

ANNEE 2019

N°

**Intérêt de la fortification individualisée ciblée sur les protéines du lait
maternel dans la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés : une
étude monocentrique dans les services de Réanimation Néonatale et de
Néonatalogie du CHU de Dijon-Bourgogne.**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par BARNIER Isabelle

Née le 02/07/1990

A Fontaine-les-Dijon

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2019

N°

**Intérêt de la fortification individualisée ciblée sur les protéines du lait
maternel dans la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés : une
étude monocentrique dans les services de Réanimation Néonatale et de
Néonatalogie du CHU de Dijon-Bourgogne.**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par BARNIER Isabelle

Née le 02/07/1990

A Fontaine-les-Dijon

**Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Septembre 2019**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEHMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Pr Frédéric HUET – Service de Pédiatrie 1 et de Génétique Médicale,
CHU Dijon-Bourgogne

Membres :

Madame le Professeur Laurence DUVILLARD – Laboratoire de biochimie et biologie
moléculaire, CHU Dijon-Bourgogne

Monsieur le Pr Emmanuel SIMON – Service de gynécologie-obstétrique, CHU Dijon

Madame le Dr Sophie BERT – Maternité, CHU Dijon-Bourgogne

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric HUET

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury. Vous nous avez ouvert les portes de la littérature scientifique afin de développer notre sens critique. La réalisation de séances de biobibliographies tout au long de ces quatre années d'internat, m'ont ainsi permis de réaliser des travaux de recherche scientifiques de qualité pour cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Emmanuel SIMON

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Il était important pour moi de pouvoir présenter ce travail à un obstétricien dont le rôle est primordial dans la prise en charge de nos prématurés et de leurs familles. Je vous remercie donc de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laurence DUVILLARD

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour tout l'intérêt que vous avez porté au projet initialement réalisé, sans lequel cette thèse n'aurait pas eu lieu. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie BERT

Merci de m'avoir proposé ce sujet qui je le sais te tient à cœur, et de m'avoir aidée à le réaliser. J'espère sincèrement avoir répondu à tes attentes. Tu m'as encadrée pour la rédaction de ce travail avec rigueur, disponibilité et bienveillance. Je t'en suis reconnaissante. C'est avec plaisir que j'envisage notre collaboration future.

A Monsieur le Docteur Denis SEMAMA. Merci pour avoir partagé votre passion pour la néonatalogie. Je ressors grandie de ces quatre années passées à vos côtés, même si je le sais bien, le chemin vers la confiance en soi est encore loin. Merci de croire en moi depuis mes premiers pas dans votre service et de m'avoir soutenue au quotidien. Tous vos conseils m'ont été profitables. Enfin, merci de m'offrir l'opportunité de rejoindre votre équipe.

A Monsieur le Docteur Maxime LUU. Merci pour votre disponibilité, votre contribution précieuse et votre regard critique qui m'ont permis de rendre un travail de qualité.

Toute ma reconnaissance aux diététiciennes (Mme Elisa CACAUD, Mme Sandrine CAILLOT Sandrine et Mme Aline FAMY-FRANCOIS), à Mme Maryse THIBERT, à Mme Nathalie MOSCONE et au reste de l'équipe du lactarium et de la biberonnerie pour leur investissement dans ce travail.

A tous les médecins des services de Réanimation Néonatale et Pédiatrique et de Néonatalogie (Dr Stéphanie LITZLER-RENAULT, Dr Benoît COLOMB, Dr Camille CHAVY, Dr Delphine MARTIN, Dr Corinne CHANTEGRET, Dr Ninon TERNOY, Dr Margot CANNARD, Dr Chloé SAUNIER, Dr Marianne GRIMALDI, Dr Anne-Cécile CHARY-TARDY, Dr Florence GODOY). Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la réanimation et de la néonatalogie, de m'avoir épaulée au quotidien et de m'avoir formée avec patience et bienveillance. Un grand merci pour votre précieux soutien et votre disponibilité lors de mes premières gardes parfois mouvementées.

Au Dr Ninon TERNOY. Merci. Ton implication dans la formation des internes est une chance pour nous. Tu t'efforces chaque jour de nous faire progresser et de nous apprendre ce métier que tu aimes tant avec rigueur mais surtout passion.

A tous les autres pédiatres avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat à Dijon, Chalon-sur-Saône et Mâcon. Merci de nous transmettre votre savoir avec gentillesse et professionnalisme.

Aux équipes paramédicales avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler. Merci de m'avoir soutenue et de m'avoir fait confiance aussi bien au quotidien que lors de mes gardes. J'ai hâte de vous retrouver.

A mes co-internes de promotion (Charlotte G, Charlotte S, Gabrielle, Megan, Sophie, Lucile) avec qui j'ai partagé mes premiers pas d'interne. Nous pouvons être fières de nous.

A mes anciens co-internes devenus chefs (Sophia, Doriane, Clémence, Fanny, Matthias, Thibaut, Aurélie, Camille, Margot, Chloé...). Merci de m'avoir épaulée pendant ces 4 années d'internat.

A tous mes autres co-internes de pédiatrie ou de médecine générale avec qui j'ai eu la chance de travailler ou non : merci.

Merci à Marion pour le soutien lors de ma première garde de senior et pour toutes les autres, et à Virginie pour m'avoir supportée pendant un an. Merci pour votre bonne humeur.

A mes amies rencontrées dès l'école élémentaire pour certains, au collège, au lycée ou sur les bancs de la fac pour d'autres (Julie, Gilles, Charline, Marine, Axelle, Adeline, Estelle, Anouk, Alice, Pierre-Louis). Nous avons traversé des épreuves parfois difficiles au cours de ces longues années d'études, mais toujours la tête haute. Toujours unis et surtout souvent réunis autour d'un verre, nous avons su avancer sans jamais reculer. Même si beaucoup d'entre vous ont fait le choix de quitter notre belle région, je suis toujours aussi heureuse de vous retrouver et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mes amies de toujours, Delphine et Laurie. Voilà 29 ans que nos vies sont liées. Des journées entières à parler de tout et rien depuis notre tendre enfance en passant par les nombreuses séances de cinéma ou les concerts... pas un seul instant de ma vie ne s'est écrit sans que vous n'en fassiez partie. Même si ces dernières années nos rendez-vous ont été moins fréquents, ils étaient toujours aussi plaisant.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines. C'est toujours avec plaisir que l'on se retrouve chaque semaine. J'espère que cette habitude durera encore longtemps.

A Perrine, Maelis, Flavien, Eloïse et Hinaya. Je suis tellement heureuse de vous voir grandir si épanouis et remplis de joie. Continuez à nous faire sourire comme vous le faites si bien.

A ma grand-mère. Merci pour ta présence et tes petits plats du dimanche. J'espère t'avoir rendue fière de moi.

A mon frère Christophe et ma belle-sœur Estelle. Merci d'être à mes côtés, de me soutenir et de me conseiller comme vous le faites si bien. Je vous souhaite d'être heureux.

A mes parents. Merci de m'avoir toujours soutenue malgré les contraintes imposées par mes choix professionnels et d'avoir été à l'écoute dans les moments difficiles. Je suis enfin devenue ce médecin dont je vous parlais tant depuis mes 10 ans.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
SPECIFICITES DE LA CROISSANCE DE L'ENFANT PREMATURE	16
1. La croissance de l'enfant prématuré	16
2. Les besoins nutritionnel de l'enfant prématuré	17
3. L'enrichissement du lait de femme	18
INTERET DE L'ENRICHISSEMENT INDIVIDUALISE CIBLE SUR LES PROTEINES DU LAIT MATERNEL DANS LA CROISSANCE PONDERALE DES NOUVEAU-NES PREMATURES	20
Problématique	20
Objectif de l'étude	21
POPULATION ET METHODE	22
1. Population	22
2. Méthode	23
a) Recueil de données	23
b) Critère de jugement principal	23
c) Critères de jugement secondaires	24
d) Analyses complémentaires	24
e) Protocole de nutrition entérale fortifiée du CHU de Dijon-Bourgogne	24
f) Évaluation de la croissance post-natale	25
g) Analyse statistique	25
RESULTATS	27
1. Population	27
a) Description générale de la population	27
b) Taux de protéines dans le lait maternel	27
2. Croissance pondérale	27
a) Critère de jugement principal	27
b) Stabilisation ou prise pondérale	28
c) Évolution vers un retard de croissance pondéral extra-utérin sévère	28
d) Croissance pondérale quotidienne	28
3. Comparaison des groupes d'enfants en fonction du taux moyen de protéines dans le	

lait maternel	28
DISCUSSION	29
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35
FIGURES ET TABLEAUX.....	41
Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude	41
Figure 2 : Évolution des taux de protéines dans le lait maternel au cours du suivi	42
Figure 3 : Croissance pondérale des prématurés de la cohorte de 2018 aux différents temps de suivi	43
Tableau 1 : Principales caractéristiques des prématurés de cohortes de 2016 et de 2018.....	44
Tableau 2 : Principales complications et comorbidités liées à la prématurité de la cohorte de 2018	45
Tableau 3 : Croissance pondérale des prématurés des cohortes de 2016 et de 2018 aux différents temps de suivi	46
Tableau 4: Gain pondéral des cohortes de 2016 et de 2018 aux différents temps de suivi	47
Tableau 5: Comparaison de la croissance pondérale des enfants en fonction du taux moyen de protéines dans le lait maternel.....	48
ANNEXES.....	49
Annexe 1 : Courbe d'estimation du poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale.....	49
Annexe 2 : Composition moyenne du lait maternel au cours du premier mois de lactation chez des mères ayant accouché prématurément	50
Annexe 3 : Comparaison de l'analyse simultanée de 20 échantillons de lait humain par deux méthodes différentes.....	51
Annexe 4 : Affiche d'information aux parents sur la fortification du lait maternel ...	52

ABREVIATIONS

Bip : Diamètre bipariétal

CFEF : Collège Français d'Échographie Fœtale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

DS : Déviation Standard

ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante

EPF : Estimation du Poids Fœtal

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

LF : Lait Féminin

LFe : Longueur Fémorale

LM : Lait Maternel

LMPV : Leucomalacie Péri-Ventriculaire

NE : Nutrition Entérale

PA : Périmètre Abdominal

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel

PC : Périmètre Céphalique

PN : Poids de Naissance

RCEU : Retard de Croissance Extra-Utérin

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

ROP : Retinopathy of Premature ou rétinopathie du prématuré

SA : Semaines d'Aménorrhées

INTRODUCTION

La qualité de la prise en charge nutritionnelle du nouveau-né prématuré conditionne tous les aspects de son développement à court et à long terme. L'objectif principal de l'alimentation entérale est de se passer le plus rapidement possible de l'alimentation parentérale (et de ses complications), tout en assurant une bonne tolérance digestive et une croissance staturo-pondérale satisfaisante, idéalement semblable à celle du fœtus.

