou moins.

A priori, l'espoir d'amélioration des résultats à l'implémentation du protocole était donc mince.

Effectivement, l'application du protocole n'a pas permis d'amélioration significative des délais d'atteinte des cibles en lipides (71% des patients du groupe « interventionnel » avaient atteint le délai théorique cible).

En ce qui concerne les glucides, la tendance était même à la baisse puisque 68% des patients avaient atteints les cibles en glucides dans le délai théorique de 8 jours ou moins.

Il est à noter que tous les patients âgés de 30 SA ou plus avaient atteints les cibles en glucides en moins de 8 jours et les cibles en lipides en moins de 5 jours.

### ***b) Interprétation des résultats***

De façon générale, avant la mise en place du protocole, les délais théoriques cibles en glucides étaient déjà atteints rapidement pour une majorité des patients.

L'augmentation des apports en glucides dépend de divers facteurs et notamment de l'âge gestationnel à la naissance ainsi que de l'état clinique du nouveau-né. Le système hormonal d'un grand prématuré est immature ce qui diminue ses capacités à sécréter de l'insuline. Sans insuline, le risque d'hyperglycémie est élevé. Les conséquences des hyperglycémies répétées sont importantes : elles majorent la morbidité et la mortalité (27). Les situations de stress physiologique comme par exemple les infections, la chirurgie ou l'hypoxie augmentent également l'incidence des hyperglycémies. Tous ces arguments démontrent que l'augmentation des glucides est dépendante de multiples facteurs. Son augmentation doit donc être très progressive et adaptée à chaque patient.

Les patients du groupe « interventionnel » présentant un profil plus grave, plus immature et avec une proportion de patients âgés de moins de 30 SA plus importante, nous nous attendions à ce que les délais d'atteinte des cibles en glucides soient plus longs. Cette hypothèse a été confirmée par nos résultats.

A l'inverse, pour les patients âgés de 30 SA ou plus, qui font preuve de moins d'insulinorésistance, les cibles sont atteintes dans les temps pour la grande majorité.

Avant la mise en place du protocole, les délais théoriques cibles en lipides étaient déjà atteints assez rapidement pour la plupart des patients. Cela signifie que, de manière globale, avec ou sans nouveau protocole, les augmentations de lipides étaient efficaces.

Cependant, cette constatation n'est pas observée chez les patients âgés de moins de 30 SA. Les hypothèses que nous pouvons formuler afin d'expliquer ce résultat sont les suivantes : de la même manière que pour l'objectif principal, les apports nutritionnels en lipides sont impactés par la nutrition entérale. Le lait maternel est, à l'inverse des protéines, riche en lipides. Les enfants les plus matures, qui ont une augmentation entérale rapide, atteignent donc les cibles en lipides rapidement, à l'inverse des plus immatures.

Il est aussi à noter que les médecins ont tendance à limiter les apports en lipide des enfants présentant une intolérance glucidique par neoglucogénèse.

Au total, il est donc probable que les enfants les plus immatures aient reçu moins de lipides suite à une alimentation entérale plus faible et indirectement à cause d'une moindre tolérance glycémique.

### **5.3.2 Impact économique de l'implémentation du protocole**

Le coût moyen de la nutrition parentérale par jour et par patient était de 53,9 € avant la mise en place du protocole.

Suite à l'application du protocole, les coûts ont été réduits de 6%, puisqu'une journée de nutrition parentérale pour un patient du groupe « interventionnel » est revenue en moyenne à 50,7 €.

D'une part, cette diminution des coûts peut s'expliquer par le recours plus important à la NPI dans le groupe « interventionnel » qui est le mélange nutritionnel dont le prix est le moins élevé (50 €). D'autre part, les économies peuvent être expliquées par l'arrêt de l'utilisation du Pediaven AP-HP NN2® modifié qui est le mélange nutritionnel dont le coût est le plus élevé (72,7 €).

Cette réduction de 3 € par jour et par patient est à nuancer. En effet, même si le coût de production d'une poche de NPI est moins élevé que celui d'un mélange industriel, le temps pharmacien (environ 40,87 € brut chargé/h) nécessaire à la validation des prescriptions ainsi que le coût du transport des poches du CH de Valenciennes vers le CH d'Arras (environ 20 000 €/an) impactent le coût global lié à l'utilisation des NPI.

### **5.3.3 Infections sur cathéter**

La mise en place d'un cathéter central en néonatalogie est une pratique très courante. Elle est la seule manière d'administrer une nutrition efficace les premiers jours de vie. Cependant, c'est une méthode invasive qui majore le risque d'infections nosocomiales. Or, chez l'enfant prématuré, le développement d'une infection sur cathéter double le risque de mortalité, complexifie sa prise en charge et augmente sa durée d'hospitalisation (42).

Le dernier objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la mise en place du protocole nutritionnel sur l'incidence de survenue des infections nosocomiales sur cathéter central grâce à la suppression des ajouts dans les poches (Pediaven AP-HP NN2® modifié).

En pratique, le Gold standard de la mesure de l'incidence des infections sur cathéter est la densité d'incidence des d'infections nosocomiales, exprimée en nombre d'infection pour 1000 jours de cathéter central.

Ces données sont recueillies en routine de façon prospective par le service de soins. La *figure 20* ci-dessous, représente l'évolution annuelle des densités d'incidence des infections nosocomiales sur cathéter au CHA. Une forte diminution de densité d'incidence d'infection sur cathéter peut s'observer entre 2010 (8,6/1000) et 2012 (3,6/1000). Cette diminution est expliquée par une modification des pratiques : l'utilisation des robinets sur les lignes de perfusion a été proscrite afin d'obtenir un montage en « système clos ».

