

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

*Guillaume CHESNE*  
*Né le 27/01/1987 à CHALLANS (85)*

Présentée et soutenue publiquement le 18/04/2016

**Amélioration de la croissance postnatale chez le grand prématuré après mise en place  
d'un protocole nutritionnel**

**Jury**

Président : **Monsieur le Pr Elie SALIBA** service de réanimation pédiatrique et néonatal

Membres : **Monsieur le Pr Régis Hankard** service d'exploration métabolique et nutritionnelle  
**Monsieur le Pr François LABARTHE** service de médecine pédiatrique  
**Monsieur le Dr Emmanuel LOPEZ** service de réanimation pédiatrique et néonatal

**Introduction :** La croissance postnatale chez le grand prématuré est un facteur déterminant dans l'évolution à court et long terme du prématuré. Dans ce sens des recommandations européennes émises en 2005 prônent une nutrition optimisée. Cependant la connaissance des recommandations est hétérogène avec de grandes variabilités de prescription.

**Objectif :** Le but de notre étude était de rechercher une amélioration de la croissance après mise en place dans notre service d'un protocole de nutrition calquée sur les recommandations européennes.

**Méthode :** Nous avons mené rétrospectivement une étude de cohorte observationnelle, comparant un groupe pris en charge avant la mise en place du protocole (groupe AVANT) de 2008 à mi-2011 avec un 2<sup>ème</sup> groupe pris en charge après, de mi-2011 à 2014 (groupe APRES). Etaient inclus tous les prématurés <29SA pris en charge au CHRU de Tours, étaient exclus de l'étude les prématurés non pris en charge à Tours de J0 à J10, ceux ne bénéficiant plus de nutrition sur cathéter central à J10 et ceux présentant une anomalie génétique ou malformation congénitale grave. Le critère de jugement était la différence de Z score du poids par rapport à celui de la naissance, à J10 et à la sortie.

**Résultats :** 245 patients ont été inclus, 119 dans le groupe AVANT, 126 dans le groupe APRES. Les groupes étaient comparables pour les paramètres périnataux et pour les complications postnatales, en dehors d'un recours à l'insulinothérapie plus grand dans le groupe AVANT. Les apports protidiques moyens de J0 à J10 étaient significativement plus importants (3.50 +/- 0.07 versus 3.05 +/- 0.08) avec une différence significative en multivarié, de même pour les apports énergétiques moyens (73.68 +/- 0.13 vs 64.17). La croissance était significativement meilleure à J10 en univarié (-0,68 +/- 0.07 versus -0,40 +/- 0.08 ; p=0.00878). A la sortie la croissance pondérale était plus importante dans le groupe APRES (-1.56 +/- 0.12 versus -0.9 +/- 0.12) avec une différence significative confirmée en multivarié.

**Conclusion** : La mise en place d'un protocole nutritionnel a permis d'apporter des apports protéino-énergétiques plus importants les 10 premiers jours de vie. Par ce fait la croissance pondérale précoce et à la sortie a été significativement meilleure.

**Mots clés:** Prématurité; nutrition parentérale; croissance; retard de croissance extra-utérin

# **Improvement of the postnatal growth of the premature infants after the implementation of a nutritional protocol**

## **Abstract:**

**Context:** The postnatal growth in very premature babies, is a determining factor in the short and long term evolution of the premature babies. In this sense, European recommendations emitted in 2005, advocate an aggressive nutrition. However, the knowledge of recommendations is heterogeneous, with big variabilities of prescriptions.

**Objective:** The purpose of our study was to look for an improvement of the growth after the establishment, in our department, of a protocol of nutrition based on European recommendations.

**Patients and methods:** We retrospectively led a study of an observational group, comparing a first group taken before the establishment of the European protocol ( « AVANT » group), from 2008 to the middle of 2011. The second group was taken after (« APRES » group), from the middle of 2011 to 2014. Were included all premature babies under 29 weeks, supported by the CHRU of Tours. Were excluded of the study all the premature babies who were supported by an other general hospital from J0 to J10 and those who were presenting genetic abnormalities or serious congenital deformations. The judgement criterion was the difference of Z score of the weight compared with birth datas, to J10 and then to the exit of the patient.

**Results:** 245 patients were included, 119 in the « AVANT » group and 126 in the « APRES » group. Those groups were comparables on the perinatal parameters and the postnatal complications, apart from a bigger aid in insulin shock therapy in the « AVANT » group. The medium protein intakes from J0 to J10 were significantly more important ( $3.50 \pm 0.07$  versus  $.05 \pm 0.08$ ) with a considerable difference in univariate and multivariate analysis. It is the same with the medium energy intakes ( $73.68 \pm 0.13$  versus  $64.17$ ). The growth was

significantly better at J10 in univariate analysis (-0.68 +/- 0.07 versus -0.40 +/- 0.08 ; p= 0.00878). At the exit, the weight growth was more important in the « APRES » group (-1.56 +/- 0.12 versus -0.9 +/- 0.12) with a considerable difference who was confirmed in the multivariate analysis.

**Conclusion:** The establishment of a nutritional protocol allowed to bring more important protéin-energy intakes in the first ten days of live. Therefore, the early weight growth, as at the exit of the patients, was significantly better.

**Keywords:** Premature infant; Parenteral nutrition; Growth; Postnatal Growth retardation

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**  
Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**  
Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET

Professeur Catherine BARTHELEMY

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Philippe BOUGNOUX

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Etienne LEMARIE  
 Professeur Chantal MAURAGE  
 Professeur Léandre POURCELOT  
 Professeur Michel ROBERT  
 Professeur Jean-Claude ROLLAND

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU  
 – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.  
 CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A.  
 GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J.  
 LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND –  
 C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P.  
 RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J.  
 THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe .....	Immunologie
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan.....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique

	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ;
	médecine d'urgence	
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine
	d'urgence	
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon .....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François .....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
	RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale

	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
	VELUT Stéphane .....	Anatomie
	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

---

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

---

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain .....	Médecine Générale
	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Mme	ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David .....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe .....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille .....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent.....	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
	TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

---

## MAITRES DE CONFERENCES

---

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
	ESNARD Annick .....	Biologie cellulaire

M. LEMOINE Maël .....Philosophie  
 Mme MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage - orthophonie  
 M. PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire  
 Mme RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M. IVANES Fabrice .....Cardiologie

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

M. BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 930  
 Mmes BRUNEAU Nicole.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
 CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 930  
 MM. CHARBONNEAU Michel .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
 COURTY Yves .....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 GAUDRAY Patrick.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282  
 GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
 Mmes GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
 GRANDIN Nathalie.....Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
 HEUZE-VOURCH Nathalie .....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 1100  
 MM. KORKMAZ Brice .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric .....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930  
 LE PAPE Alain .....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 Mme MARTINEAU Joëlle.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
 MM. MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
 MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966  
 RAOUL William .....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
 Mme RIO Pascale .....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 1069  
 M. SI TAHAR Mustapha .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 1100

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme DELORE Claire .....Orthophoniste  
 MM. GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier  
 MONDON Karl.....Praticien Hospitalier  
 Mme PERRIER Danièle .....Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier  
 M. MAJZOUB Samuel

# **SERMENT D'HIPPOCRATE**



En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la  
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## Remerciements

*Aux membres du jury*

Monsieur le Professeur Elie SALIBA

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de me proposer et d'encadrer ce travail. Merci pour votre patience, vous avez su rester disponible malgré votre emploi du temps chargé. J'ai beaucoup appris auprès de vous lors de mes stages en réanimation et en néonatalogie. Vous avez su me faire aimer cette belle discipline qu'est la néonatalogie.

Monsieur le Professeur Régis HANKARD

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de pouvoir ainsi apporter un regard critique en tant qu'expert en nutrition pédiatrique. J'ai été touché par votre implication dans l'enseignement des internes de pédiatrie au CHRU de Tours.

Monsieur le Professeur François LABARTHE

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour ton encadrement lors des gardes en réanimation et lorsque je suis passé en médecine Pédiatrique. Tu as su rester proches des internes et disponible pour mes nombreuses questions, les maladies métaboliques ne me semblent aujourd'hui plus étrangères.

Monsieur le Docteur Emmanuel LOPEZ

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je n'ai malheureusement pas eu le plaisir de passer en stage depuis que tu y travaille mais j'ai pu profiter de ton enseignement lorsque je suis revenu sur mes gardes. Merci pour ta bonne humeur infaillible.

*A ceux qui ont participé à ce travail :*

Au Docteur Antoine BOUISSOU, merci de m'avoir aidé au démarrage de l'étude, en me conseillant et en me communiquant le recueil de donnée du service que tu as tenu avec d'autres. Merci de m'avoir accueilli et formé lors de mon passage en réanimation néonatale

A Romain COSTES pour la réalisation des statistiques

A toute l'équipe de cardiologie pédiatrique qui a su me libérer du temps pour réaliser mon recueil de données.

A Michelle et Nadine les secrétaires de réanimations qui m'ont patiemment fais remonter des dossiers pour mon recueil de données.

A Pauline MACHET pour son aide pour la mise en forme de mon manuscrit.

*A ceux qui ont contribués à ma formation :*

A toute l'équipe de réanimation néonatale (Dr Antoine Bouissou, Dr Karine NORBERT, Dr Amélie MAILLARD (merci de m'avoir appris à calculer la croissance journalière moyenne)) et pédiatrique ( Dr Julie CHANTREUIL, Dr Nadine FAKHRI, Dr Thierry PEREZ et Dr Nicolas ROULLET) pour leur accueil et leur enseignement lors de mon stage en réanimation et lors de mes gardes.

Aux équipes de pédiatrie de Clocheville, d'UPM et de Néonatalogie ainsi qu'à l'équipe de génétique.

A toute l'équipe de cardiopédiatrie pour ce semestre enrichissant.