Le lait de femme (maternel ou issu de donneuse anonyme) est le plus adapté à l'enfant prématuré grâce à toutes ses propriétés nutritionnelles et immunologiques. Néanmoins, pour se rapprocher de ce modèle de croissance idéale, le lait doit être fortifié, c'est-à-dire enrichi en protéines, lipides et glucides, et une supplémentation en vitamines, minéraux et oligo-éléments est nécessaire. Il existe actuellement deux principales méthodes d'enrichissement (ou fortification), dites « standardisée » ou « individualisée ». Cette dernière semble très intéressante du fait de la forte variabilité de composition du lait de femme en protéines et lipides entre mères et au cours du temps.

Cependant, cette méthode d'enrichissement individualisé n'est pas encore très utilisée en routine pour des raisons techniques. Le lactarium de Dijon-Bourgogne en collaboration avec le service de biologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) a mis au point une technique simple et peu coûteuse de dosage des protéines du lait féminin. Nous avons donc réalisé une étude observationnelle prospective sur notre population locale d'enfants prématurés alimentés avec du lait maternel enrichi de manière individualisée pour les protéines mais restant standardisée pour les lipides et les glucides. L'objectif principal était d'évaluer l'effet de cet enrichissement protéique personnalisé sur la croissance pondérale de ces enfants.

SPECIFICITES DE LA CROISSANCE DE L'ENFANT PREMATURE

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans le domaine de la périnatalité, permettant ainsi d'améliorer la survie sans séquelle des prématurés [1]. La qualité de la prise en charge nutritionnelle joue un rôle essentiel puisqu'elle conditionne non seulement la croissance staturo-pondérale mais aussi tous les aspects développementaux à court et à long terme de ces nouveau-nés [2-4].

1 - La croissance de l'enfant prématuré

L'arrêt brutal des échanges placentaires à la naissance est à l'origine d'un processus d'adaptation sur les premiers jours de vie que l'on peut décrire en trois phases. La première phase dite « de transition », est marquée par la contraction du compartiment extra-cellulaire et est à l'origine d'une perte de poids physiologique. La deuxième phase dite « intermédiaire », débute après la perte de poids maximale et s'achève au retour au poids de naissance (PN). Sa durée est variable, généralement entre le 3^{ème} et les 7-10^{ème} jours de vie. La troisième phase dite « de croissance stable » est marquée par un gain pondéral continu [5].

Le modèle de croissance du nouveau-né prématuré (indices anthropométriques et composition corporelle) est idéalement celui du fœtus *in utero* du même âge gestationnel et en bonne santé [4,6]. La croissance fœtale est évaluée au moyen de courbes et de calculs tels que les Z-scores et les percentiles. Réalisés à partir des paramètres biométriques (diamètre bipariétal ou Bip, périmètre céphalique ou PC, périmètre abdominal ou PA, longueur fémorale ou LFe), ils permettent une estimation du poids fœtal (EPF). En dépistage, l'EPF par la formule d'Hadlock (meilleure pour les petits poids) est encore largement utilisée. Le poids fœtal estimé est ensuite reporté sur les courbes de croissance non sexuées établies par le Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF). Publiées en 2015, elles ont été obtenues par les mesures anthropométriques de 33 143 fœtus de 17 à 38 semaines d'aménorrhées (SA) recueillies entre 2012 et 2013 dans 6 régions de France [7] (Annexe 1). L'utilisation des Z-scores est plus précise que les percentiles, surtout dans les valeurs extrêmes (inférieures au 3^{ème} percentile ou supérieure au 97^{ème} percentile) [8].

Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile ou un Z-score inférieur à -1,3 déviation standard (DS). Il est dit sévère lorsqu'il est

inférieur au 3^{ème} percentile ou -2 DS. Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini par un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale) [9].

Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) s'évalue généralement à 36 SA d'âge corrigé et est défini par un poids, une taille ou un périmètre crânien inférieur au 10^{ème} percentile ou un Z-score inférieur à -1,3 DS. Il peut faire suite à un PAG, un RCIU ou à une croissance post-natale insuffisante chez un nouveau-né initialement eutrophe [10]. On estime actuellement que 40 à 90% des nouveau-nés prématurés présentent un RCEU. En partie lié à des apports nutritionnels protéino-énergétiques insuffisants les premiers jours de vie, sa fréquence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids à la naissance [3,4]. Il en résulte de multiples conséquences neuro-développementales, rénales, cardio-vasculaires et métaboliques [2,3,11,12].

2 - Les besoins nutritionnels de l'enfant prématuré

Les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré sont spécifiques, plus proches de ceux du fœtus et différents de ceux du nouveau-né à terme. Il est classiquement admis que le fœtus stocke environ 20 à 30 kcal/kg/j pour une prise pondérale moyenne évaluée à 15g/kg/j (dont environ 14% de lipides, 14% de protéines et 70% d'eau et de minéraux) [4]. Pour obtenir une croissance de type fœtal caractérisée par un stockage modéré de graisse et une utilisation maximale des protéines, l'apport protéique doit être suffisant.

L'ESPGHAN a donc rédigé en 2010 des recommandations précises concernant la nutrition entérale (NE) du prématuré. Celle-ci doit être débutée le plus tôt possible (dans les 24 premières heures de vie), en petites quantités (10-20 ml/kg/j), afin de stimuler la maturation du tube digestif. Elle est ensuite augmentée progressivement pour atteindre les apports cibles de 150 à 180 ml/kg/j. Son objectif principal est de se passer le plus rapidement possible de la nutrition parentérale avec ses risques de complications, tout en assurant une bonne tolérance digestive et une croissance satisfaisante [13]. Les besoins nutritionnels cibles pour cette population sont estimés à 110-135 kcal/kg/j avec un ratio protéines/énergie de 3 à 3,6 g/100kcal. L'apport protéique recommandé est de 3,5 à 4,5 g/kg/j. Il doit être plus important chez les prématurés de moins de 1000g (4 à 4,5 g/kg/j) en comparaison aux prématurés de 1000 à 1800g (3,5 à 4 g/kg/j). Les apports recommandés sont de 4,8 à 6,6 g/kg/j pour les lipides et 11,6 à 13,2 g/kg/j pour les glucides [14].

Il est également recommandé de disposer de lait de femme (lait maternel ou LM, lait féminin issu de dons ou LF) durant la phase initiale de la NE et ce jusqu'à atteindre un poids d'au moins 2000g [14,15]. Outre sa digestibilité optimale, le lait de femme apporte des facteurs de croissance tissulaire et des éléments de protection immunitaire [15]. Son effet protecteur sur les entérocolites ulcéro-nécrosantes est maintenant bien démontré dans cette population [16]. Cependant, si le lait de femme couvre les besoins nutritionnels de l'enfant né à terme, ce n'est pas le cas chez le prématuré [4,17]. Même si le lait des mères ayant accouché prématurément contient initialement plus de protéines et de calories que celui des laits de mère ayant accouché à terme, l'adaptation physiologique à la vie extra-utérine du nouveau-né prématuré est très énergivore. C'est pourquoi le lait maternel doit être enrichi progressivement par des fortifiants, le plus souvent lorsque l'enfant tolère des volumes de lait non fortifié de 70 à 100 ml/kg/j [13]. En l'absence de lait féminin disponible et pour un poids supérieur à 1500g, il est possible d'utiliser des préparations pour prématuré à base de protéines de lait de vache.

3 - L'enrichissement du lait de femme

L'enrichissement « standardisé », actuelle méthode de référence, consiste en l'ajout d'un fortifiant composé de protéines, minéraux, vitamines et oligo-éléments. L'apport nécessaire en fortifiant est calculé sur une base de composition théorique en protéines du lait de femme estimée à 12 g/L. L'objectif calorique souhaité est ensuite atteint en ajoutant des glucides et des lipides.

L'enrichissement « individualisé », basé sur les taux lactés mesurés de protéines, lipides et glucides, apparaît comme une méthode intéressante. Il peut être « ciblé » lorsque l'apport nécessaire en fortifiant protéique puis en lipides et glucides est calculé à partir de la composition propre de l'échantillon de lait, ou « ajustable » lorsque l'ajout de fortifiant est adapté au taux d'urée sérique de l'enfant. La forte variabilité de composition du lait maternel en protéines et en lipides entre mères et au cours du temps explique tout l'intérêt de la fortification individualisée [18].