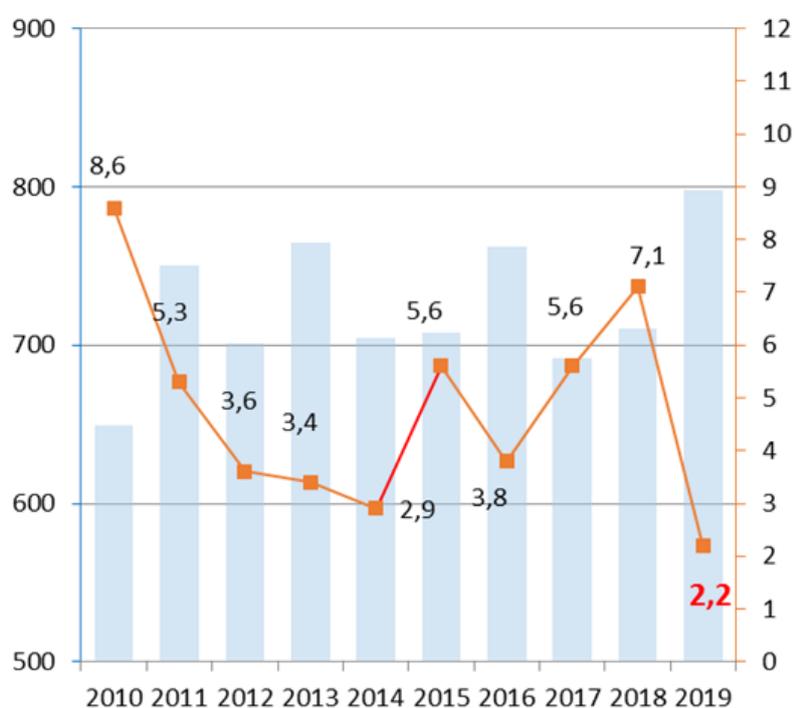


Figure 20 - Evolution annuelle des densités d'incidence des infections nosocomiales sur cathéter en néonatalogie, CH Arras

Sur les 5 dernières années, la densité moyenne d'incidence des infections nosocomiales sur cathéter était de 4,8/1000. La densité la plus faible a été mesurée en 2019 (2,2/1000).

Avant la mise en place du protocole, le nombre d'infections nosocomiales sur cathéter central était donc déjà très faible. Par rapport aux études européennes réalisées, ce résultat est même très satisfaisant. En effet, dans une étude italienne menée au sein d'un service de pédiatrie (recrutement de tous les patients de moins de 18 ans), la densité d'infection était de 3,73/1000 (43). Une autre étude Française, menée par le réseau NEOCAT en 2010, retrouvait une densité d'infection sur cathéter veineux central de 2,9/1000 et de 11,2/1000 pour les cathéters épicutanéocave (44). Enfin plus récemment, l'étude de M.Broudic *et al.* menée en 2020 a montré que la densité d'incidence d'infection était de 13,7/1000 jours de cathéter central au

sein du service de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes (42).

Il était donc extrêmement improbable d'améliorer cette incidence d'infections.

Au cours de notre étude, la densité d'infection était de 2,2/1000 pour le groupe « témoin » et de 2,5/1000 pour le groupe « interventionnel ». Ces deux incidences sont quasiment identiques. Sans réaliser de test statistique (événements trop rares), il est possible de conclure qu'il n'existe pas de différence de densité d'incidence entre les deux groupes.

Néanmoins, en termes de démarche d'amélioration des pratiques, ne pas mesurer une morbidité ne doit pas empêcher de se prémunir du risque lié à cette morbidité. Ainsi, en faisant disparaître les supplémentations de Pediaven AP-HP NN2® (abandon des solutés de 4<sup>ème</sup> choix des recommandations de la HAS au profit d'un plus grand nombre de solutés de 3<sup>ème</sup> choix, *cf figure 7*), l'application du protocole a théoriquement permis de diminuer l'incidence de survenue des infections nosocomiales sur cathéter.

En pratique, elle a permis une stabilisation de cette densité, qui était déjà très satisfaisante pour le service de soins.

## 6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les médecins de Réanimation Néonatale sont à la recherche d'un idéal en matière de nutrition : ils se doivent de prescrire une nutrition parentérale qui couvre les besoins nutritionnels du prématuré, qui présente une sécurité bactérienne importante et dont le coût ne soit pas trop élevé. Actuellement, aucun mélange nutritionnel disponible sur le marché ne répond à l'ensemble de ces critères.

De plus, la néonatalogie étant une spécialité récente et la connaissance des besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré étant en perpétuelle évolution, les médecins doivent revoir régulièrement leurs pratiques.

D'un point de vue nutritionnel, ce travail a permis de mettre en évidence que les délais d'atteinte des cibles nutritionnelles étaient déjà très satisfaisants avant la mise en place du protocole. A cause d'une fluctuation d'échantillonnage, nos deux groupes n'étaient pas comparables. Il apparaît que les patients inclus après l'application du protocole étaient plus immatures et avaient un profil clinique plus grave qu'avant la mise en place du protocole. Une amélioration des délais d'atteinte des apports cibles nutritionnels était donc difficile à obtenir. Ce travail a également permis de s'interroger sur les méthodes de diffusion des nouveaux protocoles, sur les techniques permettant d'obtenir l'adhésion de l'équipe à ces nouvelles pratiques ainsi que sur la nécessité d'évaluer l'application de ces nouvelles procédures.

Du point de vue de la sécurité microbiologique, la mise en place du protocole a permis de maintenir une densité d'incidence d'infections nosocomiales sur cathéter central à un niveau très faible ce qui est très satisfaisant. En permettant l'abolition des ajouts dans les poches industrielles, le protocole concourt donc à une meilleure gestion *a priori* des risques infectieux.

D'un point de vue économique, la mise en place du protocole n'a pas entraîné de variation sensible.