*A ma famille*

A ma femme Nathalie qui me soutient et m'accompagne depuis quasiment le début de mes études.

A mes deux garçons Raphaël et Hugo à qui j'ai du manquer ces derniers mois.

A mon grand frère Jérôme et mon neveu et filleul Arthur, mes petits frère et sœur Clément et Adeline. A mon père, sa femme Joyce et ses enfants Alexandre et Delphine. A mes grands parents, mes oncles et tantes: Jean-Michel, Martine, Claude Marie, Jean René et Tony. A mes cousins et cousines: Marion, Félix, Lola, Colyne et Amy.

*A mes amis*

Merci à Fanny et Daniel pour tous les repas chez eux.

A mes amies du lycée: Sophie (mon vieux binôme de TPE), Charlotte, Anaïs, Lucy, Justine, Solenne et Sarah.

A nos amis de Nantes Cathy et Julien.

## **Table des matières**

<b>1. Introduction</b>	<b>p 15</b>
<b>2. Matériel et Méthodes</b>	<b>p 16</b>
<b>3. Résultats</b>	<b>p 20</b>
<b>4. Discussion</b>	<b>p 24</b>
<b>5. Références</b>	<b>p 27</b>
<b>6. Iconographie</b>	<b>p 30</b>
<b>7. Annexe</b>	<b>p 40</b>

## **1) Introduction :**

La croissance postnatale du prématuré constitue un enjeu majeur en néonatalogie. On sait actuellement qu'un Retard de Croissance extra-Utérin (RCEU), a pour conséquence de prolonger la durée d'hospitalisation [1] et d'influencer le retard de croissance pendant l'enfance [2]. Les scores de neurodéveloppement sont liés à la croissance du PC [3,4], mais sont aussi altérés en cas de RCEU [5,6]. Le RCEU varie selon le centre entre 40 et 90% [7], il est pour 50% expliqué par un déficit protéino-énergétique [8].

L'objectif de croissance postnatale suit le modèle de croissance du fœtus in utero au même âge gestationnel [9,10]. Pour assurer la même croissance il a besoin d'apports nutritionnels beaucoup plus élevés par rapport à un fœtus in utero au même âge gestationnel. Ceci est dû à la digestion, aux dépenses énergétiques et aux pertes insensibles [11]. Compte tenu de l'immaturation du système digestif, la nutrition chez le grand prématuré repose majoritairement sur la nutrition parentérale dans les premiers jours de vie.

Les recommandations européennes actuelles sont celles de l'European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition (ESPGHAN) et de l'European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) publiées en 2005 [12]. Ces recommandations prônent actuellement une nutrition agressive chez les grands prématurés. C'est-à-dire une nutrition riche et précoce en apports protéiques et énergétiques. Les recommandations se basent sur plusieurs études ayant démontrées qu'une nutrition agressive améliorerait la croissance pondérale et staturale postnatale [13,14], ainsi que celle du PC [3, 4,14 ], permettait une baisse du recours à l'insuline avec des apports protéiques précoces [15], baissait le risque d'infection secondaire et de BDP [16]. Plus particulièrement pour les apports lipidiques précoces, les données de la littérature révèlent qu'elles améliorent

l'obtention d'une balance azotée positive sans majoration de la morbi-mortalité [17].

L'étude de Di Trolli [18] a également établi un lien entre apports lipidiques des 14 premiers jours et scores neurodéveloppementaux.

Cependant malgré des recommandations, les variations de prescriptions inter- et intra-centres restent significatives [19,20] avec une connaissance des recommandations des prescripteurs non homogène [20,21].

Pour respecter au mieux ces recommandations, limiter la variation de prescription au sein d'un même centre et améliorer la qualité de soin, une des solutions est la rédaction d'un protocole de nutrition. [22,23]. Plusieurs études ont démontrées que la rédaction d'un protocole avait permis d'améliorer la croissance pondérale [22,24,25].

Au CHRU de Tours, un protocole basé sur les recommandations européennes a été adopté en 2011. En 2016, le protocole reste inchangé sans que l'on ne sache s'il a permis d'améliorer la croissance postnatale ni s'il a entraîné des répercussions sur le développement à court terme des grands prématurés hospitalisés au CHRU de Tours.

Le but principal de cette étude est de déterminer si l'application d'une nutrition optimisée a permis d'améliorer significativement la croissance postnatale des prématurés. Pour les objectifs secondaires nous avons étudié la croissance staturale ainsi que du PC, nous avons évalué la tolérance biologique rénale et hépatique. Nous avons enfin recherché une différence quant au développement d'une intolérance aux hydrates de carbone et la survenue de Bronchodysplasie et d'infection secondaire.

## **2/ Matériel et Méthodes**

### *2.1/ Design de l'étude*

Pour répondre à ces questions nous avons mené une étude observationnelle rétrospective comparant un groupe de grands prématurés pris en charge avant application du protocole versus après.

### *2.2/ Population étudiée*

Nous avons inclus de manière rétrospective tous les prématurés de moins de 29 SA hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du CHRU de Tours, de 2008 à 2014 inclus. Ont été exclus tous les patients porteurs de malformation sévère, ceux ne bénéficiant pas d'une nutrition parentérale sur cathéter central à J10, ceux n'ayant pas été pris en charge au CHRU de Tours de J0 à J10 et ceux pour lesquels une prise en charge palliative est décidée en prénatal suite à une évolution rapidement défavorable.

Les patients étaient alors séparés en deux groupes, ceux ayant été pris en charge avant application du protocole nutritionnel basé sur les recommandations européennes (environ juin 2011) constituant le « groupe AVANT », et ceux pris en charge après application du protocole de service constituant le « groupe APRES ».

### *2.3/ Protocoles locaux de Nutrition*

Tous les enfants de 2008 à 2014 ont bénéficiés d'une nutrition parentérale individualisée. La prescription parentérale se faisait de façon quotidienne par le praticien hospitalier en déterminant chaque jour les apports en volume, en macronutriments (protides, glucides, lipides) et électrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, phosphore). La demande était faxée à la pharmacie hospitalière, puis contrôlée par le pharmacien hospitalier, puis préparée le jour même sous hotte à flux laminaire horizontal. Cette nutrition parentérale était plus ou moins complétée par une nutrition entérale basée sur du lait de femme pasteurisé issu du lactarium, secondairement enrichit en lipide (liquigen®) et protéine (fortipré® ou eoprotine®). Nous

avons retenu pour la composition du lait de femme pour 100 ml de lait : 6.3gr de glucides, 1.5gr de protides et 3.6 de lipides et pour 100 ml de lait + 2% de liquigen : 4.6gr de lipides.

#### *2.4/ Groupes AVANT*

Avant juin 2011, les praticiens avaient à leur disposition un livret de recommandations édité par les pharmaciens et pédiatres hospitaliers, cependant aucun protocole nutritionnel de service n'était rédigé.

#### *2.5/ Groupe APRES*

A partir de juin 2011 les apports étaient déterminés en fonction du protocole de service (cf. Annexe) et selon l'évolution de l'enfant. Pour le premier jour de vie des poches de parentérale standardisée ont été élaborées de façon standardisée, en avance, et contenaient pour un volume d'apport de 80 ml/kg/jour : 7gr/kg/jour de glucides et 2gr/kg/jour de protides.

#### *2.6/ Recueil de données*

Toutes les données ont été recueillies sur un fichier Excel pré-établie, par un seul examinateur.

Pour chaque prématuré ont été recueilli les mensurations à la naissance, le poids à J10 ainsi que les mensurations à la sortie. Ces mensurations étaient ensuite converties en fonction de l'âge corrigé en Z score, grâce au logiciel « clinical-exact-age-calculator-fenton-2013-growth-chart-v7.xlsx » basé sur les courbes de croissance publiées par Fenton et al.[26]. Etaient ensuite calculées des  $\Delta Z$ score pour les mensurations de J10 et de la sortie ( $Z$ score -  $Z$  score de naissance). Nous avons retenu comme critères de jugement principaux le  $\Delta Z$ score du poids à J10 et le  $\Delta Z$ score du poids à la sortie.

Pour comparer nos deux groupes à la naissance on a récupéré les informations concernant les complications prénatales (diabète, pré-éclampsie et chorioamniotite), la présence d'une maturation pulmonaire fœtale, la présence de grossesse multiple, la voie d'accouchement, la notion de naissance hors niveau III, l'âge gestationnel et le sexe. Nous avons pour chaque enfant calculé le score de Crib 2 [27].

Pour comparer l'évolution postnatale nous avons récupéré les données concernant la présence d'une instillation de Curosurf à la naissance, Infection materno-fœtale (IMF), infection secondaire documentée, la présence d'une Bronchodysplasie (BDP) définie par une O2 dépendance à 28 jours et de BDP sévère définie par la présence d'une O2 dépendance à 36SA, la durée de cathéter central (en jours), de ventilation mécanique (en jour) et non invasive (en jours), la présence d'une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de grade >1, la notion de transfusion, d'entérocolite Ulcéro-Nécrosante (ECUN) nécessitant une prise en charge au bloc opératoire, le recours à l'insulinothérapie, et le nombre de cure d'ibuprofène pour fermeture de canal artériel.

Pour la tolérance biologique nous avons récupéré les données d'urée et créatinine à J7 de vie, et les données d'urée, créatinine, ASAT, ALAT, Bilirubine totale, gGT et sels biliaries à J21 de vie.

Pour comparer les apports reçus nous avons récupéré de façon quotidienne de J0 à J10 les apports nutritionnels entéraux et parentéraux avec à chaque fois recueil du volume, glucides, lipides et protéines. Nous avons calculé les apports énergétiques grâce à la formule  $\text{Kcal/kg/24h} = (4 * \text{apports glucidiques en gr/kg/24h}) + (9 * \text{apports lipidiques en gr/kg/24h})$ . Nous avons ensuite calculé les apports moyens totaux en volume, protides et en calories.