La méthode de référence pour le dosage en laboratoire des protéines dans le lait de femme est celle de Kjeldahl. Elle consiste à effectuer une minéralisation complète des molécules organiques, transformant l'azote présent en ammoniacque qui peut ensuite être dosé par différentes méthodes (colorimétrie, titrage ou potentiométrie). Après application d'un facteur de correction, on obtient la concentration en protéines totales. Mais cette méthode manuelle est longue et fastidieuse, ce qui empêche son utilisation en routine [19]. Les lipides ne

peuvent pas relever d'une analyse systématique car seuls les triglycérides sont dosables en routine. Or la lipolyse entraîne une libération d'acides gras libres dont le dosage n'est pas réalisable de manière simple au laboratoire [20]. Le dosage du lactose (principal sucre du lait) n'est pas réalisé en routine mais la teneur en lactose du lait féminin est peu fluctuante et non altérée par la pasteurisation et la congélation [21,22] (**Annexe 2**). Il est donc très compliqué de réaliser au laboratoire une analyse systématique de tous les lots de lait de femme conservés.

Il existe des analyseurs portables par spectroscopie infrarouge (Miris®, Milko-Scan®) capables de mesurer les principaux nutriments du lait de femme (lipides, glucides et protéides) permettant ainsi une fortification individualisée. Mais ceux-ci sont peu utilisés en pratique du fait de leur manque de maniabilité et du nombre de manipulations supplémentaires nécessaires sur le lait, difficilement intégrables dans l'activité quotidienne [23].

INTERET DE L'ENRICHISSEMENT INDIVIDUALISE CIBLE SUR LES PROTEINES DU LAIT MATERNEL DANS LA CROISSANCE PONDERALE DES NOUVEAU-NES PREMATURES

Problématique :

L'enrichissement « individualisé » basé sur les taux lactés de protéines, lipides et glucides mesurés apparaît intuitivement comme la méthode la plus satisfaisante. Mais aucun lactarium en France n'a actuellement les moyens de fournir un lait accompagné de sa composition précise du fait des difficultés techniques afférentes. Seule une équipe, en Belgique, utilise cette technique grâce à l'appareil Miris[®], selon une procédure très consommatrice en temps et en personnel.

Une étude récente réalisée par l'équipe du lactarium de Dijon-Bourgogne en collaboration avec le laboratoire de biochimie du CHU a montré la validité d'une technique spécifique d'analyse de la teneur en protéines dans le lait de femme pasteurisé, utilisable en routine [24]. Elle est réalisée par le laboratoire de biochimie local selon une méthode classique et peu coûteuse de colorimétrie au rouge de pyrogallol, habituellement utilisée pour doser les protéines dans les urines. Moyennant une micro-dilution afin d'éliminer l'effet lactescent, les deux liquides deviennent relativement proches en densité. Vingt échantillons de lait humain ont été analysés parallèlement par le laboratoire de biochimie local selon la méthode décrite ci-dessus et par le Laboratoire Départemental de l'Ain selon la méthode de Kjeldahl. Les dosages réalisés parallèlement dans les deux laboratoires ont révélé un rapport de proportionnalité constant entre les deux méthodes pour 19 échantillons sur 20. En tenant compte du fait que le lait humain contient 25% d'azote dit « non protéique », il suffit d'apporter un facteur de correction de 1,27 aux dosages effectués par colorimétrie pour obtenir la valeur mesurée par la méthode de référence (**Annexe 3**). Ces résultats ont alors été vérifiés sur 30 échantillons supplémentaires qui ont confirmé la remarquable concordance entre les deux techniques.

Ainsi, le lait maternel est enrichi de manière individualisée pour les protéines en routine depuis octobre 2017 au sein du CHU de Dijon-Bourgogne. L'enrichissement en lipides et glucides reste standardisé. Cependant, il y a une logique à insister sur la personnalisation de la fortification en protéines, par rapport aux autres nutriments. Comme nous l'avons expliqué

précédemment, la part des apports protidiques dans la croissance du nouveau-né prématuré est prépondérante. Alors que le nouveau-né à terme augmente plus rapidement sa masse grasse que sa masse maigre lors des premiers mois de vie, le nouveau-né prématuré quant à lui voit augmenter de manière quasi égale sa masse grasse et sa masse maigre. Une étude européenne multicentrique et randomisée publiée en 2017 a montré les bénéfices sur le gain pondéral des prématurés d'un nouveau fortifiant à teneur plus élevée en protéines (+16% par rapport à un fortifiant standard) pour un même apport calorique [25]. Enfin, les protéines constituent un substrat pour la néoglucogenèse intervenant dans le métabolisme glucidique. Elles jouent donc un rôle dans la prévention des hypoglycémies dont l'impact est nocif pour le développement neurologique du prématuré [26].

A l'inverse, le lait de certaines mères étant particulièrement riche en protéines, en particulier en début de lactation, enrichir le lait sur une base standardisée peut générer un apport excessif en protéines par rapport aux recommandations et être à l'origine de complications notamment digestives [16,27].

Nous avons donc voulu savoir si cet enrichissement personnalisé uniquement sur les protéines avait un intérêt clinique pour les enfants prématurés et en premier lieu sur leur prise de poids. A notre connaissance, peu d'études jusqu'à présent se sont intéressées à l'effet sur la croissance des enfants prématurés d'une fortification individualisée ciblée uniquement sur les protéines du lait maternel. Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective au sein de notre population locale de prématurés bénéficiant d'une fortification individualisée sur les protéines lactées.

Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'effet d'une fortification protéique individualisée du lait maternel sur la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés.

POPULATION ET METHODE

1 - Population

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique visant à évaluer les effets d'un enrichissement protéique individualisé du lait maternel sur la croissance pondérale des prématurés. Elle a été réalisée entre le 1er mai 2018 et le 30 avril 2019, après la modification des pratiques de fortification du lait maternel en 2017 dans nos services (fortification individualisée du lait maternel ciblée sur les protéines).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- enfant né vivant entre 25 SA et 33 SA + 6 jours inclus,
- *et* alimentation avec du lait maternel,
- *et* indication d'enrichissement pendant au moins 3 semaines consécutives.

La période de suivi de 3 semaines a été choisie afin que les prématurés nés entre 33 et 33 SA + 6 jours puissent être inclus, la fortification étant souvent stoppée vers 37 SA.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- hypotrophie sévère < 3^{ème} percentile (ou -2DS),
- malformation, pathologie digestive ou maladie génétique connue en anténatal.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- arrêt de la fortification > 3 jours consécutifs ou > 2 fois 2 jours consécutifs pendant les 3 semaines de suivi pour tableau digestif aigu (entérocolite ulcéro-nécrosante -ECUN - ou ballonnement abdominal),
- arrêt de l'alimentation entérale > 2 jours consécutifs pendant les 3 semaines de suivi pour tableau digestif aigu (ECUN ou ballonnement abdominal),
- recours au lait pour prématuré sur 2 alimentations entérales ou plus par jour pendant 2 jours consécutifs ou plus de 3 jours au total sur les 3 semaines de suivi,
- recours au lait féminin > 20% de la ration totale de la période de 3 semaines de suivi,
- transfert dans un autre établissement hospitalier ou décès pendant la période de 3 semaines de suivi.

2 – Méthode

a) Recueil de données

Protégées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), les données ont été recueillies de manière prospective dans les dossiers médicaux pédiatriques de chaque enfant. Les principales caractéristiques recueillies étaient l'âge gestationnel et le poids à la naissance, au début de l'enrichissement, au début de chaque semaine de suivi et à la fin de la période de suivi de 3 semaines.

Les autres caractéristiques recueillies étaient le sexe, le type de grossesse (singleton, gémellaire ou triple), les taux moyen et médian de protéines dans le lait maternel ainsi que leurs évolutions au cours du temps, le recours à du lait féminin ou du lait pour prématuré pour insuffisance de lait maternel, et la présence ou l'absence de complications ou comorbidités liées à la prématurité au cours du séjour hospitalier.

Les différentes complications ou comorbidités liées à la prématurité recensées étaient les suivantes :

- rétinopathie du prématuré (ROP) stade ≥ 3 ,
- hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de grade III ou IV selon les critères échographiques de la classification de Papile,
- leucomalacie péri-ventriculaire (LMPV),
- dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) défini par une oxygénéodépendance à J28,
- recours à des diurétiques,
- infection néonatale précoce ou sepsis secondaire définie par une hémoculture positive,
- mauvaise tolérance digestive définie par un ballonnement abdominal,
- entérocolite ulcéro-nécrosante avec un score de Bell > 2 ,
- hypoglycémie nécessitant ou non le recours à du lait pour prématuré.

b) Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la proportion d'enfants restés eutrophes, c'est-à-dire ayant un poids $> -1,3DS$ du poids théorique pour l'âge après 3 semaines de fortification individualisée du lait maternel.

c) Critères de jugement secondaires

Nos critères de jugement secondaires incluait :

- la proportion d'enfants ayant un poids < -2DS pour l'âge après 3 semaines de fortification du lait maternel (évolution vers le RCEU sévère),
- la proportion d'enfants stabilisant ou gagnant du poids par rapport à leur poids au début du suivi et par rapport à leur poids de naissance (delta Z-score > 0),
- le gain pondéral quotidien moyen et son rapport au gain quotidien théorique pour le terme au cours des 3 semaines de fortification (le gain pondéral quotidien attendu variant avec l'âge gestationnel).

Le rapport de gain pondéral quotidien correspond au pourcentage de poids pris ou perdu à un instant donné par rapport au poids attendu à ce même instant. Il est défini par la formule suivante : (poids réel – poids attendu) / poids réel.

d) Analyses complémentaires

Les analyses complémentaires consistaient en la comparaison du gain pondéral moyen quotidien, au cours de la période de fortification et depuis la naissance, des enfants dont le taux de protéines moyen dans le lait maternel était ≤ 12 g/L, à ceux dont le taux était > 12 g/L.

e) Protocole de nutrition entérale fortifiée du CHU de Dijon-Bourgogne

La nutrition entérale est débutée dès le premier jour de vie de l'enfant sur sonde gastrique, à raison de 7 à 8 alimentations par jour de lait de féminin puis de lait maternel dès que possible non fortifié. Cette nutrition entérale dite « trophique » (< 20-25 ml/kg/j de lait non fortifié) est maintenue entre 2 et 7 jours en fonction de l'état clinique de l'enfant puis augmentée progressivement de 15 à 25 ml/kg/j selon la tolérance digestive.