Enfin, la mise en place de ce protocole nutritionnel au CHA a permis d'homogénéiser les pratiques au sein du service et d'intégrer aux pratiques quotidiennes les nouvelles recommandations émises par les sociétés savantes.

Tant que les industriels ne mettront pas au point de nouveaux mélanges nutritionnels plus adaptés aux besoins des prématurés, le service continuera à utiliser du Pediaven AP-HP NN1® dès les premières heures de vie. Ce mélange binaire permet de réaliser une filtration stérilisante avant son administration ce qui est optimal en terme de sécurité microbiologique. Un relai par

perfusion de mélanges « à la carte » devra ensuite être réalisé le plus rapidement possible. Le Pediaven AP-HP NN2® sera réservé en fin de nutrition parentérale pour la conservation d'une hydratation uniquement, même pour les prématurés nés après 30 SA.

Dans les suites de ce travail, une EPP sera réalisée afin d'évaluer l'adhésion des praticiens au protocole en place et de permettre de lever d'éventuelles difficultés freinant sa mise en application.

Une nouvelle étude, sur une période plus longue, permettant l'inclusion d'un plus grand nombre de patients, sera ensuite diligentée.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;j3448.
2. OMS | Qu'est-ce qu'un bébé prématuré? [Internet]. WHO. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/features/qa/preterm\\_babies/fr/](http://www.who.int/features/qa/preterm_babies/fr/)
3. Torchin H, Ancel P-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obst Bio R*. 2016 Dec;45(10):1213-30.
4. Blondel B., Gonzalez L., Raynaud P. Enquête nationale périnatale.2017.Commandité par l'INSERM et le DREES.
5. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. sept 2015;28(3):179-93.
6. Prématurité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>
7. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine (U.S.), Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007 [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10172661>
8. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res*. 2010 Jan;67(1):1-8.
9. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-Age Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4):e340-6.
10. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, et al. Behavioral Problems and Cognitive Performance at 5 Years of Age After Very Preterm Birth: The EPIPAGE Study. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):1485-92.
11. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011 Dec;28(10):1329-39.
12. Su B-H, Lin H-Y, Chiu H-Y, Tsai M-L, Chen Y-T, Lu I-C. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2019 Oct;61(2),133-141
13. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Am J Pathol*. 2015 Jan;185(1):4-16.
14. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: Physiology, development, and care. *Clin Dermatol*. 2015 May;33(3):271-80.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama*. 2004;292(19):2357-65.

16. Adams-Chapman I. Long-Term Impact of Infection on the Preterm Neonate. *Seminars in Perinatology*. 2012 Dec;36(6):462-70.
17. Raju TNK. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012 Jun;17(3):126-31.
18. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M. La nutrition du prématuré. *Archives de Pédiatrie*. 2011 Mar;18(3):313-23.
19. Sweet M.P, Hodgman J.E, Pena I, Barton L., Pavlova Z, Ramanathan R. et al. Two-year outcome of infants weighing 600 grams or less at birth and born 1994 through 1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):18-23.
20. Bhatia J, Parish A. Nutrition and the Lung. *Neonatology*. 2009;95(4):362-7.
21. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001 Feb;357(9254):413-9.
22. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud J-C, Rozé J-C, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Archives de Pédiatrie*. 2018 May;25(4):286-94.
23. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 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 Gastr Nutr*. 2005 Nov;41(Supplement 2):S1-4.
24. Baudouin A, Diouf E, Tall M-L, Duval S, Provôt S, Picaud J-C, et al. Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2015 Mar;73(2):150-9.
25. Corriol O, Kermorvant E, Lapillonne A, Razafimahefa H. Guide de prescription de nutrition parentérale chez le nouveau-né. *APHP*; 2017.
26. Fenton T.R, Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Dec;13(1):1-13.
27. Mesotten D, Joosten K, Van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6):2337-43.
28. 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*. 2018 Dec;37(6):2324-36.
29. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6):2315-23.
30. 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*. 2018 Dec;37(6):2360-5.
31. Picaud J-C. La nutrition entérale de l'enfant prématuré : évidences et controverses. In: *Bases Scientifiques en Néonatalogie* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 1 févr 2020]. p. 189-203. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737428000182>

32. Bouissou A, Rakza T, Storme L, Lafarghe A, Fily A, Diependaele J-F, et al. Le cathétérisme veineux ombilical et épicutanéocave chez le nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*. 2008 Sept;15(9):1447-53.
33. Collège Haute Autorité de Santé. Nutrition parentérale en néonatalogie, Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2018. HAS.
34. Cecchi-Tenerini R, Pierrat C, Vanneste A, Leblond C. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. 2015. Commandité par l'Inspection Générale Affaires Sociales IGAS.
35. Aggoune M, Aho-Glélé L, Amazian K, Astagneau P, Atif M, Baron R et al. Recommandations pour la prévention des infections liées aux cathéters veineux centraux utilisés pour la nutrition parentérale en néonatalogie. *HygieneS*. 2020 May 28:27-59.
36. Elsmén E, Pupp IH, Hellström-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Paediatrica*. 2004 Apr;93(4):529-33.
37. Dammann O, Allred EN, Kuban KCK, van Marter LJ, Stewart JE, Pagano M, et al. Hypocarbica during the first 24 postnatal hours and white matter echolucencies in newborns  $\leq 28$  weeks gestation. *Pediatr Res*. 2001 Mar;49(3):388-93.
38. Lorente-Pozo S, Parra-Llorca A, Torres B, Torres-Cuevas I, Nuñez-Ramiro A, Cernada M, et al. Influence of sex on gestational complications, fetal-to-neonatal transition, and postnatal adaptation. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;(6):63.
39. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 Through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):230.
40. Michel F, Nicaise C, Camus T, Di-Marco J-N, Thomachot L, Vialet R, et al. Prise en charge des nouveau-nés naissant dans un liquide méconial : évaluation prospective des pratiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010 Sep;29(9):605-9.
41. Pascal C. La gestion par processus à l'hôpital entre procédure et création de valeur. *Revue française de gestion*. 2003 Oct;29(146):191-204.
42. Broudic M, Bodet L-M, Dumont R, Joram N, Jacqmarcq O, Caillon J, et al. A 1-year survey of catheter-related infections in a pediatric university hospital: A prospective study. *Archives de Pédiatrie*. 2020 Feb;27(2):79-86.
43. Ventirini E, Montagnani C, Benni A, Becciani S, Biermann KP, De Massi S, et al. Central-line associated bloodstream infections in a tertiary care children's University hospital: a prospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2016 Dec;16(1),1-7
44. L'Héritau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser J-W, De Chillaz C, Astagneau P, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Archives de Pédiatrie*. 2012 Sep;19(9):984-9.