## **Statistiques**

Les deux groupes ont été comparés sur chacune des caractéristiques. Pour les variables qualitatives nous avons utilisé le test de chi<sup>2</sup> ou de Fisher. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé le t-test de Student. Pour l'ensemble des tests le risque alpha a été fixé à 0.05. Une analyse multivariée a été réalisée par méthode de régression linéaire pas à pas, par le logiciel = SAS 9.0.

### **3/ Résultats :**

#### *3.1 Population incluse (figure 1)*

282 patients ont été inclus grâce à la feuille de recueil de donnée du service de réanimation néonatale du CHRU de Tours.

Exclusion de 13 patients non pris en charge au CHRU de Tours de J0 à J10 ; 21 décédés avant J10, 2 ne disposant pas d'un cathéter central à J10 et un enfant porteur d'une trisomie 21.

Au total 245 prématurés ont été inclus, 119 dans le groupe AVANT et 126 dans le groupe APRES.

#### *3.2/ Paramètres périnataux*

Pour les données prénatales (Tableau 1) il n'existe pas de différence significative pour le taux de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de chorioamniotite, le taux de patients issus de grossesses gémellaires, le taux de maturation pulmonaire fœtale et de césarienne.

A la naissance il n'y avait pas de différence significative pour le taux de naissance hors niveau III, le score de CRIB 2 et le taux d'instillation de surfactant exogène dans le cadre de la prise en charge de la Maladie des Membranes Hyalines (MMH).

Concernant les données morphologiques à la naissance on n'a pas démontré de différence significative concernant le Poids de naissance convertit en Z score pour le poids.

### *3.3/ Evolution postnatale (Tableau 2)*

Sur le plan respiratoire on ne montre pas de différence significative concernant la durée de ventilation qu'elle soit invasive ou non. On ne montre pas non plus de différence significative quant au développement d'une Bronchodysplasie simple et sévère.

Sur le plan infectieux on ne retrouve pas de différence significative d'infection maternelle ou d'une infection secondaire

On ne retrouve pas de différence concernant le nombre de cures d'ibuprofène pour fermeture de canal artériel. On ne retrouve pas non plus de différence significative concernant le taux de transfusion, taux d'ECUN et taux d'HIV de grade II ou plus. La durée de cathéter central s'est également révélée sans différence statistique entre les 2 groupes.

On retrouve cependant une différence significative concernant le recours à l'insulinothérapie avec une insulinoresistance chez 37% des patients du groupe AVANT versus 23.8% des patients du groupe après ( $p= 0.025$ ).

### *3.4/ Paramètres nutritionnels*

Concernant le volume total (cf. figure 2) : Le volume quotidien moyen de J0 à J10 est significativement plus important dans le groupe AVANT ( $137.9 \pm 3.68$  versus  $133,70 \pm 1.86$  ;  $p= 0.0462$ ). Quand on compare les apports jour par jour on ne note pas de différence de J0 à J9, puis à J10 les apports sont plus importants dans le groupe APRES ( $146,65 \pm 5,45$  versus  $153,47 \pm 2,92$  ;  $p=0.03$ ).

Pour les apports protidiens (cf. figure 3) : l'apport quotidien moyen de J0 à J10 est plus important dans le groupe APRES ( $3.50 \pm 0.07$  versus  $3.05 \pm 0.08$  ;  $p=8.4747E-6$ ).

Quand on compare les apports quotidiennement, on retrouve des apports significativement plus importants dans le groupe APRES de J0 à J5, la différence est maximale à J1 ( $1,90 \pm$

0,15 versus 2,47 +/- 0,06 ;  $p=8.123^E-10$ ). Elle décroît jusqu' à J5 (3,523 +/- 0,11 versus 3.71 +/- 0.09 ;  $p=0.03$ ). La différence devient non significative à J6 ( $p=0.067$ ), puis on retrouve une différence significative avec des apports plus importants dans le groupe APRES de J7 à J10.

Pour les apports énergétique (figure4) : l'apport quotidien moyen était significativement plus important dans le groupe APRES (73.68 +/- 0.13 vs 64.17 +/- 1.73  $p= 0.000470$ ). Quand on compare les apports de façon quotidienne, on observe des apports significativement plus importants dans le groupe après de J0 à J10. La différence est maximale à J2 (37,14 +/- 2,61 versus 58,4203 +/- 1,26 ;  $p=2.96E-31$ ) avant de décroître.

Pour les apports glucidiques (figure 5), on note des apports plus importants dans le groupe APRES de manière significative de J0 à J3 avec une différence maximale à J2 (8,54 +/- 0,39 versus 10,10 +/- 0,23;  $p=1.718E-10$ ). On ne retrouve pas de différence significative de J3 à J7. De J8 à J10 on retrouve à nouveau des apports glucidiques significativement plus importants dans le groupe APRES avec une différence de moyenne maximale à J9 (14.26 +/- 0.30 versus 15.02 +/- 0.23 ;  $p=9.35E-5$ ).

Concernant les apports lipidiques (figure 6), aucun enfant n'a reçu de lipides à J0 dans les 2 groupes. Les apports lipidiques sont significativement plus importants dans le groupe APRES de J1 à J10 avec une différence maximale à J2 (0.68 +/- 0.17 versus 2.0 +/- 0.09 ;  $p= 1.356E-9$ ).

Concernant les apports de nutrition entérale (figure 7), on note des apports significativement plus importants dans le groupe APRES à J1 (2.77 +/- 1.68 versus 4.87 +/- 0.93 ;  $p=0.0199$ ) ainsi qu'à J2 (5.36 +/- 1.25 versus 8.02 +/- 1.0 ;  $p=0.06$ ). Par la suite aucune différence significative n'est retrouvée.

### *3.6/ Paramètres biologiques (tableau 3)*

Concernant les paramètres biologiques on ne retrouve pas de différence significative à J7 et J21 pour les valeurs de créatinine. On retrouve par contre des valeurs de créatinine significativement moins élevées dans le groupe APRES à J7 et J21.

A J21 on ne retrouve pas de différence significative concernant les différents paramètres du bilan hépatique (ASAT, ALAT, gGT, sels biliaires et bilirubine totale).

### *3.5/ Paramètres de croissance (analyse univariée)(figure 8)*

A J10 on retrouve une croissance pondérale significativement plus importante dans le groupe APRES (-0,68 +/- 0.07 versus -0,40 +/- 0.08 ; p=0.00878) soit une différence des moyennes de -0,278 [-0,382; -0,174] (cf. figure 9).

A la sortie on retrouve une croissance pondérale significativement meilleure dans le groupe APRES (-1.56 +/- 0.12 versus -0.9 +/- 0.12 ; p=1,664E-12) soit une différence de moyenne à -0,658 [-0,831; -0,485] (cf. figure 10).

On retrouve également une croissance staturale significativement meilleure dans le groupe après (-1.41 +/- 0.15 versus -1.91 +/- 0.15 ; p= 5.1859E-11) soit une différence de -0,499 [-0,718; -0,282]

La croissance du PC est également meilleure dans le groupe APRES (-0.59 +/- 0.19 versus -1.09 +/- 0.2 ; p=0,00037) soit une différence à -0,50 [-0,77; -0,23].

### *3.7/ Analyse multivariée (cf. Tableau 4)*

Afin de valider les résultats de l'analyse univariée et d'écarter toute corrélation non recherchée entre les différentes variables explicatives, une analyse multivariée est réalisée. Elle consiste en une régression logistique incluant initialement toutes les variables pour

lesquelles  $p < 0.2$ . Cette régression est relancée plusieurs fois en éliminant à chaque opération la variable la moins significative (selon la méthode de sélection des variables dite « descendante ») jusqu'à ce que le modèle multivarié ne laisse ressortir que des paramètres significatifs. **Les variables ressortant significatives en analyse multivariée étaient la moyenne des volumes d'apports totaux, la moyenne des apports protidiqes totaux, la moyenne des apports énergétiques totaux et le  $\Delta Z$  score poids à 36 SA.**

#### **4/ Discussion :**

Nos résultats montrent que l'application d'un protocole de nutrition au CHRU de TOURS a permis d'obtenir une croissance pondérale à la sortie significativement plus importante dans le groupe APRES.

Cette différence s'explique par des apports protéino-énergétiques significativement plus importants dans le groupe « APRES ». En effet, les apports moyens énergétiques étaient également statistiquement différents en analyse multivariée. Cette différence d'apports énergétiques était notamment expliquée par des apports lipidiques plus importants de J1 à J10.

Concernant les apports protidiqes, les apports moyens étaient significativement plus importants dans le groupe « APRES ».

Concernant l'évolution postnatale, les deux groupes étaient comparables pour tous les paramètres étudiés à l'exception du taux d'insulinorequérance.

En effet le taux d'insulinorequérance était significativement plus important dans le groupe AVANT, cette différence s'explique par des apports protidiqes précoces plus importants dans le groupe APRES. On sait actuellement que les acides aminés stimulent la sécrétion d'insuline [14].

Au niveau de la tolérance biologique, on ne retrouve pas de perturbation du bilan hépatique à J21 et notamment une absence de cholestase biologique plus importante dans le groupe

APRES, et ce alors que les apports énergétiques sont plus importants. Pour la tolérance rénale on ne retrouve pas de différence de l'urée que ce soit à J7 ou J21. On retrouve par contre une créatininémie plus basse dans le groupe APRES.

L'application de cette nutrition agressive a permis d'obtenir une croissance pondérale significativement plus importante à J10 en analyse univariée, différence non retrouvée en multivariée. La croissance pondérale à la sortie était significativement plus importante dans le groupe APRES avec une différence retrouvée significativement en analyse multivariée.