La fortification du lait est débutée à 110 kcal/kg/j et 2 g/kg/j de protéines dès que les volumes de lait atteignent 70 à 100 ml/kg/j et si l'état clinique de l'enfant le permet. Elle est augmentée progressivement par palier de 48-72h en moyenne pour atteindre 130 kcal/kg/j et 3 à 3,5 g/kg/j de protéines, et est ensuite poursuivie tant que la tolérance digestive est bonne, avant d'être réévaluée à environ 36-37 SA. Elle consiste en l'ajout standardisé de lipides (LIQUIGEN[®]) et de glucides (dextrine maltose), et en une supplémentation individualisée en protéines par utilisation d'un fortifiant protido-glucidique (FORTI-PRE[®]). Réalisée par les diététiciennes de la biberonnerie selon la demande du médecin prescripteur du lundi au vendredi (pas de modification des souhaits de fortification les week-ends avec même base de

calcul du vendredi au dimanche inclus), elle est calculée en fonction du taux de protéines des différents lots de lait maternel délivrés par le lactarium. Le lait cru utilisé dans les services est fortifié sur la base du taux de protéines mesuré dans le lait maternel pasteurisé le plus récent (« biberons secs » fournis quotidiennement par la biberonnerie).

Le dosage des protéines totales dans le lait maternel est réalisé sur chaque lot selon la nouvelle technique automatisée colorimétrique au rouge de pyrogallol. Conformément à la loi, les parents étaient informés de l'enrichissement du lait maternel et de l'étude en cours au moyen d'une affiche mise à disposition au lactarium (**Annexe 4**).

f) Évaluation de la croissance post-natale

Dans les services de néonatalogie, les enfants sont pesés quotidiennement jusqu'à reprise de leur poids de naissance puis 3 fois par semaine. Pour l'étude, les poids de naissance, de début de fortification, de début de chaque semaine de fortification et de fin de suivi ont été convertis en déviations standards (Z-scores) par rapport au poids théorique pour l'âge et en percentiles, à l'aide d'un calculateur réalisé à partir des courbes de croissance fœtale non sexuées établies par le Collège Français d'Échographie Fœtale et disponible sur internet (<http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/biometres/foetometre>) [7].

g) Analyse statistique

Calcul du nombre de sujet nécessaires :

Une analyse préliminaire retrouvait 33 enfants admis en 2016 au CHU de Dijon-Bourgogne avec une indication de fortification du lait, parmi lesquels 29 correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude. A noter que la prise en charge nutritionnelle n'avait pas changé entre 2016 et 2018. Après 3 semaines de fortification standardisée, 24% (7/29) des enfants conservaient ou retrouvaient un poids $> -1,3DS$ du poids théorique pour l'âge. L'hypothèse a priori dans cette étude était que la fortification protéique individualisée permettrait d'obtenir une proportion de 40% d'enfants avec un poids $> -1,3DS$ après 3 semaines de fortification individualisée. En considérant un risque alpha à 0.05% et une puissance de 80%, il faudrait inclure au minimum 36 sujets pour pouvoir démontrer une différence significative. En considérant un taux d'attrition de 10% nous envisagions de recruter 40 patients dans cette étude.

Analyse statistique :

Une analyse descriptive de la cohorte a été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées en pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées avec leur médiane. L'analyse principale comparant le taux de succès dans la cohorte d'étude au taux de succès de la valeur de référence a été réalisée par un test du χ^2 pour échantillons indépendants. Les analyses secondaires ont été réalisées selon les mêmes modalités que l'analyse principale. Pour tous les tests, une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA® 12.0.

RESULTATS

1 – Population

a) Description générale de la population

Vingt-trois nouveau-nés ont été inclus (**Diagramme de flux - Figure 1**). Les principales caractéristiques néonatales sont résumées dans le **Tableau 1**. On retrouvait 11 filles et 12 garçons nés entre 25 et 32 SA, avec une majorité de singletons. Le poids moyen à la naissance était de 1269g (± 288) soit $-0,4$ DS ($\pm 0,9$).

Les principales complications et comorbidités associées à la prématurité sont présentées dans le **Tableau 2**. La dysplasie broncho-pulmonaire et la mauvaise tolérance digestive définie par un ballonnement abdominal sans nécessité de mise à jeun étaient les comorbidités les plus fréquentes, affectant plus d'un tiers des enfants.

b) Taux de protéines dans le lait maternel

L'évolution des taux de protéines lactées est présentée dans la **Figure 2**. Les taux minimal et maximal de protéines lactées à l'initiation de l'enrichissement étaient respectivement de 14,9 g/L et 39,2 g/L. Le taux de protéines était à son maximum la première semaine de lactation puis diminuait progressivement en 2 à 3 semaines pour ensuite se stabiliser. Le taux médian après stabilisation était de 12,4 g/L, avec un minimum de 8,7 g/L et un maximum de 17,9 g/L. L'enrichissement du lait a été débuté à 2g de protéines par kilogramme de poids de l'enfant et par jour entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de vie en fonction de la tolérance digestive de l'alimentation entérale. Il a ensuite été progressivement augmenté jusqu'à 3 g/kg/j (pour 18 enfants) ou 3,5 g/kg/j (pour 5 enfants) en 5 jours en moyenne. La nécessité de recours à l'utilisation de lait féminin issu de dons ($< 20\%$ de la ration totale sur la période de suivi) pour insuffisance de lait maternel était constatée dans 73,9% des cas, et cela dans la majorité des cas au cours de la première semaine d'enrichissement.

2 - Croissance pondérale

a) Critère de jugement principal

La proportion d'enfants ayant un poids $> -1,3$ DS du poids théorique pour l'âge après 3 semaines de fortification individualisée du lait maternel était de 30,4% (**Tableau 3, Figure 3**).

b) Stabilisation ou prise de poids

Aucun des enfants n'a gagné en Z-score ou même seulement stabilisé son Z-score entre la naissance et la fin de la période de suivi. Par contre, plus de la moitié (52,2%) des enfants ont stabilisé ou gagné en Z-score entre le début et la fin de la période de suivi (**Tableau 4**).

c) Évolution vers un retard de croissance pondérale extra-utérin sévère

Entre la naissance et le premier jour d'enrichissement, tous les enfants ont perdu du poids et un tiers d'entre eux ont évolué vers un RCEU sévère. Entre le début et la fin de la période d'enrichissement, un enfant de plus était en RCEU sévère, soit au total près de 40% des enfants (**Tableau 3 et Figure 3**).

d) Croissance pondérale quotidienne

Le gain pondéral moyen était à son maximum au cours de la troisième semaine d'enrichissement pour 12 des 23 enfants, avec un gain maximal de 57,1 g/j.

Pendant la période d'enrichissement, les enfants ont en moyenne pris quotidiennement 3,7% de poids en plus que ce qu'ils auraient dû prendre (médiane +1,1%) (**Tableau 4**).

3- Comparaison des groupes d'enfants en fonction du taux moyen de protéines dans le lait maternel

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5**.

Chez un bébé sur cinq (21,7 %), le taux de protéines dans le lait maternel était ≤ 12 g/L.

Depuis la naissance, les enfants dont le taux de protéines dans le lait maternel était ≤ 12 g/L ont pris significativement plus de poids (en g/j) que ceux dont le taux était > 12 g/L ($18,6 \pm 3,2$ vs $13,7 \pm 3,1$; $p = 0,005$).

Au cours des 3 semaines de fortification, les enfants dont le taux de protéines moyen dans le lait maternel était ≤ 12 g/L ont pris de manière non significative quotidiennement plus de poids (en g/j) que ceux dont le taux était > 12 g/L ($26,8 \pm 4,9$ vs $21,6 \pm 6,6$; $p = 0,11$). Cette différence non significative était retrouvée dans la première et la troisième semaine d'enrichissement (respectivement $23,4 \pm 7,1$ vs $18,6 \pm 8,4$; $p = 0,26$ et 38 ± 19 vs $26,1 \pm 11,8$; $p = 0,09$).

DISCUSSION

Cette étude observationnelle ne nous a pas permis de conclure à une amélioration significative de la croissance pondérale des prématurés de moins de 34 SA grâce à la fortification individualisée ciblée sur les protéines du lait maternel. Notre objectif de 40% d'enfants avec un poids supérieur à $-1,3DS$ après 3 semaines d'enrichissement n'a pas été atteint, la période d'inclusion, trop courte, ne nous ayant pas permis de réunir suffisamment d'enfants.

Cependant, ces premiers résultats sont encourageants. Parmi les 23 prématurés inclus dans notre étude, nous avons constaté qu'un peu moins d'un tiers (30,4%) d'entre eux se situaient à un seuil de poids supérieur à $-1,3DS$ après 3 semaines de fortification (contre un quart - 24% - après 3 semaines d'enrichissement standardisé), et que plus de la moitié (52,2%) des enfants avaient stabilisé ou gagné en Z-score au cours des 3 semaines d'enrichissement individualisé contre un tiers (34,5%) dans l'évaluation primaire. A noter que les modalités de suivi et d'allaitement étaient les mêmes en 2016 et en 2018. De plus, pendant la période d'enrichissement, les enfants ont en moyenne pris quotidiennement 3,7% de poids en plus que ce qu'ils auraient dû prendre, alors qu'en 2016 ils en ont perdu en moyenne quotidiennement 4,4%.