## 8. ANNEXES

### Annexe 1 : protocole nutrition en néonatalogie

## PROTOCOLE NUTRITION EN NEONATALOGIE

### PRINCIPES DE NUTRITION

La qualité de la prise en charge nutritionnelle conditionne le devenir du prématuré en modulant sa croissance et son développement à court et long terme. Ainsi il existe 2 grands principes : optimiser précocement la nutrition parentérale et introduire le plus tôt possible une nutrition entérale adéquate.

Le modèle de croissance du prématuré est classiquement le fœtus in utero de même âge gestationnel. Il existe une restriction de croissance chez ceux qui ont l'âge gestationnel ou le poids de naissance le plus faible. Environ 50% de ce déficit est expliquée par un déficit protéino-énergétique avec une importance particulière pour le déficit protéique initial. Cette restriction pourrait affecter le développement neurologique. Il faut aussi considérer, en plus du gain pondéral, la qualité de ce gain pondéral.

In utéro il est admis que le fœtus stocke environ 20 à 30 kcal/kg par jour, pour une prise pondérale moyenne de 15 g/kg par jour (avec une variation au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de 20 à 12 g/kg par jour). La croissance de type fœtal est caractérisée par un stockage modéré des graisses et une utilisation maximale des protéines. Par ailleurs la répartition des graisses chez un prématuré est périviscéral ce qui semble corrélé au syndrome métabolique.

Une nutrition adaptée permet un bon développement cérébral et neurosensoriel, ainsi qu'une diminution du temps de ventilation mécanique.

**Objectif nutritionnel: prise de poids > 18g/kg/j et croissance > 0.9cm/semaine**

### NUTRITION PARENTERALE

#### **Objectifs :**

Assurer rapidement et le plus physiologiquement possible une nutrition visant à limiter le catabolisme protéique des premiers jours de vie, puis à établir l'anabolisme et l'accrétion protéique afin d'établir une croissance post natale comparable à ce qui est observé in utéro.

#### **Indications :**

Nutrition parentérale exclusive :

- nouveau-né en détresse sévère dont l'alimentation entérale doit être différée
- pathologies digestives nécessitant une mise à jeun prolongée

Nutrition parentérale de complément :

- prématurés dont l'immatrité digestive ne permet pas une progression rapide de la ration entérale
- hypotrophes, à haut risque digestif et nutritionnel
- nouveau-né en détresse avant l'instauration d'une alimentation entérale complète

La nutrition parentérale de complément doit être la plus courte possible, afin d'éviter ses complications propres.

### Voies d'abord :

- Cathéter veineux ombilical en position sous hépatique : durée maximale de 3 jours, osmolarité maximale de 800mOsm/L
- Cathéter veineux ombilical en position centrale : durée maximale de 5 à 7 jours
- Cathéter central épicutanéocave : pour une durée d'alimentation longue / prématurés avec poids de naissance < 1700g. Maximum 21 jours.

### Complications :

- Infectieuses : aseptie stricte, limiter la durée d'utilisation
- Métaboliques : hyperglycémies, désordres hydro-électrolytiques à adapter en fonction du ionogramme sanguin, cholestase
- Mécaniques : malposition du cathéter par déplacement secondaire, thrombose

### Surveillance :

- Clinique
- Poids quotidien
- Bilans entrée/ sortie pour les plus immatures en période de tubulopathie
- Ionogrammes sanguin quotidiens en phase de croissance,
- Ionogramme urinaire
- Glycémies pluriquotidiennes en phase d'augmentation des apports de glucose
- Bilan lipidique si nutrition parentérale prolongée

Il serait préférable de réaliser une photoprotection de la poche et de la ligne de perfusion en cas de mélange de nutrition parentérale contenant des lipides et/ou vitamines chez un enfant bénéficiant d'une photothérapie.

### Apports cibles :

- Eau :

	Naissance	Augmentation	Apports cibles
Prématuré <1500g	80-90mL/kg/j	10 à 20mL/kg/j	160-180mL/kg/j (eutrophe-RCIU)
Prématuré >1500g	60-80mL/kg/j		
Nouveau-né à terme	60-70mL/kg/j		

*Risques apports hydriques excessifs : persistance du canal artériel, dysplasie broncho-pulmonaire, entérocolite ulcéronécrosante, défaillance multiviscérale => apports cibles à diminuer de 10 à 20mL/kg/j*

*Augmentation des apports si : photothérapie, tubulopathie du prématuré*

- Glucides

Dès J0

	Naissance	Augmentation	Apports cibles
Prématuré	7-8.5g/kg/j	1-2g/kg/j	14-17g/kg/j
Nouveau-né à terme	6-8g/kg/j	1-2g/kg/j	16-18g/kg/j

Objectifs glycémiques 0.50-1.2g/L

Si hyperglycémie : baisser le débit de perfusion de 10%

*Risques si apports insuffisants : augmentation du catabolisme protidique*

*Risques si apports excessifs : lipogénèse et excès de masse grasse, hyperglycémie, hypercapnie par augmentation de la production de CO2*

- Acides aminés

Dès J0, en raison des pertes protéiques durant les premiers jours de vie.