La croissance du PC et de la taille étaient également plus importante en analyse univariée mais on ne retrouvait plus de différence significative en analyse multivariée.

Les données de cette étude sont cohérentes avec les données de la littérature, plusieurs articles ayant démontré le lien entre une nutrition agressive et une meilleure croissance postnatale [13,26], Collins et Al. [13] avaient démontrés que l'augmentation d'1% d'apport énergétique issu des glucides permettait une amélioration de la croissance pondérale de 2.3 gr par jour en moyenne. Embleton et al. [26], avaient notamment démontrés qu'un déficit protéino-énergétique dans la première semaine de vie n'était pas rattrapé à la sortie.

Le protocole n'a pas permis de supprimer la restriction de croissance postnatale, mais de nombreuses études ont démontrées que chez le prématuré, on n'arrivait jamais à atteindre l'objectif de croissance du fœtus pour le même terme [27]. En effet même avec des apports nutritionnels optimaux, un certain nombre de complications réduisent l'anabolisme et la capacité de croissance [28,29]. L'anémie du prématuré due en grande partie à la spoliation sanguine, en baissant la délivrance en oxygène limite l'anabolisme [30]. Le support respiratoire et l'oxygénothérapie sont également responsables d'inflammation pulmonaire et systémique [31]. Les antibiothérapies perturbant la flore digestive contribuent une mauvaise absorption de la nutrition entérale et au développement d'ECUN [32].

Graziano et Al. [33] ont retrouvés également une baisse de restriction de croissance à la sortie après mise en place d'un protocole de nutrition ( $\Delta Z$ score -0.82 versus -0.45 ;  $-<0.001$ ), d'autres études comme celle de Stefanescu [34] n'ont montré aucune différence de delta Z score à 36SA malgré des apports nutritionnels plus importants, les auteurs expliquaient cette absence de différence de croissance par un taux plus important dans le groupe interventionnel de RCIU sévère, ainsi que des durées de cathéter et des durées de nutrition totale plus courtes. Cette étude permet de constater que la mise en place d'un protocole nutritionnel dans un service de réanimation néonatale, a permis d'améliorer les apports nutritionnels des prématurés pris en charge dans le service en se rapprochant des recommandations, et ainsi d'améliorer leur croissance post-natale. Cependant on note que dans le groupe APRES, les apports caloriques moyens restaient à J10 en dessous des 100kcal/kg/jour alors que les recommandations européennes recommandent 110 à 135kcal/kg/jour. De même pour les apports protidiques, l'objectif d'apports entre 4 et 4.5gr/kg/24h est atteint à J9 puis ne l'est plus à J10.

Dans les critiques que l'on peut faire de cette étude on retiendra le design de l'étude rétrospectif, l'idéal aurait été une étude prospective randomisée (avec versus sans protocole). Si peu de données étaient manquantes pour les paramètres étudiés, il manquait un certain nombre de données pour le bilan à J21 (29 dans le groupe AVANT et 56 pour le groupe APRES).

Dans les points forts on retiendra une puissance importante avec des cohortes de 119 et 126 patients, peu de patients étaient exclus et aucun n'était perdu de vu, le critère d'évaluation choisit était un critère objectif et reproductible et les biais de mesure étaient limités par la présence d'un seul examinateur.

## **5/ Bibliographie**

- [1] Ru; Feng; Wang et al. Early growth of preterm infants with prolonged hospitalisation. Singapore Med J. 2012 Dec;53(12):832-9.
- [2] Pampanini ; Boaini ; de Marchis et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. Eur J Pediatr 2014 Jun
- [3] Ghods, Kreissl, Bandstetter et al. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. J Perinat Med. 2001 Sep.
- [4] Cheong, Hunt, Anderson et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. Paediatrics 2008
- [5] Frondas-Chauty, Simon, Branger et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Sep;99(5):F366-72
- [6] Ehreenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK: growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth Weight Infants. Pediatrics 2006;117:1253-126
- [7] Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F428–30.
- [8] Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45(Suppl 3):S170–4.
- [9] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. Pediatrics 1977;60:519–30.
- [10] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Nutritional needs of preterm infants. 4. Pediatric Nutrition Handbook. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics; 1998. p. 57–87
- [11] Salle B, Lapillonne A, Aguila S. Alimentation du prématuré à la sortie du service de néonatalogie. JTA 2005
- [12] Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. 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)? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 41:S1-S4 November 2005
- [13] Collins CT, Gibson RA, Miller J, et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. Nutrition. 2008 May;24(5):451-7. doi: 10.1016/j.nut.2008.01.014. Epub 2008 Mar 10.

[14] Loys et al. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr.* 2013 Mar

[15] Mahaveer, Grime, Morgan et al. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract* 2012 jun

[16] Simmer. Aggressive nutrition for preterm infants--benefits and risks. *Early Hum Dev* 2007 oct

[17] C. Pieltain, F. Habibi, J. Rigo Apports nutritionnels précoces, hypotrophie acquise et devenir du prématuré *Arch Pediatr.* 2007 Sep;14 Suppl 1:S11-5

[18] Dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev* 2012 Mar;88 Suppl 1:S25-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.024. Epub 2012 Jan 20.

[19] Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005;25:478–85. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Parenteral nutrition objectives for very low-birth-weight infants: results of a national survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:618–26.

[20] Ahmed M, Irwin S, Tuthill DP. Education and evidence are needed to improve neonatal parenteral nutrition practice. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:176-9

[21] Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *JPEN* oct 14 2014

[22] Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013;33(11):851-7

[23] Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al. for the NICHD Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006; 148:300-5

[24] Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):92

[25] G. Parry *et al.* CRIB II : an update of the Clinical Risk Index for Babies score. *Lancet* 2003;361(9371):1789-91

[26] Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in

preterm infants? Pediatrics 2001;107:270–3

[27] Higgins RD, Devaskar S, Hay WW Jr et al. Executive summary of the workshop “Nutritional Challenges in the High Risk Infant”. J Pediatr.2012;160:511-6

[28] Wahlig TM, Georgieff MK. The effects of illness on neonatal metabolism and nutritional management. Clin perinatal. 1995; 22:77-96

[29] Wahlig TM, Gatto CW, Boros SJ, et al. Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. J Pediatr. 1994; 124:283-8.

[30] Stockman JA, Clark DA. Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. Am J Dis Child. 1984; 138:828-30

[31] Bose CL, Laughon NM, Allred EN, et al.ELGAN Study Investigators. Systemic inflammation associated with mechanical ventilation among extremely preterm infants.

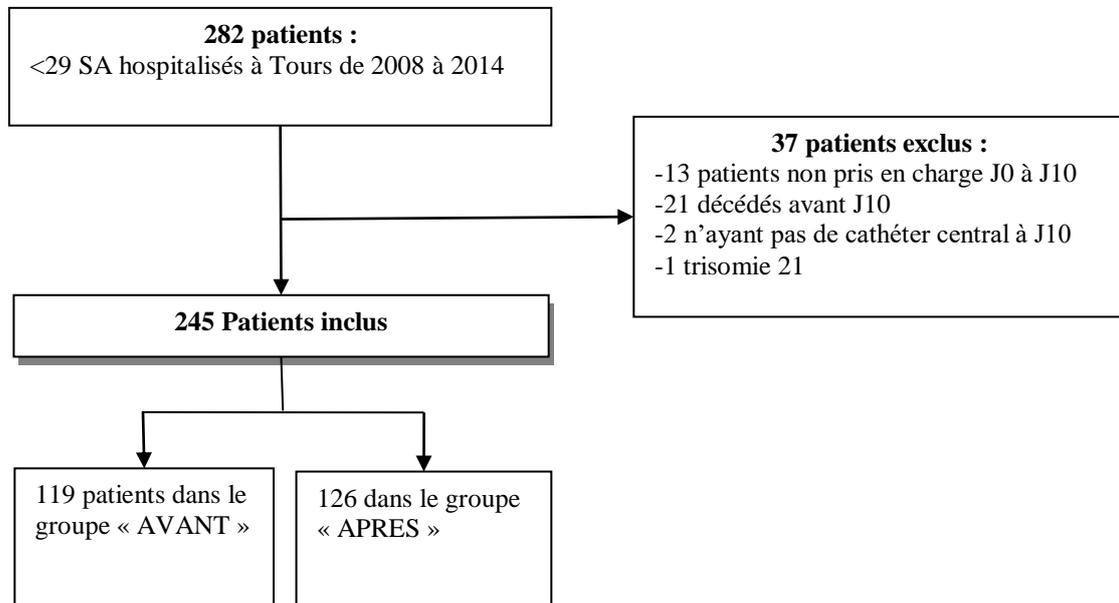
[32] Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40:93-108

[33] Graziano PD, Tauber KA, Cummings J, Graffunder E, Horgan MJ. Prevention of postnatal growth restriction by implementation of an evidence-based premature infant feeding bundle. J Perinatol Apr 16 2015

[34] Stefanescu B, Gillam-Krakauer M, Stefanescu AR, Markham M, Kosinski JL Very low birth weight infants care: adherence to a new protocol improves growth outcomes and reduces infectious risk.