Les données de notre étude sont concordantes avec celles déjà publiées. Reali et *al.* rapportent en 2013 que seulement 27,7% des prématurés de leur cohorte avaient un poids supérieur au 10^{ème} percentile (soit $> -1,3DS$) avec un enrichissement individualisé du lait maternel, ce qui est très proche de nos résultats [28]. Il faut néanmoins souligner qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de définition consensuelle du RCEU. Celui-ci est défini soit comme un poids inférieur au 10^{ème} percentile ou un Z-score inférieur à $-1,3 DS$ (3^{ème} percentile ou $-2 DS$ pour le RCEU sévère) pour un âge gestationnel donné, soit comme une diminution du Z-score entre la naissance et un âge gestationnel donné supérieure à 1 pour le RCEU modéré (supérieur à 2 pour le RCEU sévère) [3,9,29]. Ces constatations rendent alors difficile la comparaison de nos données avec celles actuellement publiées. Un certain nombre d'études dont la méta-analyse réalisée par la Cochrane en 2018 s'accordent pour dire que l'enrichissement protéique du lait maternel favoriserait une meilleure croissance pondérale des nouveau-nés prématurés [16,18,30]. Par ailleurs, une étude publiée en 2017 par Rigo et son équipe a quant à elle

montré que l'utilisation d'un fortifiant à teneur plus élevée en protéines permettait un gain pondéral quotidien moyen supplémentaire de +2,3 g/j [25].

Cependant, notre étude présente des limites. Des critères d'exclusion stricts sont à l'origine du petit effectif de notre population. Nos critères d'inclusion et d'exclusion étaient conçus afin d'éviter un maximum de biais. Le choix de ne pas inclure les enfants présentant un RCIU sévère inférieur à -2DS à la naissance permettait de ne pas influencer les résultats, les complications associées à l'hypotrophie étant plus importantes (augmentation de la morbi-mortalité, entéropathie, etc.) et le potentiel de croissance différent de celui des nouveau-nés eutrophes [1,31]. Par ailleurs, l'enrichissement individualisé du lait de donneuse n'étant pas encore pratiqué en routine dans le service, tant que la pertinence clinique d'un enrichissement personnalisé exclusivement sur les protéines n'avait pas été établie, nous avons choisi de n'inclure que les enfants alimentés avec le lait de leur propre mère. Or l'allaitement en cas de naissance prématurée n'est pas facile à mettre en place entre la pathologie éventuelle, la fatigue et l'anxiété maternelle. De nombreuses mères dans notre service n'arrivent pas à obtenir une lactation suffisante. Le seuil retenu de 20% de lait de donneuse autorisé pour l'alimentation des enfants sur les 3 semaines de suivi était quant à lui totalement arbitraire. Mais il aurait été difficile d'analyser la croissance d'un enfant alimenté par du lait enrichi en partie de manière standardisée et en partie personnalisée. Le nombre de sujets nécessaires n'a donc pas été atteint, nous conférant un manque de puissance dans nos analyses statistiques. Ce petit effectif ne nous a pas permis de faire une analyse comparative de nos deux cohortes (2016 et actuelle), ni d'analyses en sous-groupe pour l'étude de l'évolution de la croissance en fonction de l'âge gestationnel.

Le choix des courbes a pu également influencer l'estimation de la croissance des enfants. Nous avons choisi d'utiliser les courbes de croissance fœtales non sexuées établies par le CFEF, publiées en 2015 [32]. Elles permettent par la formule d'Hadlock et à partir de données biométriques, d'établir une estimation du poids fœtal exprimée en Z-scores (DS) ou en percentiles [33]. Il existe pourtant de nombreuses courbes de croissance post-natale, la courbe idéale devant se rapprocher le plus possible de la croissance intra-utérine (fœtale) afin d'assurer une croissance cérébrale optimale [4,6]. Les courbes de Fenton et leurs Z-scores sont largement utilisées dans de nombreuses études mais présentent également des limites. Tout comme les courbes pré-natales, elles ne prennent pas en compte l'adaptation post-natale comme la perte de poids physiologique des premiers jours ni le potentiel de rattrapage des

enfants nés avec un RCIU [34]. Elles ont été réalisées à partir des données anthropométriques de près de 4 millions de prématurés nés entre 1987 et 2012 dans 6 pays développés (Allemagne, Etats-Unis, Italie, Australie, Ecosse, Canada) [35]. Ce sont donc des courbes néonatales et non fœtales. D'autres courbes ont été publiées en 2008 par l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Dijon-Bourgogne [36]. Elles proposent une distribution du poids de naissance dite « supernormale » en fonction de l'âge gestationnel et du sexe, à partir d'un échantillon de grossesses non compliquées (exclusion des pathologies maternelles et fœtales pouvant retentir sur le poids). Ces courbes débutant à 28 SA, nous n'avons pu les utiliser pour notre travail. Depuis janvier 2018, le CFEF recommande l'utilisation des courbes développées par INTERGROWTH-21st. Elles ont l'avantage de décrire un modèle optimal de croissance fœtale applicable dans le monde entier et permettent de repérer toute déviation en rapport avec des conditions pathologiques réelles ou simplement environnementales. Par ailleurs elles sont utilisables pour le suivi pré- et post-natal [37]. Néanmoins, nous avons fait le choix de conserver les courbes qui étaient la référence en France lors de la réalisation de notre évaluation primaire en 2016 afin de ne pas affecter les résultats.

Enfin, dans notre cohorte, un enrichissement complet était atteint dans un délai de 3 à 9 jours après son initiation. La période d'évaluation débutait avec l'enrichissement pour des raisons pratiques : débuter plus tard nous aurait conduit à exclure encore plus d'enfants (transférés, supplémentés en lait pour nourrisson de petit poids ou en cas d'insuffisance lactée maternelle). La croissance de la première semaine est donc le reflet d'un enrichissement non optimal. Or la composition du lait se modifie sensiblement dans les premières semaines de vie. Le taux de protéines est élevé les 3 à 5 premiers jours suivant l'accouchement puis décroît progressivement sur 10 à 20 jours avant de se stabiliser entre 8 et 12 g/L [38]. Il est fort probable qu'une analyse de plus longue durée et débutant plus à distance de la naissance aurait davantage favorisé l'enrichissement individualisé.

Aucun des enfants de notre cohorte n'a gagné en Z-score ou même seulement stabilisé son Z-score entre la naissance et la fin du suivi. Nous avons constaté au contraire l'installation d'un RCEU sévère chez 9 enfants. L'apparition d'un RCEU est fréquente chez les prématurés, en particulier chez ceux dont le poids de naissance est inférieur à 1500g [39-41]. D'origine multifactorielle, il est dans plus de la moitié des cas secondaire à une nutrition insuffisante [3, 41-43]. Les premières semaines de vie du prématuré sont primordiales pour sa croissance et son développement ultérieurs. Elles comprennent le temps de la nutrition entérale et celui de

la nutrition parentérale. Cette dernière est nécessaire pour atteindre l'objectif protéino-énergétique des premiers jours, la nutrition entérale étant initialement insuffisante du fait d'une immaturité digestive [44,45]. L'équipe de Miller a identifié un ralentissement de la croissance pondérale plus fréquent au cours de cette phase transitionnelle entre nutrition parentérale et nutrition entérale. Celui-ci était principalement lié à un déficit protidique qui pouvait majorer jusqu'à 5 fois le risque de RCEU [46]. D'autres auteurs comme Embleton et *al.* se sont intéressés aux conséquences d'un déficit précoce en protéines pendant la première semaine de vie des prématurés. Ils ont démontré que ce déficit pouvait atteindre jusqu'à 12 à 14 g/kg de protéines lors de la première semaine de vie [3]. Son impact sur le développement neurologique (déficit cognitif, trouble du comportement ou des apprentissages), l'apparition de maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle) ou métaboliques (obésité ou diabète) est maintenant bien décrit [2,11,47-49]. Ainsi, la nutrition précoce, la croissance post-natale et le développement cérébral sont trois facteurs fortement intriqués dans la survie sans séquelle du prématuré [47,50]. La prévention de l'apparition d'un RCEU est donc l'un des enjeux principaux des néonatalogues.

C'est pourquoi l'ESPGHAN a émis des recommandations concernant les apports protidiques : de 3,5 à 4,5 g/kg/j en insistant particulièrement chez les grands prématurés. Or nos habitudes de service font que ces objectifs d'apports ne sont que très rarement atteints. Les enrichissements sont trop peu souvent supérieurs à 3 g/kg/j, probablement par crainte de conséquences potentiellement néfastes sur la fonction rénale à long terme. Dans notre population, le RCEU sévère était présent dans plus d'un tiers (39,2%) des cas versus 34,5% en 2016, alors qu'il est estimé à 27,5% dans la littérature [51]. L'incidence du RCEU évaluée à 36 SA est très variable dans la littérature, estimée entre 40 et 90% selon les cohortes. Elle tend à diminuer ces dernières années chez les prématurés, notamment de très petit poids de naissance, entre 45 et 50% [3,18]. Une incidence plus importante dans notre étude (69,6%) peut s'expliquer en partie par le fait que notre recueil a été réalisé chez des enfants nés entre 25 SA et 34 SA, après 3 semaines de fortification et non à 36 SA d'âge post-conceptionnel, mais probablement aussi par des apports inférieurs aux recommandations. Dans la mesure où nous avons constaté, même avec des apports non optimaux, un certain effet de l'enrichissement personnalisé ciblé sur les protéines, il est probable que le respect des apports protéiques et caloriques spécifiquement recommandés par l'ESPGHAN permettrait d'obtenir de meilleurs résultats. Il faut souligner également que les prématurés de notre cohorte dont le taux de protéines dans le lait maternel était inférieur à 12 g/L ont paru tirer les meilleurs

bénéfices de l'ajustement de leurs apports protéiques, avec une prise moyenne de 5g de plus par jour, que ceux dont le taux de protéines lactées était supérieur à 12 g/L ($p = 0,005$). Cela soulève la question de l'enrichissement du lait de donneuses. En effet, les enfants dont les mères ne peuvent ou ne veulent pas allaiter reçoivent du lait de lactarium. Or, le plus souvent, les laits issus de dons proviennent de mère allaitant depuis au moins un mois, sans limite de temps officielle, et dont la lactation est supérieure aux besoins de leur enfant, s'avérant parfois même excessive [52]. Leur utilisation est bénéfique sur de nombreux plans (digestibilité, prévention de l'ECUN, immunité, etc.), mais leurs taux protéiques sont plus faibles, parfois bien inférieurs à 12 g/L. L'enrichissement standardisé apparaît donc comme encore moins adapté pour ces laits de donneuses, avec un risque de sous enrichissement. L'effet potentiellement négatif sur la croissance, conduit actuellement au remplacement trop précoce par une préparation industrielle pour nourrisson de petit poids et prématuré et à la perte pour ces enfants des bénéfices du lait féminin.