	Naissance	Augmentation	Apports cibles
Prématurés 24 à 29+6SA	1.5-3g/kg/j	0.5-1g/kg/j	4g/kg/j
Prématurés 30 à 37SA	1.5-3g/kg/j	0.5-1g/kg/j	2.5-3.5g/kg/j
Nouveau-né à terme	1-1.5g/kg/j	0.5-1g/kg/j	1.5-2g/kg/j

*Contre-indication : suspicion de maladie métabolique chez le nouveau-né à terme présentant des signes neurologiques*

*Surveillance : urée après 15j de vie (seuil >0.11g/L) et taille*

- Lipides

Dès J0 si possible, <72h de vie (obligatoire)

Objectif : prévenir l'apparition d'une carence en acides gras essentiels.

Parentérale longue => SMOF lipides

Parentérale courte => Medialipides

	Début	Augmentation	Apports cibles
Prématuré	0.5-1g/kg/j	0.5-1g/kg/j	3g/kg/j*
Nouveau-né >34SA	0.5-1g/kg/j	0.5-1g/kg/j	2g/kg/j*

\*Cibles de l'apport parentéral uniquement.

*Surveillance : si parentérale > 3semaines, faire un bilan lipidique (cholestérol + triglycérides) et hépatique*

- Calories

	Besoins de base	Apports cibles
Prématuré	45-55kcal/kg/j	120kcal/kg/j
Nouveau-né à terme	60kcal/kg/j	100kcal/kg/j

*Dans certaines situations associées à un hypercatabolisme (infections, dysplasie broncho-pulmonaire, cholestase) les besoins énergétiques peuvent être augmentés de 30%.*

- Calcium

	J0	Apports cibles
Prématuré	1mmol/kg/j soit 40mg/kg/j	1.5 à 2mmol/kg/j soit 60 à 80mg/kg/j

*Surveillance : calcémie (2.2-2.8mmol/L)*

- Phosphore

	J0	Apports cibles
Prématuré	1mmol/kg/j soit 30mg/kg/j	1.5 à 2mmol/kg/j soit 45 à 60mg/kg/j

*Surveillance : phosphorémie (50-70mg/L)*

- Sodium

	J0	J1-J2	Apports cibles
Prématuré	Pas de NaCl	2 mmol/kg/j	4-7 mmol/kg/j

surveillance : poids, natrémie (135-145mmol/L), natriurèse (seuil 20mmol/L), bilans entrée-sortie  
 Apports limités : insuffisances cardiaques, insuffisances respiratoires sévères ou chroniques, défaillance multiviscérale.

NB : Pour le Chlore, pas d'apport à prescrire dans la parentérale, il est apporté passivement par les autres produits utilisés pour apporter les autres ions.

- Potassium

	J0	J1-J2	Apports cibles
Prématuré	Pas de KCl, attendre les premières urines	1-2 mmol/kg/j	2-4mmol/kg/j

Surveillance : kaliémie (4-5mmol/L)

Contre-indications : insuffisance rénale sévère, oligo-anurie

- Oligoéléments

Apports recommandés dès les premiers jours de vie.

2 types de soluté\* :

- d'oligoélément aguettant : 0.6 ml/kg
- de Juminin : 1 ml/kg

rajouter 0.4 ml/kg de zinc pour se conformer aux recommandations.

\* composition

des deux types de soluté et recommandations

Oligoélément	Solution injectable d'oligo-éléments Aguettant enfants et nourrissons® (pédiatrique)	Junimin® (Aguettant)	Recommandations IV nouveau-né prématuré ESPGHAN 2005 (12) et ASPEN 2015 (80)
Dose	0,6 ml/kg	1 ml/kg/j	
Chrome	1,2		0 à 0,2 µg/kg/j
Cobalt	9		pas de reco
Cuivre	18	20	20- 40 µg/kg/j
Fluor	30		pas de reco
Fer	30		200 µg/kg/j
Iode	3	1	1 µg/kg/j
Manganèse	6	0.5	1 µg/kg/j
Molybdène	3		0 à 1 µg/kg/j
Sélénium	3	2	2-5 µg/kg/j
Zinc	60	100	450-500 µg/kg/j de 27 à 30 SA 400 µg/kg/j pour les 30-32 SA 200-300 µg/kg/j pour les 35-40 SA

Maintenir ces besoins lorsque la nutrition parentérale couvre plus de 30 à 40% des apports totaux

Arrêt de la nutrition parentérale possible quand la nutrition entérale est bien tolérée à 100-120ml/kg/j.

## NUTRITION ENTERALE

La voie orale/entérale est à privilégier chaque fois que cela est possible afin de

- Améliorer la motilité intestinale et la sécrétion hormonale
- de développer la muqueuse intestinale
- diminuer la durée de photothérapie
- diminuer le risque de cholestase
- diminuer le risque d'ostéopénie
- limiter l'apparition de trouble de l'oralité
- limiter le risque infectieux

Limitations possibles :

- Pathologie aigue incompatible avec l'alimentation entérale
- Ileus
- Entérocolite ulcéro-nécrosante
- Reflux Gastro-oesophagien retentissant sur la fonction respiratoire

**L'allaitement maternel est à promouvoir (cf protocoles et charte IHAB)**

Différents types de lait :