## 6/ Iconographie

Figure 1: Flow Chart



**Tableau 1: Paramètres périnataux et données démographiques**

<i>Paramètres</i>	<i>AVANT (n=119)</i>	<i>APRES (n=126)</i>	<i>p</i>
<b>Chorioamniotite</b>	5 (4.2%)	10 (7.9%)	0.251
<b>Pré-éclampsie n(%)</b>	16 (13.4%)	26 (20.6%)	0.2088
<b>Diabète gestationnel n(%)</b>	3 (2.5%)	3 (2.4%)	0.943
<b>Grossesse multiple n(%)</b>	25 (21%)	27 (21.4%)	0.936
<b>MPF</b>	107 (89.9%)	107 (84.9%)	0.24
<b>Naissance hors niveau III</b>	13 (10.9%)	19 (15.1%)	0.24
<b>Sexe ratio</b>	1.59	1.14	0.196
<b>Taux de césarienne</b>	75 (63%)	95 (75.4%)	0.371
<b>Terme</b>	27,17 +/- 0,219	27,23 +/- 0,202	0.774
<b>Score CRIB 2</b>	9,824 +/- 0,408	9,692 +/- 0,406	0.8016
<b>Surfactant exogène sur MMH n(%)</b>	111 (93.3%)	123 (97.6%)	0.10
<b>Z score poids</b>	-0,080 +/- 0,151	-0,192 +/- 0,139	0.218

**Tableau 2: Complications postnatales et paramètres d'évolution postnatale**

<i>Paramètres</i>	<i>AVANT (n=119)</i>	<i>APRES (n=126)</i>	<i>p</i>
<b>Durée Cathéter Central en jours</b>	31,361 +/- 2,366	32,111 +/- 3,883	0.74
<b>IMF n (%)</b>	15 (12.6%)	10 (7.9%)	0.20
<b>Infection 2ndre n(%)</b>	66 (55.5%)	75 (59.5%)	0.738
<b>Durée intubation en jours</b>	11,639 +/- 2,382	12,463 +/- 3,448	0.70
<b>Durée VNI en jours</b>	47,605 +/- 4,595	52,904 +/- 4,460	0.10
<b>BDP n(%)</b>	110 (92.4%)	108 (85.7%)	0.09
<b>BDP sévère n(%)</b>	60 (50.4%)	60 (47.6%)	0.66
<b>ECUN n(%)</b>	2 (1.7%)	6 (4.8%)	0.285
<b>Transfusion n(%)</b>	107 (89.9%)	111 (88.1%)	0.65
<b>Insulinothérapie n(%)</b>	44 (37%)	30 (23.8%)	0.025
<b>MMH&gt;1 n(%)</b>	16 (13.4%)	15 (11.9%)	0.72
<b>Cure ibuprofène</b>	0,840 +/- 0,144	0,802 +/- 0,138	0.614