Pour les enfants dont le taux de protéines dans le lait maternel était supérieur au taux utilisé pour l'enrichissement standardisé, la méthode individualisée leur a évité un apport protéique supplémentaire inacceptable [18]. En effet, nous avons pu constater dans notre cohorte des taux supérieurs à 20g/L. Un nouveau-né prématuré de 1500g recevant ce lait enrichi à 4 g/kg/j sur une base standardisée recevrait en réalité près de 8 g/kg/j de protéines. Si l'effet positif sur la croissance d'un apport protéique important a été largement étudié, les effets délétères en particulier sur un rein immature sont beaucoup moins clairs et conduisent à rester prudent sur l'intensité de la charge protéique acceptable à ces âges de la vie [53-56].

Nous pouvons donc continuer notre évaluation sur cette technique d'enrichissement individualisé ciblé sur les protéines du lait maternel au sein de notre centre. Il est prévu de poursuivre les inclusions afin d'étoffer les effectifs et de permettre une comparaison avec notre cohorte historique de 2016.

CONCLUSION

L'analyse des enfants inclus dans cette étude a montré que près d'un enfant prématuré sur trois ayant bénéficié d'une fortification individualisée ciblée sur l'apport protidique avait conservé un poids supérieur à $-1,3DS$, contre un enfant sur quatre lorsque la fortification était standardisée. Nous ne pouvons pas conclure à une amélioration significative de la croissance pondérale de ces prématurés grâce à la fortification individualisée ciblée sur les protéines du lait maternel car la puissance de notre étude était insuffisante, et notre objectif de 40% d'enfants avec un poids supérieur à $-1,3DS$ après 3 semaines de fortification n'était pas atteint.

Néanmoins, les enfants pour lesquels le taux de protéines dans le lait maternel était inférieur à celui utilisé habituellement pour la fortification standardisée (12 g/L) étaient ceux qui paraissaient tirer les meilleurs bénéfices de la fortification individualisée sur le plan de la croissance pondérale. Quant à ceux pour lesquels le taux de protéines dans le lait maternel était supérieur au taux utilisé pour la fortification standardisée, la fortification individualisée a évité un apport protidique supplémentaire inacceptable. Ces premiers résultats sont encourageants. La technique de dosage des protéines dans le lait maternel proposée est simple et peu coûteuse, et permet de fortifier de manière individualisée et ciblée chaque pool de lait. Ainsi les apports protéiques spécifiquement recommandés par l'ESPGHAN pourraient être respectés pour chaque enfant.

Nous pouvons donc continuer notre évaluation sur cette technique de fortification individualisée ciblée sur les protéines au sein de notre centre. Il serait intéressant de poursuivre les inclusions afin d'étoffer les effectifs et de permettre une comparaison avec notre cohorte historique de 2016. D'autres études seront nécessaires afin d'étendre la fortification individualisée au lait de donneuses anonymes (dont la composition est sensiblement différente), afin que les nouveau-nés non allaités par leur mère puissent également en bénéficier. Enfin, la fortification individualisée dite « ajustable » bien que peu utilisée à l'heure actuelle pourrait constituer un complément intéressant à la fortification individualisée ciblée et mérite d'être également évaluée.

Le Président du jury,



Pr. *D. MUYET*

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 11 SEPTEMBRE 2013
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ 

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. EPIPAGE-2 Writing Group. 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;169(3):230-8.
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253-61.
3. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270-3.
4. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M. La nutrition du prématuré. *Archives de Pédiatrie.* 2011;18(3):313-23.
5. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ ESPEN/ ESPR/ CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition: fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018;37:2344-53.
6. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr.* 2002;132:1395S-577S.
7. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D, French College of Fetal Sonography (CFEF). Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(1):80-5.
8. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(12):1380-5.

9. Ego A. Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2013;42(8):872-94.
10. Picaud JC. Dénutrition périnatale: prise en charge nutritionnelle spécifique du nouveau-né. *Nutr Clin Métabolisme.* 2005;19:238-43.
11. Lapillonne A. Early nutrition and the development of the preterm infant. *Arch Pediatr.* 2010;17(6):711-2.
12. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. Growth outcomes of extremely low birth weight infant. *Arch Pediatr.* 2008;15(5):540-2.
13. Picaud JC. La nutrition entérale de l'enfant prématuré : évidences et controverses. Dans: *Néonatalogie : bases scientifiques.* Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier-Masson; 2017. p. 189-203.
14. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2010;50(1):85-91.
15. Turck D. Plan d'action : allaitement maternel. PNNS;2010. 40 p. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Plan_daction_allaitement_Pr_Turck.pdf.
16. Amissah EA, Brown J, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 6.
17. Ghisolfi J, Bocquet A, Bresson JL, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, et al. Diététique basée sur les preuves : que retenir pour la prescription d'une préparation pour nourrissons et d'une préparation de suite en 2007. *Archives de pédiatrie;* 2007. p.370-375.
18. De Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):529S-35S.

19. Guillou H, Pelissier JP, Grappin R. Méthodes de dosage des protéines du lait de vache. *Le Lait*, INRA Editions. 1986, 66 (2), p.143-175.
20. Peila C, Coscia A, Bertino E, Cavaletto M, Spertino S, Icardi S, et al. Effects of Holder pasteurization on the protein profile of human milk. *Ital J Pediatr*. 2016 7;42:36.
21. Lawrence RA. Storage of human milk and the influence of procedures on immunological components of human milk. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(430):14-8.
22. Picaud JC. Nutrition entérale de l'enfant prématuré. Dans : Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier-Masson; 2016. p. 383-389.
23. Buffin R, Decullier E, De Halleux V, Loys CM, Hays S, Studzinsky F, et al. Assessment of human milk composition using mid-infrared analyzers requires calibration adjustment. *J Perinatol*. 2017;37(5):552-7.
24. Moscone N. Dosage en routine des protéines dans le lait humain de lactarium. Mémoire de DIU Lactation humaine et allaitement maternel. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes;2017.
25. Rigo J, Hascoët JM, Billeaud C, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, et al. Growth and Nutritional Biomarkers of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(4):e83-93.
26. Mitanchez D, Champion V, Girard I, Dahan S, Demontgolfier I. La nutrition du prématuré: respecter son métabolisme protidique et glucidique. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17(6):770-1.
27. Polberger SK, Axelsson IA, Räihä NC. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. *Pediatr Res*. 1989;25(4):414-9.
28. Reali A, Greco F, Marongiu G, Deidda F, Atzeni S, Campus R, et al. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):529S-35S.

29. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F428-30.
30. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Mil. *Front Pediatr.* 2019 22;7:76.
31. French College of Gynecologists and Obstetricians. Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):1018-25.
32. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-8.
33. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, et al. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):193-8.
34. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(17):2252-7.
35. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59.
36. Rousseau T, Ferdynus C, Quantin C, Gouyon J-B, Sagot P, CMPRB. Liveborn birth-weight of single and uncomplicated pregnancies between 28 and 42 weeks of gestation from Burgundy perinatal network. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37(6):589-96.
37. Papageorghiou AT, Kemp B, Stones W, Ohuma EO, Kennedy SH, Purwar M, et al. Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):719-26.

38. Picciano MF. Representative values for constituents of human milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):263-4.
39. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):536-42.
40. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(5):1337-43.
41. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;124(2):649-57.
42. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, Van Den Akker CH, Van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:20-9.
43. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):e64-70.
44. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Arch Pediatr.* 2018;25(4):286-94.
45. Lapillonne A, Fellous L, Mokthari M, Kermorvant-Duchemin E. Parenteral nutrition objectives for very low birth weight infants: results of a national survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(5):618-26.
46. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):489-97.
47. Ehrenkranz RA. Nutrition, growth and clinical outcomes. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:11-26.

48. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S7-16.
49. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016;175:93-99.e1.
50. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:201-14.
51. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015;136(1):e84-92.
52. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):535-42.
53. De Curtis M, Rigo J. Nutrition and kidney in preterm infant. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 1:55-9.
54. Axelsson I. Effects of high protein intakes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2006;58:121-9;discussion 129-31.
55. Premji S, Fenton T, Sauve R. Does amount of protein in formula matter for low-birthweight infants? A Cochrane systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(6):507-14.
56. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD003959.