- Lait maternel pasteurisé = lait de don de femmes anonymes au lactarium  
Enfants prématurés <1500g ou <32SA, même en absence d'allaitement maternel
- Lait maternel nominal = lait de la mère qui a été pasteurisé au lactarium  
Enfants prématurés <1500g et <32SA, dès que disponible (nécessite un premier envoi de 200ml du lait de la mère au lactarium)
- Lait maternel cru : à partir de 28 SA (Cf protocole dédié)
- Lait pour prématurés si allaitement artificiel
  - o 1500g-1800g => préGuigoz étape-1
  - o 1800g-3000g => préGuigoz étape-2Le préGuigoz est partiellement hydrolysé
- Lait premier âge pour les prématurés arrivant à plus de 3000g ou enfants à terme nés à plus de 2500g.
- Lait HA : si antécédents d'asthme/eczéma au premier degré pour prématurés arrivant à plus de 3000g ou enfants à terme nés à plus de 2500g
- Hydrolysats de PLV pour les suspicions d'APLV ou syndromes post entéritiques
- Solutions d'acides aminés pour formes très symptomatiques d'APLV ou résistant aux hydrolysats et dans les suites d'ECUN sévères si pas d'allaitement maternel.
- Lait épaissis : à l'amidon ou à la caroube en fonction des indications

Le passage d'un lait à l'autre est progressif lorsque l'on passe d'un lait peu osmolaire à un lait plus osmolaire (ex passage du LM au Préguigoz)

Les épaississants ne sont pas utilisés avant 35 SA.

Enrichissement :

Chez les prématurés de <33SA ou 34 SA et <2000g, l'enrichissement du lait de femme est recommandé.

### **La cible est l'enrichissement à 3% de Fortéma**

Le FORTEMA est introduit progressivement : augmentation de 1%/jour si bonne tolérance. Cet enrichissement est débuté dès qu'un apport de lait de 80 à 100ml/kg/j est toléré.

Puis si gain pondéral insuffisant, dosage de l'urée sérique

- Urée sérique <3 mmol/L (0.18g/l): enrichir en protides -> Nutriprem (0.2g/ alim)
- Urée sérique ≥ 3 mmol/L (0.18g/l): enrichir en énergie -> Liquigen (2ml/kg/j en 8x)

### Augmentation de la ration entérale :

Une nutrition trophique intestinale (« Minimal Enteral Feeding ») est indiquée chez les enfants les plus immatures (<28 SA). Elle est composée de colostrum en priorité ou de lait maternel à une dose de moins de 20ml/kg/jour pendant 3 à 5 jours. Elle n'est pas comptée dans les apports nutritionnels.

L'augmentation se fait à la vitesse de :

- 20-30mL/kg/j initialement,
- si bien toléré augmentation à 30 à 40mL/kg/j
- jusqu'à la cible de 160 à 180mL/kg/j ou 120 kCal/kg/j

L'augmentation plus lente chez l'enfant présentant un RCIU ou des signes de mauvaise tolérance digestive.

Objectif idéal: autonomie alimentaire (retrait du cathéter) vers J7-J10

### Vitamines per os :

La vitamine D sous forme d'UVESTEROL ADEC est débutée dès que la tolérance digestive permet l'augmentation alimentaire.

Lorsque les enfants approchent de l'autonomie à l'oralité (vers 35SA), l'apport en vitamine D est donné sous formes de gouttes de cholécalciférol (800-1200 UI/j, Cf protocole)

La vitamine K1 est donnée à J1 et J3 pour tous les enfants. (cf protocole)

Chez les enfants prématurés, une dose hebdomadaire est donnée jusqu'au terme, la voie per os est utilisée dès que possible.

### Fer :

L'introduction du fer et de l'acide Folique est débutée après introduction d'une fortification bien tolérée chez l'enfant, en préventif chez l'enfant <32SA ou 1500g et en curatif chez les autres (cf protocole Fer).

En préventif le fer seul débuté à 6 semaines pour les autres enfants <37 SA ou <2500g.

La durée du traitement est de 6 mois.

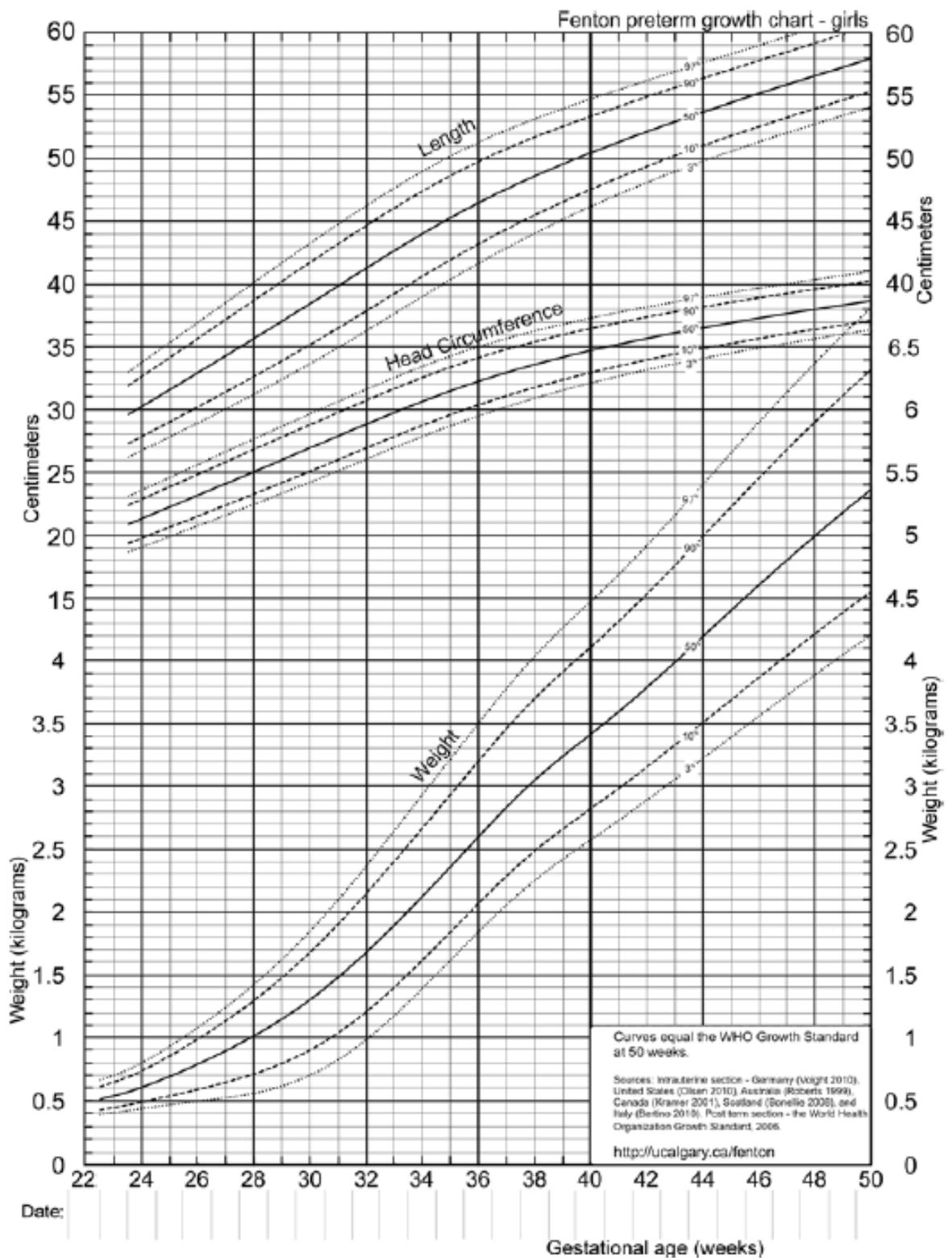
### Transition Parentérale/entérale :