Figure 2 : Volume d'apport Total

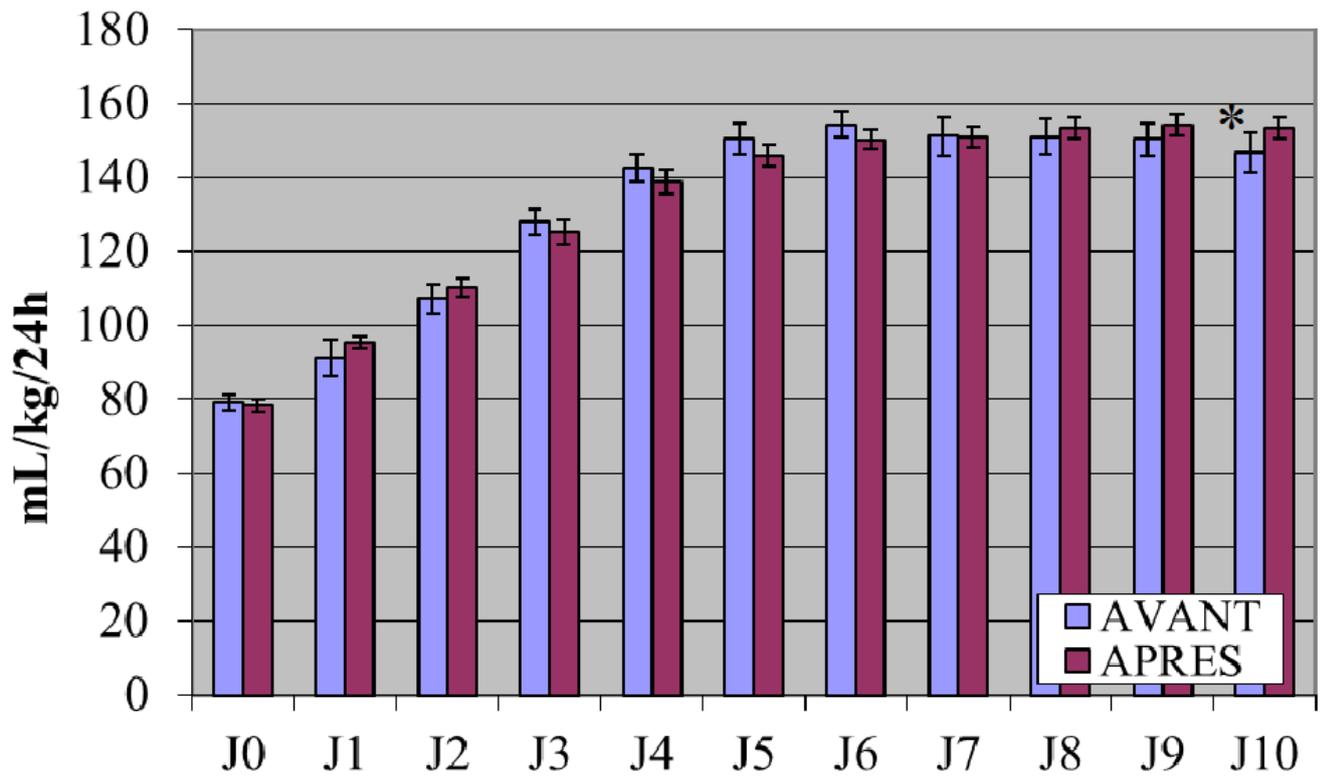


Figure 3 : Apports protidiques Totaux

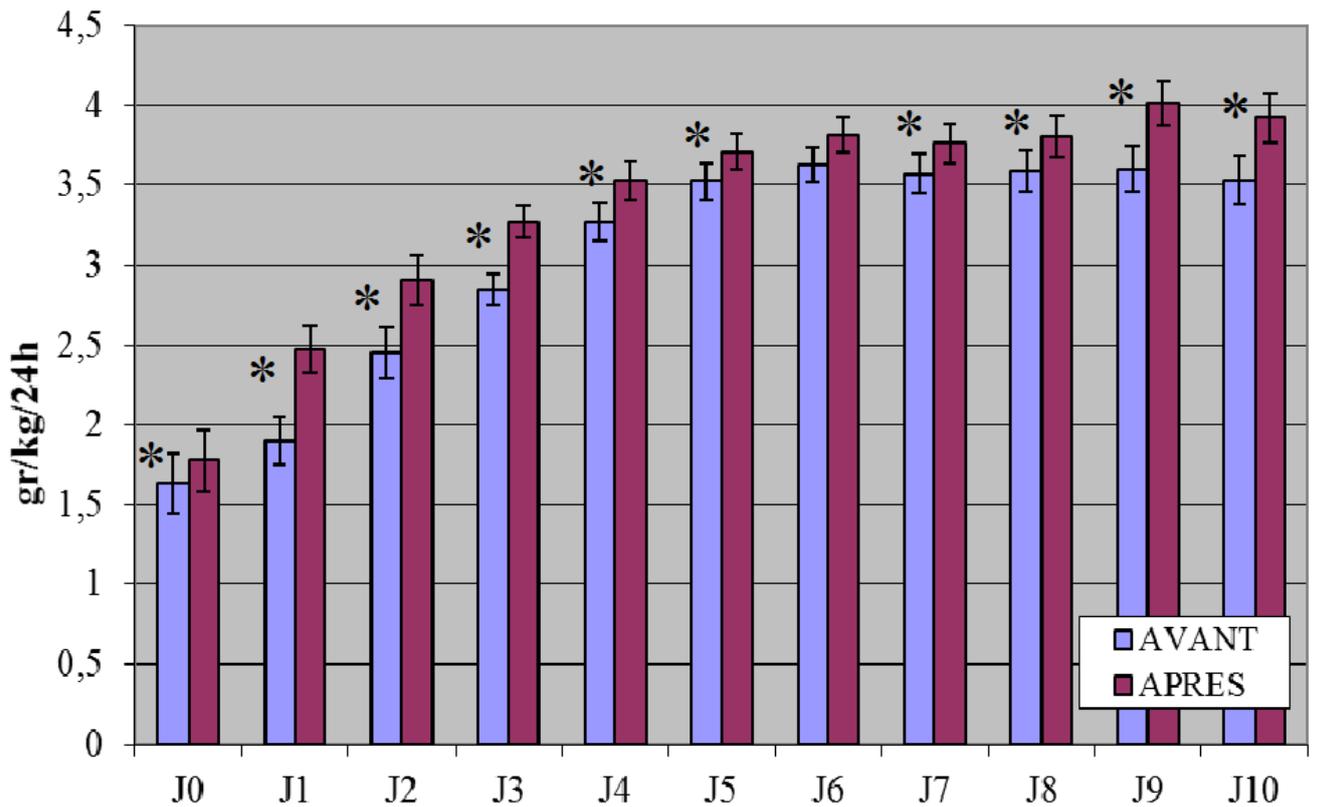


Figure 4 : Apports énergétiques Totaux

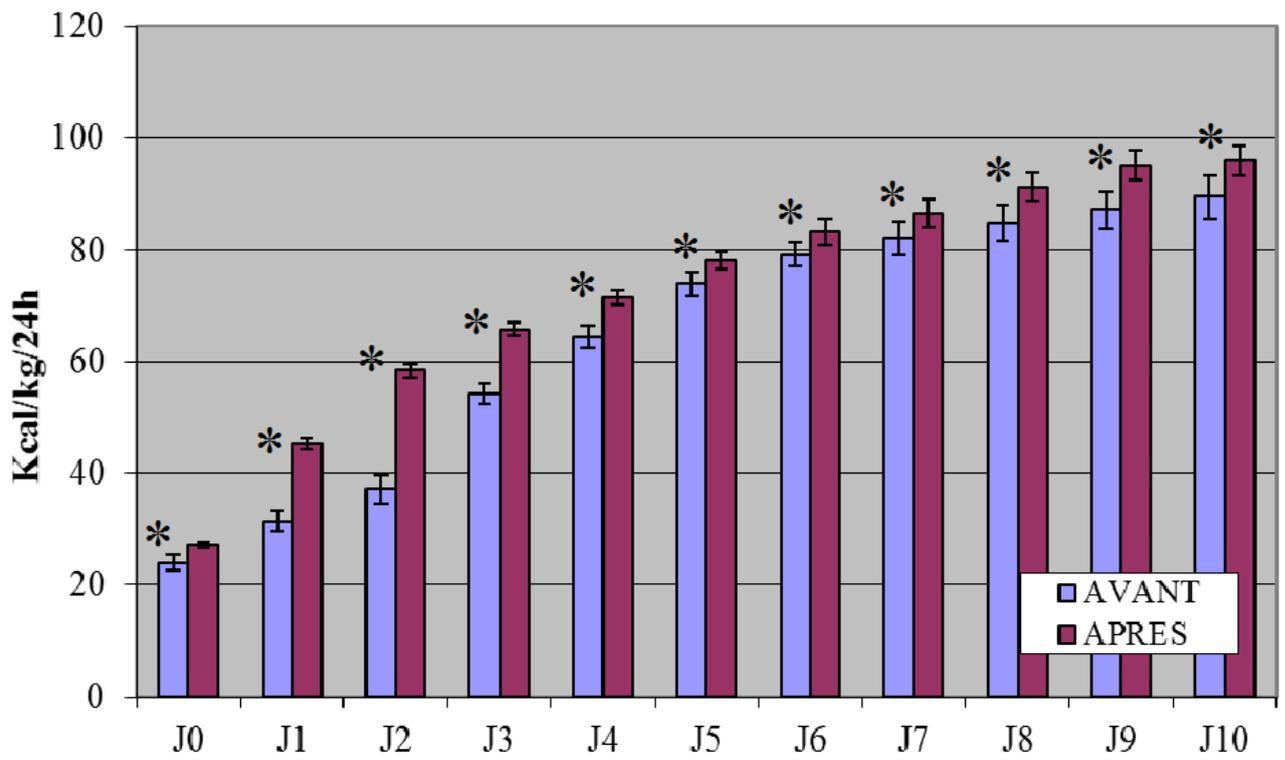


Figure 5 : Apports glucidiques Totaux

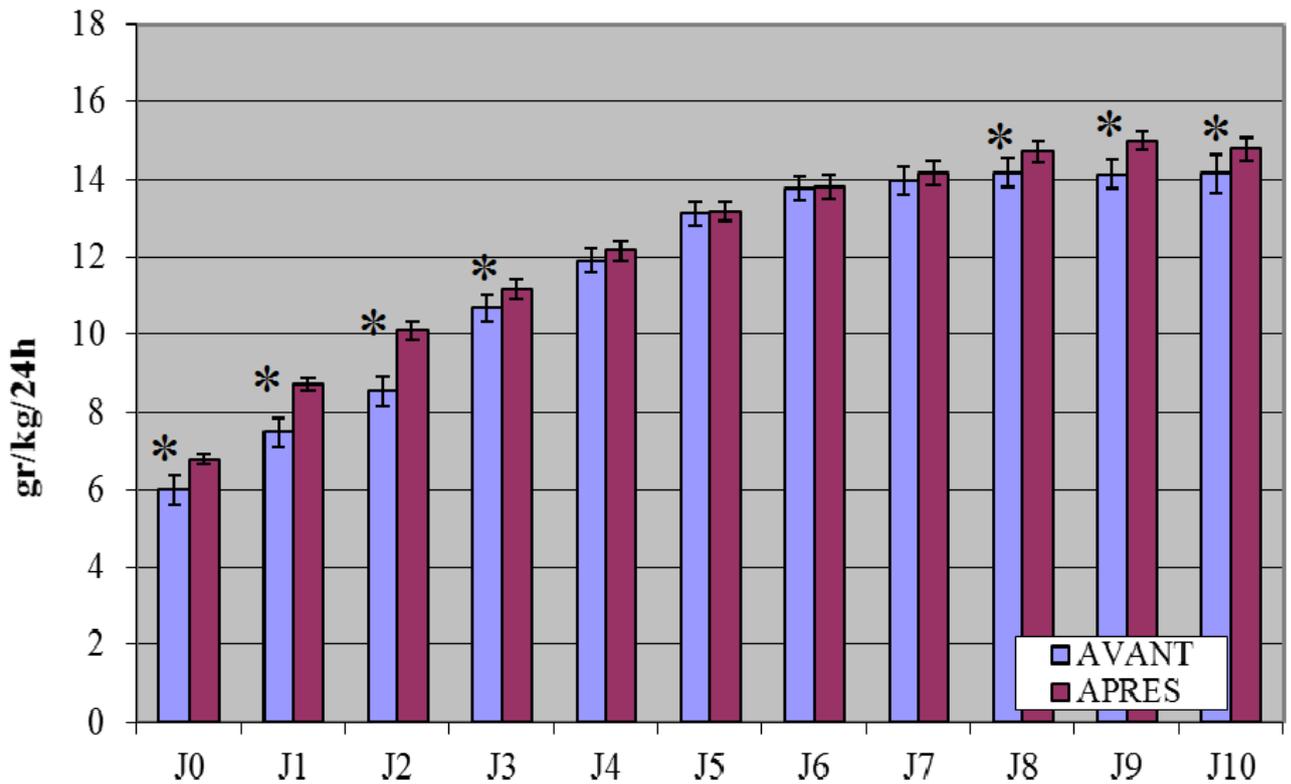


Figure 6 : Apports lipidiques Totaux

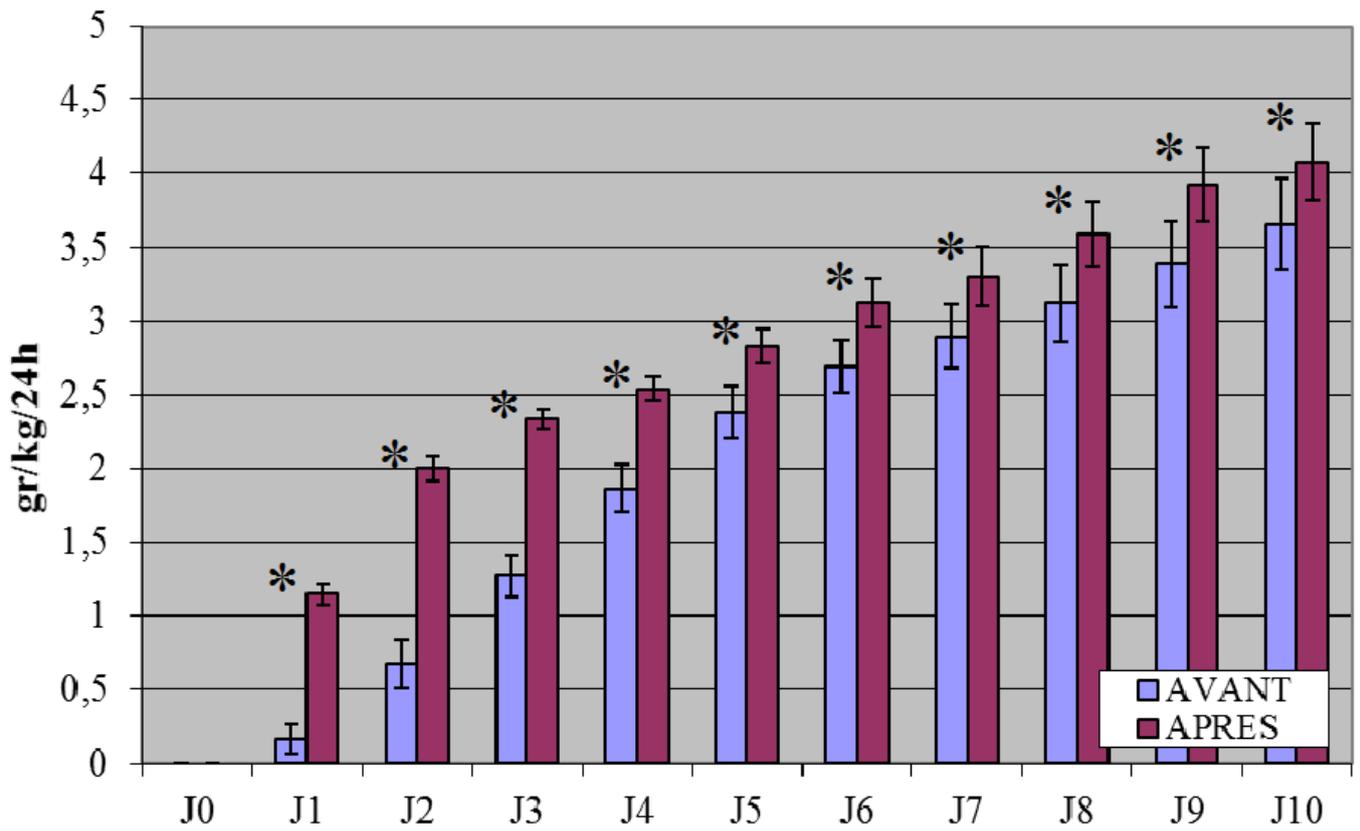
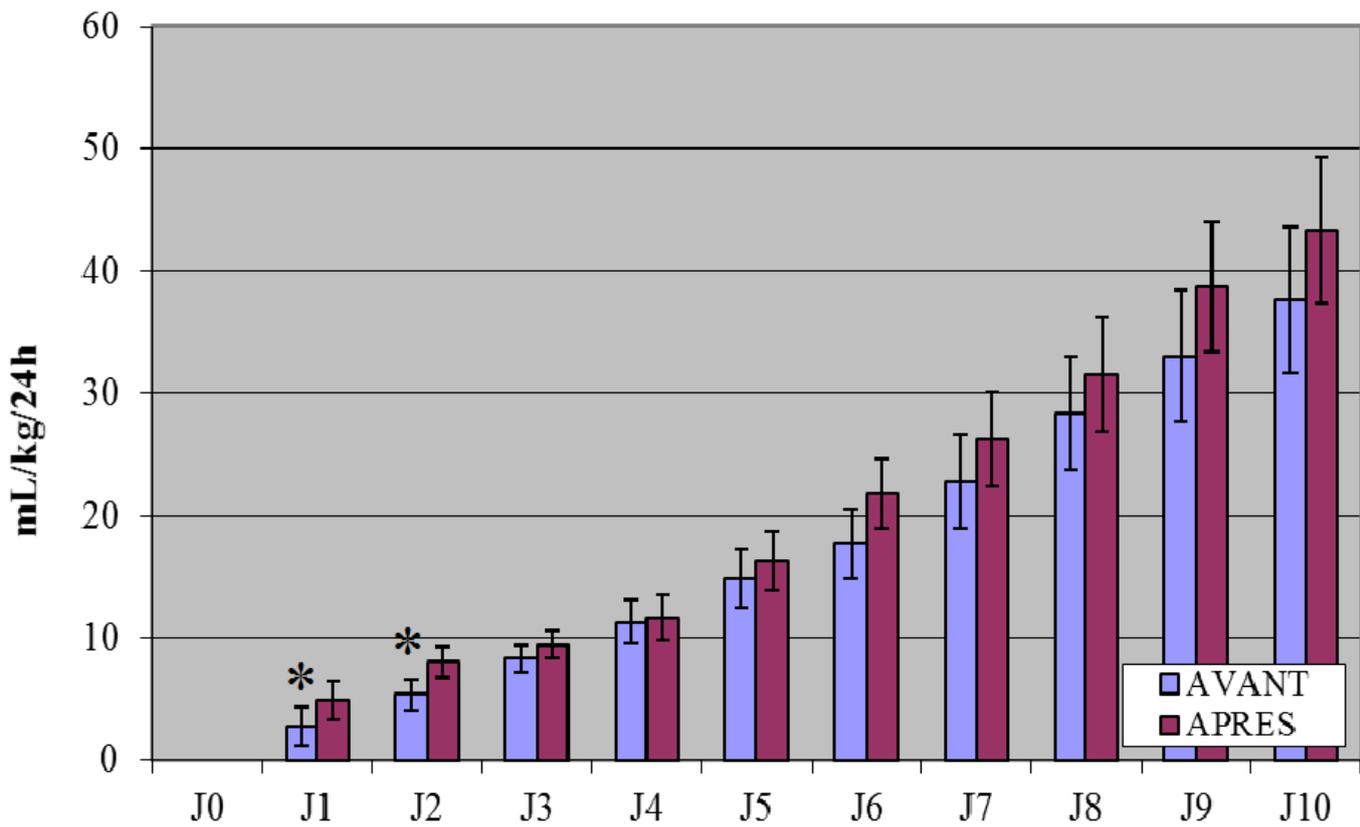