FIGURES et TABLEAUX

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

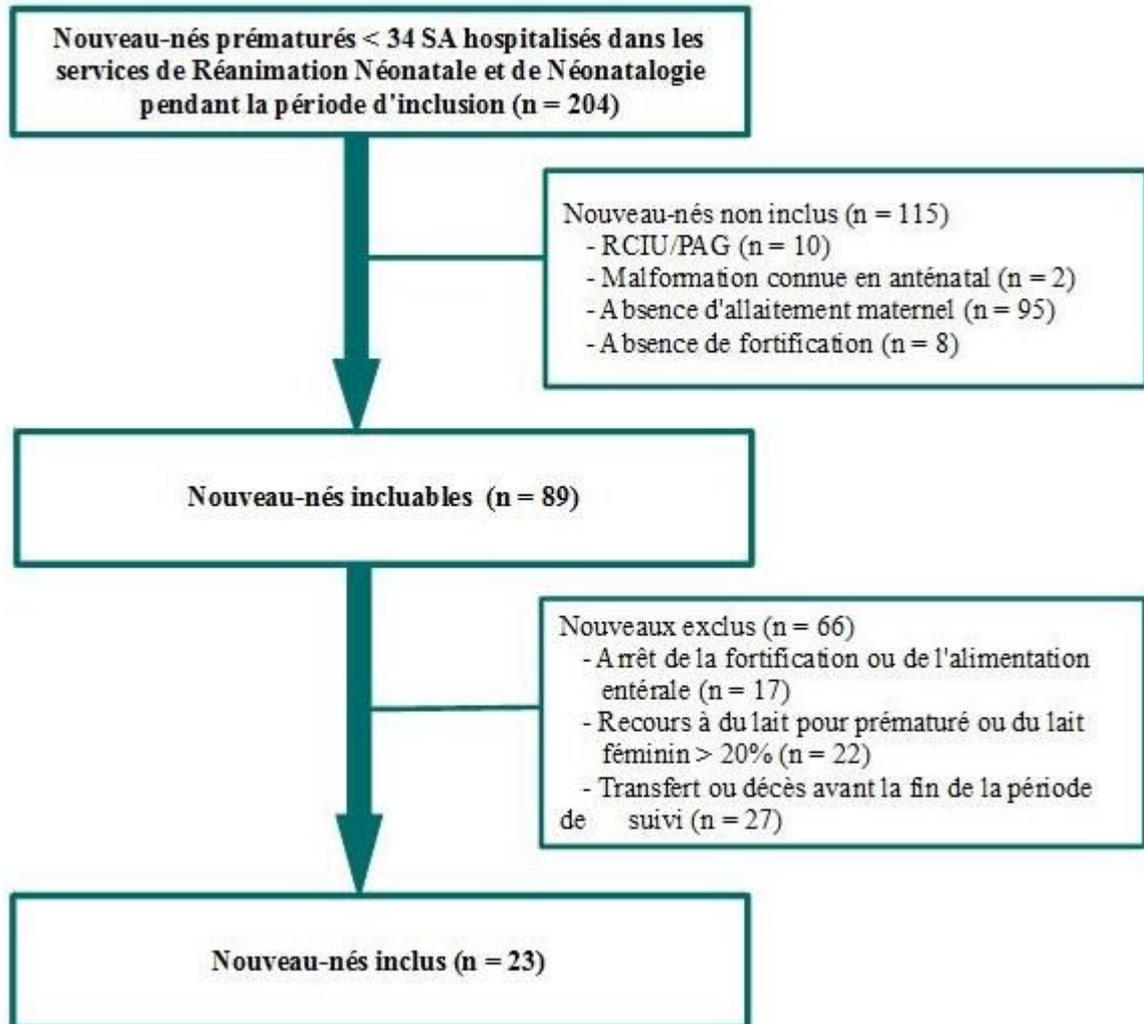


Figure 2 : Évolution des taux de protéines dans le lait maternel au cours du suivi

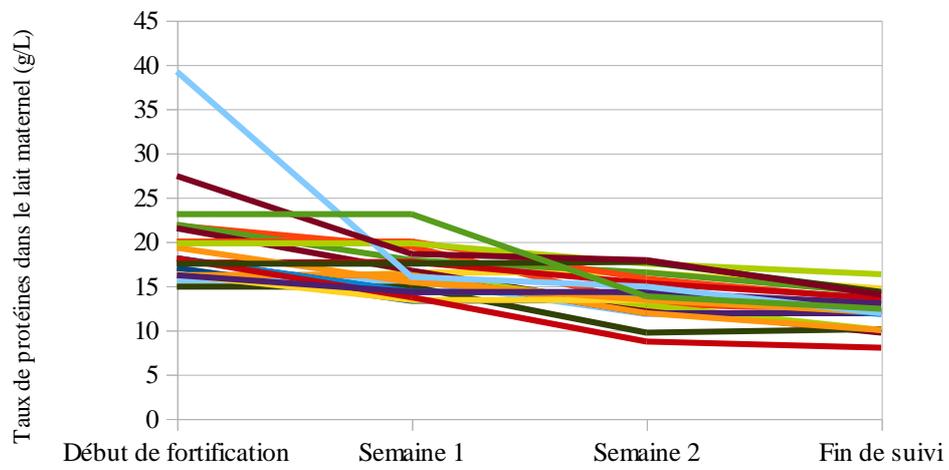
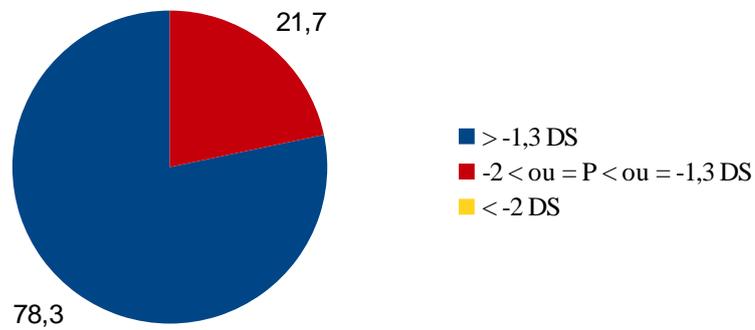
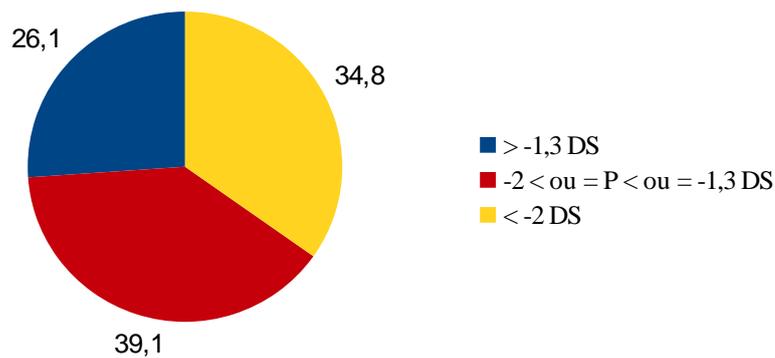


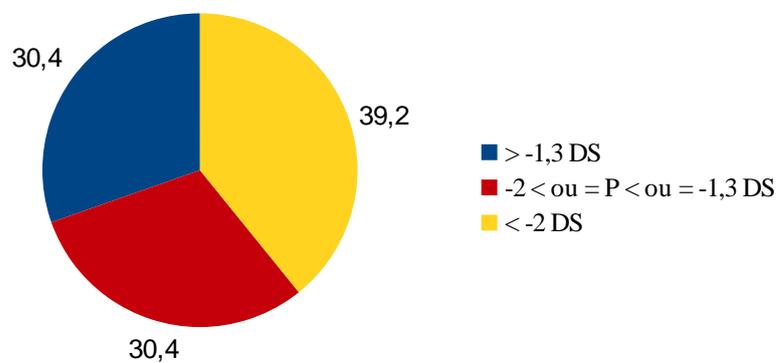
Figure 3 : Croissance pondérale des prématurés de la cohorte de 2018 aux différents temps de suivi



A : A la naissance



B : Au début de la fortification



C : A la fin du suivi

Tableau 1 : Principales caractéristiques des prématurés des cohortes de 2016 et de 2018

	Cohorte 2016 (n = 29)	Cohorte 2018 (n = 23)
Sexe (%)		
Féminin	34,5 (n = 10)	47,8 (n = 11)
Masculin	65,5 (n = 19)	52,2 (n = 12)
Type de grossesse (%)		
Singleton	86,2 (n = 25)	65,2 (n = 15)
Gémellaire	13,8 (n = 4)	21,8 (n = 5)
Triple	0 (n = 0)	13,0 (n = 3)
Terme médian [minimal - maximal] (SA)		
Naissance	25 [25 - 33]	29 [25 - 32]
Début de fortification	30 [27 - 34]	31 [27 - 33]
Fin du suivi	33 [30 - 37]	34 [30 - 36]
Poids médian [minimal - maximal] (en g et DS)		
Naissance	1170 [700 - 1920] -0,3 [-1,9 - 0,8]	1280 [875 - 1850] -0,6 [-1,8 - 1,3]
Début de fortification	1125 [715 - 2110] -1,7 [-2,8 - -0,4]	1265 [875 - 1840] -1,7 [-2,8 - -0,7]
Fin de suivi	1600 [970 - 2840] -1,8 [-3,2 - -0,5]	1770 [1230 - 2470] -1,8 [-2,7 - -0,8]

Tableau 2 : Principales complications et comorbidités liées à la prématurité de la cohorte de 2018

	Total (n = 23)
Complications et comorbidités associées à la prématurité	
(%)	
Rétinopathie du prématuré stade ≥ 3	0 (n = 0)
Hémorragie intra-ventriculaire grade III ou IV	0 (n = 0)
Leucomalacie péri-ventriculaire	4,3 (n = 1)
Dysplasie broncho-pulmonaire	43,5 (n = 10)
Recours aux diurétiques	26,1 (n = 6)
Infection néonatale précoce ou sepsis secondaire	13,0 (n = 3)
Mauvaise tolérance digestive (ballonnement)	39,1 (n = 9)
Entérocolite ulcéro-nécrosante Bell > 2	0 (n = 0)
Hypoglycémie	0 (n = 0)