En plus de la fortification du lait, un certain nombre de suppléments peuvent être ajoutés à la ration entérale au moment de l'arrêt du cathéter :

- Passage per os des lipides sous forme de LIQUIGEN (1 à 2 ml/kg/j) possible dès 80 ml/Kg d'apport entéral total jusqu'aux apports entéraux cibles (arrêt des lipides parentéraux)
- possible supplémentation en NaCl per os (3 à 4meq/kg/j) à l'arrêt de la parentérale jusqu'à pleine dose de lait normalement fortifié (enfants sans restriction sodée)
- Phosphore per os si la phosphorémie reste basse. (Phocytan voire Phosphoneuros)

*NB : Le Phocytan peut être apporté per os mais tenir compte de l'apport sodé*

## Annexe 2a : Courbe de croissance sexe féminin (BMC Pediatrics)



Revised growth chart for girls.

**Annexe 2b : Courbe de croissance sexe masculin (BMC Pediatrics)**

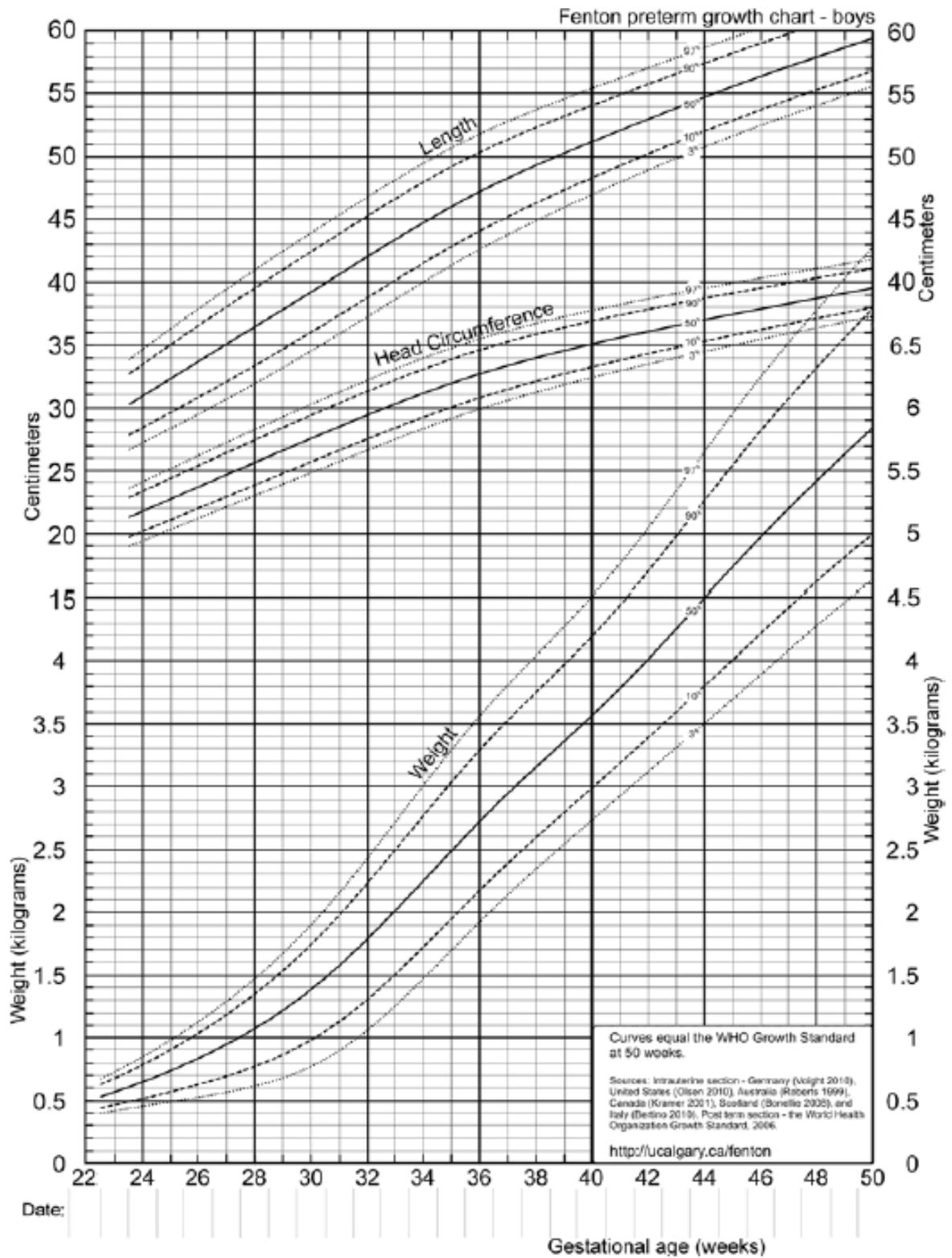


Figure 9 Revised growth chart for boys.

## Annexe 3 : Récépissé déclaration de conformité



### RÉCÉPISSÉ

### DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

**Délégué à la protection des données (DPO)** Jean-Luc TESSIER

**Responsable administrative** Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: [dpo@univ-lille.fr](mailto:dpo@univ-lille.fr)

#### Responsable du traitement

<b>Nom :</b> Université de Lille	<b>SIREN:</b> 13 00 23583 00011
<b>Adresse :</b> 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	<b>Code NAF:</b> 8542Z <b>Tél. :</b> +33 (0) 3 62 26 90 00

#### Traitement déclaré

<b>Intitulé :</b> Impact de l'implémentation d'un protocole de nutrition élaboré à partir des recommandations 2017 sur les problématiques liées aux nutriments parentéraux en service de réanimation néonatale
<b>Référence Registre DPO :</b> 2019-165
<b>Responsable scientifique/ Chargé de la mise en œuvre:</b> M. les docteurs GHESQUIERE et REAL / Mme Lucille DANOS

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 4 février 2020

Délégué à la Protection des Données

 **Bureau DPO**  
42 rue Paul Duez - 59000 LILLE  
Téléphone: 03 62 26 91 28  
[dpo@univ-lille.fr](mailto:dpo@univ-lille.fr)

## Annexe 4 : Engagement écrit Dr Ghesquière

Arras, le 02/12/2019

Je soussigné certifie que le travail de mademoiselle DANOS Lucille en collaboration avec le service de néonatalogie du CH d'Arras représente un intérêt pour les pratiques cliniques du service.

Il est réalisé à la demande du service et sous mon contrôle clinique.

Dr. GHESQUIERE J.

Praticien Hospitalier, Chef de service  
Service de médecine et réanimation néonatale  
Centre Hospitalier d'Arras  
CENTRE HOSPITALIER  
Boulevard Besnier  
62000 ARRAS





VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

**TITRE**

IMPACT DE LA MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE NUTRITION PARENTERALE AU SEIN D'UN SERVICE DE REANIMATION NEONATALE

---

**Résumé**

La médecine Néonatale est une discipline en perpétuelle évolution. Des avancées importantes ont été réalisées et ont placé la nutrition au cœur de la stratégie de prise en charge des prématurés. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'impact de l'implémentation d'un protocole de nutrition parentérale sur les délais d'atteinte des apports cibles nutritionnels et de vérifier l'amélioration de la sécurité ainsi que l'absence d'impact économique.