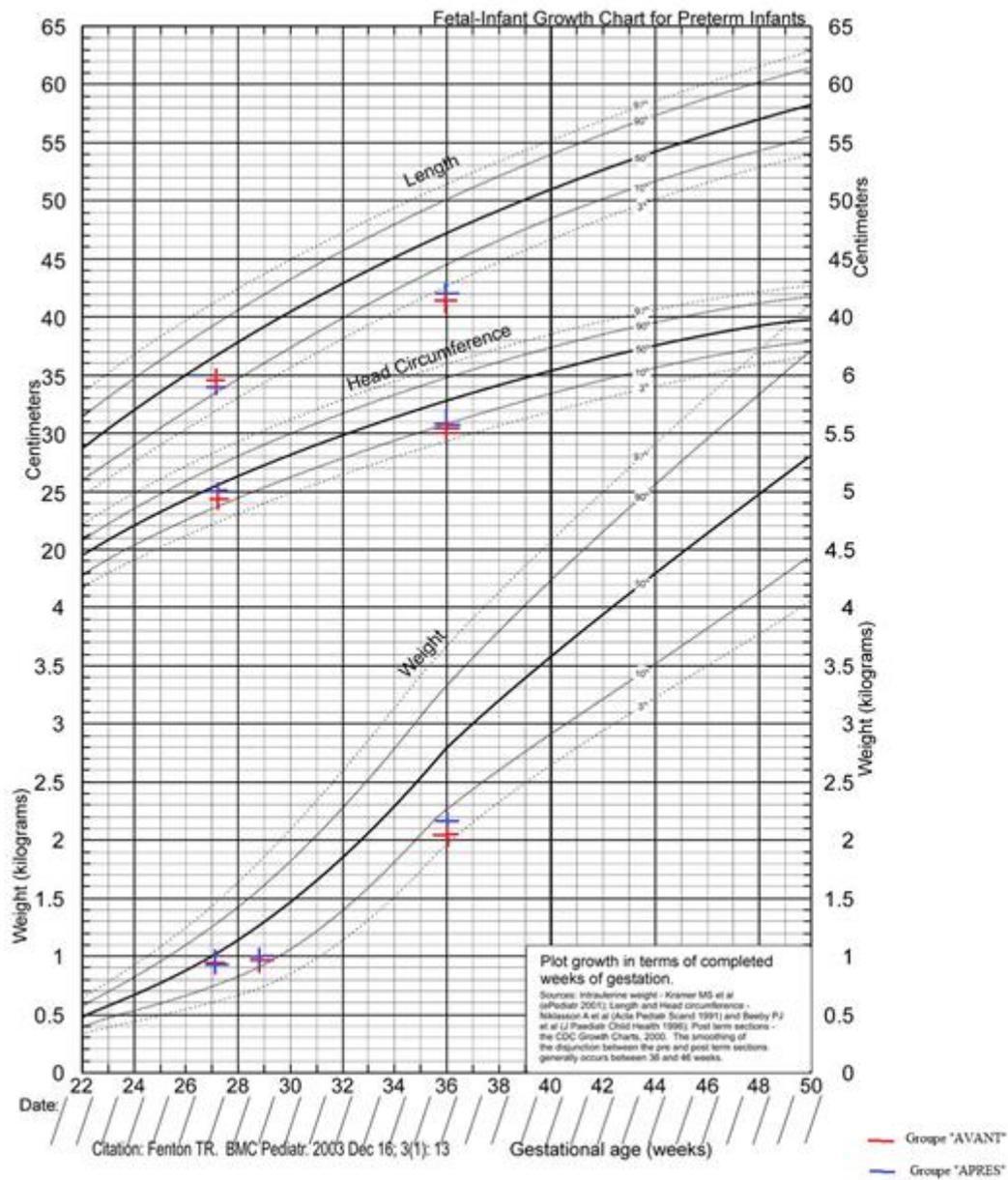
Figure 7 : Volume des apports entéraux



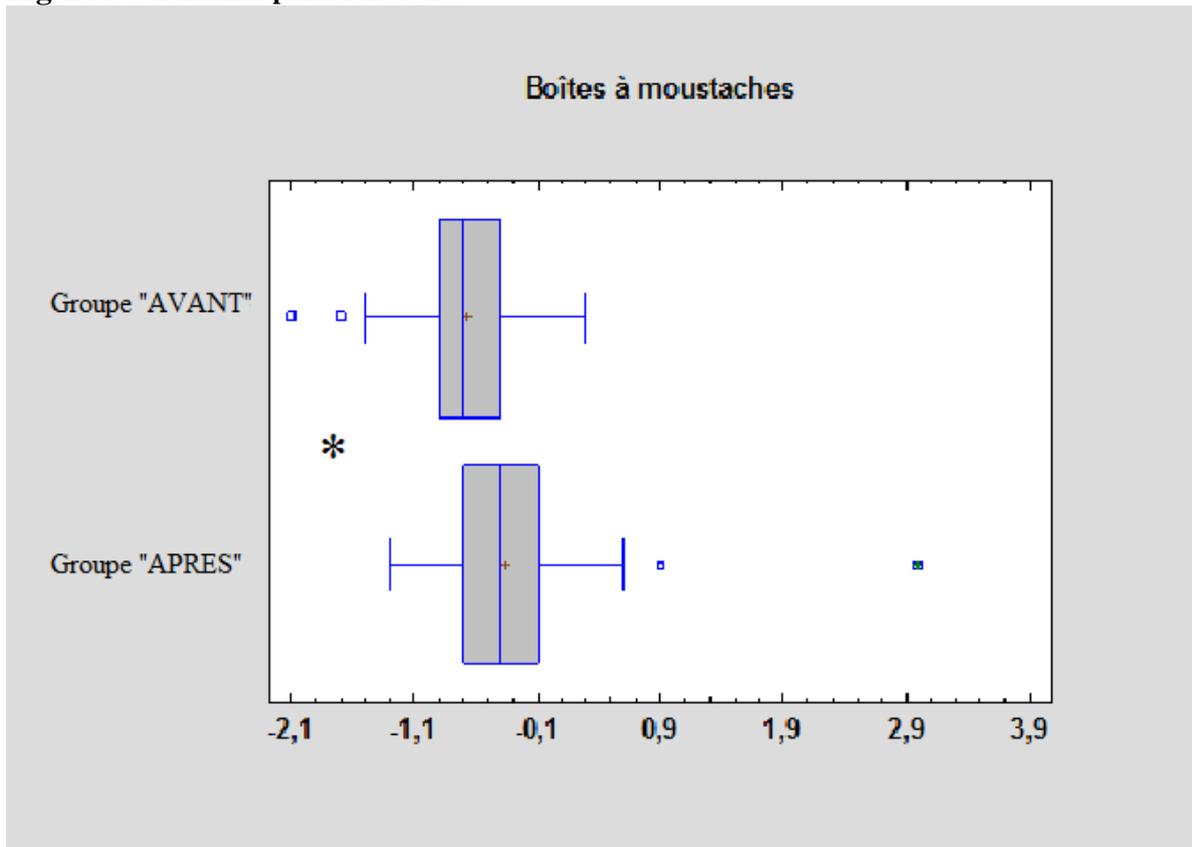
**Tableau 3 : Paramètres biologiques à J7 et J21 de vie**