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, de type avant/après la mise en place d'un protocole.

61 patients ont été inclus, 30 dans le groupe « témoin » (avant l'implémentation du protocole) et 31 dans le groupe « interventionnel » (après la mise en place du protocole). Cette étude a permis de mettre en évidence que les cibles nutritionnelles étaient souvent atteintes rapidement avant la mise en place du protocole. Après son application, nous n'avons observé aucune amélioration des délais d'atteinte des apports cibles nutritionnels. Le profil plus grave et plus immature des patients du groupe « interventionnel » ainsi que le suivi partiel du protocole peuvent expliquer ces mauvais résultats.

L'incidence de survenue des infections sur cathéter central n'a pas été impactée par la mise en place du protocole. Ce taux s'est stabilisé à un niveau très satisfaisant. De même, le coût n'a pas connu de variation sensible.

La mise en place de ce protocole répond donc à la recherche d'un idéal en matière de nutrition en pratique clinique. Les médecins se doivent de prescrire une nutrition parentérale qui, à la fois, couvre les besoins nutritionnels du prématuré, présente une sécurité bactérienne importante et d'un coût peu élevé.

---

**TITLE**

THE ESTABLISHED IMPACT OF A PARENTERAL NUTRITION PROTOCOL WITHIN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

---

**Summary**

Neonatal medicine is in constant evolution. Important progress has been made and nutrition has been considered as the core of the treatment strategy for premature babies. This study will show the established impact of a parenteral nutrition protocol on the period of time necessary to meet the nutritional targets and verify if safety as well as a neutral economic impact. It is a monocentric, observation-based, following a before/after protocol establishment model.

61 patients were under study, 30 of them being part of a control group (before the establishment of the protocol) and 31 in an experimental group (after the establishment of the protocol). This study showed that nutritional target was reached quickly most of the times before the establishment of the protocol. After its introduction, no improvements in term of reaching the nutritional target had been observed. Results can be explained by the profiles of the patients from the experimental group, very immature and in critical condition, but also by the partial establishment of the protocol.

Incidence of infections on the central line has not been impacted by the introduction of the protocol and it level was very satisfactory. The cost did not change as well.

The established protocol fulfills an ideal when it comes to nutrition in clinical practice. Doctors must prescribe a parental nutrition that should satisfy the nutritional needs of a premature baby, with a reliable bacterial safety and an inexpensive cost.

---

**Mots-clés**

Néonatalogie, Nutrition parentérale, prématuré, protocoles cliniques, étude comparative

---