<i>Paramètres</i>	<i>AVANT (n=119)</i>	<i>APRES (n=126)</i>	<i>p</i>	
<b>Bilan J7</b>	Urée	8.596+/-0.822	8.243+/-0.647	0.505
	Créatinine	86.822+/-3.644	79.959+/-2.821	7.35e-7
<b>Bilan J21</b>	Urée	5.0889+/-1.699	3.831 +/-0.562	0.166
	Créatinine	57.891+/-2.963	51.353+/-2.749	0.0019
	ASAT	24.413+/-2.449	26.358+/-3.702	0.384
	ALAT	8.489+/-1.708	7.776+/-0.824	0.456
	gGT	69.421+/-8.683	90.508+/-24.130	0.1045
	sels biliaires	66.281+/-7.850	75.877+/-18.394	0.340
Bilirubine	61.376+/-9.890	55.226+/-11.824	0.296	

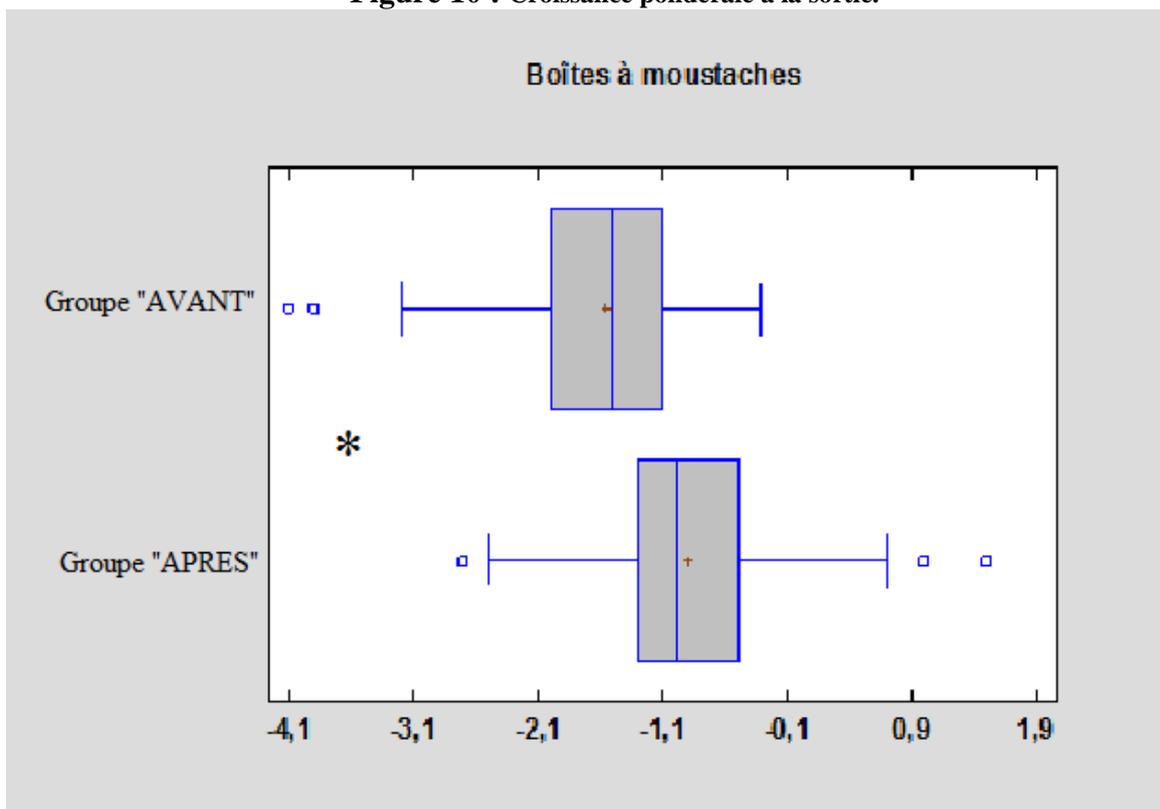
**Figure 8: croissance postnatale rapportée sur la courbe de Fenton**



**Figure 9 : croissance pondérale à J10.**



**Figure 10 : Croissance pondérale à la sortie.**



**Tableau 4 : analyse multivariée**

	<i>Risque Relatif</i>	<i>p</i>
<b>Volume total</b>	<b>1,071 [1,038-1,105]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Apports protidiques moyens totaux</b>	<b>0,271 [0,101-0,723]</b>	<b>0,0092</b>
<b>Apports énergétiques moyens totaux</b>	<b>0,934 [0,893-0,977]</b>	<b>0,0030</b>
<b><math>\Delta</math>Zscore poids Sortie</b>	<b>0,232 [0,127-0,427]</b>	<b>&lt;0,0001</b>

## 6/ Annexe :

### Protocole de nutrition du prématuré du CHRU de TOURS

	J0	J2	J3-J10	>J10	Conseils
<b>Eau</b> (ml/kg/j)	70-80	80-100	100-160	150-160	+ 10-20 ml/kg PN/j; 200ml/kg/j maxi, - si BDP, I Rénale
<b>Glucides</b> (g/kg/j)	7-8	8-10	10-16	16	+ 1 à 2 g/kg/j selon tolérance (dextro), risque hyperglycémie <1000 g <30 SA
<b>Protides</b> (g/kg/j)	2	3	3,5-4	3,5-4	<b>2 g/kg dès J0</b> , +0.5 g/kg/j jusqu'à 4-4,5 g/kg/j < 1000 g 3.5-4 g/kg/j pour 1001-1500g 3 g/kg/j > 1500 g
<b>Lipides</b> (g/kg/j)	0	2	2	2-2,5	<b>Début 1g/kg/j à J1, puis 2 g/kg/j à J2</b>
<b>Na+</b> (mEq/kg/j)	0	2-3	3-5	3-5	à partir J2 et si perte de poids > 6%, besoins ↑ si faible AG ; attention apports cachés
<b>K+</b> (mEq/kg/j)	0	2	2-3	2-3	
<b>Ca++</b> (mg/kg/j)	40	45	45	45	Jamais de perf sans calcium, Ca/Ph = 1,2
<b>Phosphore</b> (mg/kg/j)	0	20-30	35-40	35-40	Débuter <b>Dès J1 en l'absence d'hypocalcémie,</b> <b>NB : 1ml Phocytan=0.66 mEq Na+</b>
<b>Mg</b> (mg/kg/j)	0	10	10	10	
<b>Cernévit</b> (ml/j)	2,5	2,5	2,5	2,5	Remplacer par <b>Soluvit</b> 1ml/kg/j + <b>Vitalipide</b> 4 ml/kg/j si Vancomycine sur KTC
<b>Oligo- éléments</b>	0,2	0,2	0,2	0,2	OE prématuré jusqu'à 1 mois d'âge corrigé

**Guillaume CHESNE**

42 pages – 4 tableaux – 10 figures

**Résumé :**

**Objectif :** Le but de notre étude était de rechercher une amélioration de la croissance après mise en place dans notre service d'un protocole de nutrition calquée sur les recommandations européennes.

**Méthode :** Nous avons mené rétrospectivement une étude de cohorte observationnelle, comparant un groupe pris en charge avant la mise en place du protocole, 2<sup>ème</sup> groupe pris en charge après, de mi-2011 à 2014. Étaient inclus tous les prématurés <29SA pris en charge au CHRU de Tours, étaient exclus de l'étude les prématurés non pris en charge à Tours de J0 à J10, ceux présentant une anomalie génétique ou malformation congénitale grave. Le critère de jugement était la différence de Z score du poids par rapport à celui de la naissance, à J10 et à la sortie.

**Résultats :** 245 patients ont été inclus, 119 dans le groupe AVANT, 126 dans le groupe APRES. Les groupes étaient comparables pour les paramètres périnataux et pour les complications postnatales, en dehors d'un recours à l'insulinothérapie plus grand dans le groupe AVANT. Les apports protéiques moyens de J0 à J10 étaient significativement plus importants (3.50 +/- 0.07 versus 3.05 +/- 0.08) avec une différence significative en uni- et en multivarié, de même pour les apports énergétiques moyens (73.68 +/- 0.13 vs 64.17). La croissance était significativement meilleure à J10 en univarié (-0,68 +/- 0.07 versus -0,40 +/- 0.08 ; p=0.00878). A la sortie la croissance pondérale était plus importante dans le groupe APRES (-1.56 +/- 0.12 versus -0.9 +/- 0.12) avec une différence significative confirmée en multivarié.

**Conclusion :** La mise en place d'un protocole nutritionnel a permis d'apporter des apports protéino-énergétiques plus importants les 10 premiers jours de vie. Par ce fait la croissance pondérale précoce et à la sortie a été significativement meilleure.

**Mots clés :**

- Nutrition parentérale
- Prématurité
- Retard de Croissance Postnatale
- Croissance

**Jury :**

**Président :** Monsieur le Pr Elie SALIBA service de réanimation pédiatrique et néonatal

**Membres :** Monsieur le Pr Régis Hankard service d'exploration métabolique et nutritionnel  
Monsieur le Pr François LABARTHE service de médecine pédiatrique  
Monsieur le Dr Emmanuel LOPEZ service de réanimation pédiatrique et néonatal

**Date de la soutenance :** 18/04/2016