Tableau 3 : Croissance pondérale des prématurés des cohortes de 2016 et de 2018 aux différents temps de suivi

	Cohorte 2016 (n = 29)	Cohorte 2018 (n = 23)
Poids de naissance (%)		
> -1,3DS (<i>eutrophe</i>)	82,8 (n = 24)	78,3 (n = 18)
-2 ≤ P ≤ -1,3 (<i>RCIU non sévère</i>)	17,2 (n = 5)	21,7 (n = 5)
< 2 DS (<i>RCIU sévère</i>)	0 (n = 0)	0 (n = 0)
Poids de début de fortification (%)		
> -1,3DS (<i>eutrophe</i>)	24,1 (n = 7)	26,1 (n = 6)
-2 ≤ P ≤ -1,3 (<i>RCEU non sévère</i>)	44,9 (n = 13)	39,1 (n = 9)
< -2 DS (<i>RCEU sévère</i>)	31,0 (n = 9)	34,8 (n = 8)
Poids de fin de suivi (%)		
> -1,3DS (<i>eutrophe</i>)	24,1 (n = 7)	30,4 (n = 7)
-2 ≤ P ≤ -1,3 (<i>RCEU non sévère</i>)	41,4 (n = 12)	30,4 (n = 7)
< -2 DS (<i>RCEU sévère</i>)	34,5 (n = 10)	39,2 (n = 9)

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RCEU : retard de croissance extra-utérin

Tableau 4 : Gain pondéral des cohortes de 2016 et de 2018 aux différents temps de suivi

	Cohorte 2016	Cohorte 2018
Nombre d'enfant ayant un delta Z-score		
> 0 (%)		
Depuis la naissance	10,3 (n = 3)	0 (n = 0)
Pendant les 3 semaines de fortification	34,5 (n = 10)	52,2 (n = 12)
Gain pondéral quotidien moyen et médian [minimum-maximum] (g/j)		
Depuis la naissance	14,1 / 13,7 [3,8 - 32,9]	14,8 / 15,5 [8,4 - 23,9]
Pendant les 3 semaines de fortification	21,6 / 19,8 [9,3 - 40,2]	22,7 / 22,1 [11,9 - 33,8]
Gain pondéral théorique moyen et médian [minimum-maximum] (g/j)		
Depuis la naissance	24,8 / 24,9 [18,6 - 32,8]	25,9 / 25,9 [20,4 - 32,7]
Pendant les 3 semaines de fortification	22,1 / 21,5 [16,8 - 27,6]	22,1 / 21,1 [16,9 - 27]
Rapport de gain moyen et médian [minimum - maximum] (%)		
Depuis la naissance	-41,4 / -46 [-88 - 15]	-42,2 / -41,2 [-3,2 - -63,4]
Pendant les 3 semaines de fortification	-4,4 / -8,2 [-62,4 - 77,6]	3,7 / 1,1 [-54,1 - 54,1]

Tableau 5 : Comparaison de la croissance pondérale des enfants en fonction du taux de protéines moyen dans le lait maternel

	Groupe « taux \leq 12 g/L »	Groupe « taux $>$ 12 g/L »	<i>p</i>
Effectif d'enfants (%)	21,7 (n = 5)	78,3 (n = 18)	
Gain pondéral moyen pendant les 3 semaines de suivi (g/j)	26,8 (\pm 4,9)	21,6 (\pm 6,6)	0,11
Gain pondéral moyen depuis la naissance (g/j)	18,6 (\pm 3;2)	13,7 (\pm 3,1)	0,005
Gain pondéral moyen semaine 1 (g/j)	23,4 (\pm 7,1)	18,6 (\pm 8,4)	0,26
Gain pondéral moyen semaine 2 (g/j)	19,2 (\pm 10,5)	20,4 (\pm 10,6)	0,81
Gain pondéral moyen semaine 3 (g/j)	38,0 (\pm 19,0)	26,1 (\pm 11,8)	0,09

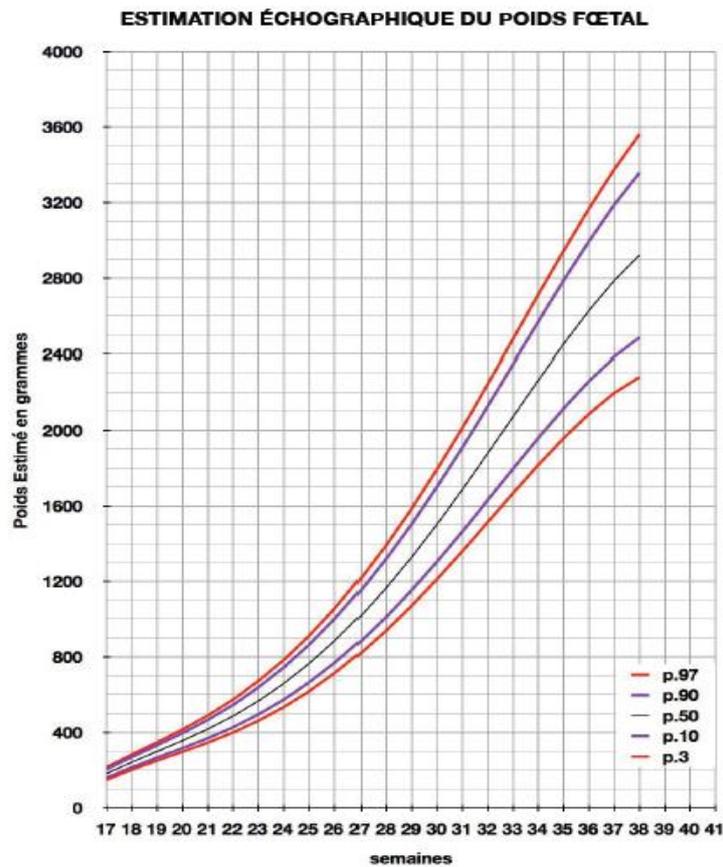
ANNEXES

Annexe 1 : Courbe d'estimation du poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF)

Âge gestationnel	p.3	p.10	p.50	p.90	p.97
17	148,35	159,10	182,04	204,96	215,72
18	202,89	215,61	242,75	269,90	282,62
19	251,15	266,57	299,47	332,37	347,79
20	297,62	316,46	356,66	396,86	415,71
21	346,17	369,16	418,22	467,27	490,26
22	400,08	427,94	487,39	546,84	574,70
23	461,98	495,45	566,84	638,23	671,69
24	533,93	573,72	656,80	743,48	783,27
25	617,35	664,18	764,10	864,01	910,85
26	713,05	767,66	884,16	1000,65	1055,26
27	821,24	884,34	1018,97	1153,60	1216,71
28	941,51	1013,84	1168,15	1322,45	1394,78
29	1072,85	1155,13	1330,66	1506,19	1588,47
30	1213,62	1306,57	1504,87	1703,17	1796,13
31	1361,58	1465,93	1688,55	1911,17	2015,52
32	1513,89	1630,36	1878,84	2127,32	2243,80
33	1667,06	1796,39	2072,28	2348,17	2477,49
34	1817,03	1969,93	2264,78	2569,63	2712,53
35	1959,12	2116,31	2451,66	2787,02	2944,21
36	2088,00	2260,22	2627,63	2995,03	3167,25
37	2197,79	2385,76	2786,76	3187,76	3375,73
38	2281,95	2486,39	2922,53	3358,68	3563,12

Hadlock 1985 - Am J Obstet Gynecol. 151:333-337

$$\text{Log}_{10}\text{EPF} = 1,326 + 0,0107\text{PC} + 0,0438\text{PA} + 0,158\text{LF} - 0,00326\text{PA}\times\text{LF}$$



Annexe 2 : Composition moyenne du lait maternel au cours du premier mois de lactation chez des mères ayant accouché prématurément, adapté d'après Anderson et al. (Pediatr Clin North Am 1985)

	J3-5	J8-11	J15-18	J26-29
Protides (g/L)	21	19	17	14
Lipides (g/L)	30	41	43	41
Glucides (g/L)	50	56	56	60
Énergie (kcal/dL)	58	71	71	70

Annexes 3 : Comparaison de l'analyse simultanée de 20 échantillons de lait humain par deux méthodes différentes

Lot	Taux protéines par la méthode colorimétrique du CHU (g/L)	Taux de protéines selon la méthode de Kjeldahl (g/L)	Ratio
1	6,7	15,7	2,34
2	6,58	11	1,7
3	6,33	10,6	1,7
4	6,41	10,7	1,7
5	9,2	15,3	1,7
6	8,66	13,7	1,6
7	9,65	15,7	1,6
8	15,8	24,4	1,5
9	8,13	14,3	1,7
10	9,78	16,5	1,7
11	9,63	15,7	1,6
12	19,91	33,6	1,7
13	8,72	15,2	1,7
14	13,5	22,3	1,6
15	7,65	11,9	1,5
16	5,92	10,1	1,7
17	8,47	14,4	1,7
18	5,93	10,8	1,8
19	13,9	21,6	1,5
20	6,31	10,8	1,7

CHU-DIJON Bourgogne

Evaluation médicale en cours, le lait destiné à votre bébé enrichi de manière personnalisée

Chers parents,

Le lait maternel est vital pour votre bébé et lui apporte ce dont il a besoin pour se fortifier, grandir et se défendre contre les infections.
Néanmoins, pendant les premières semaines, les besoins nutritionnels du bébé prématuré sont très élevés et le lait est transitoirement enrichi avant de lui être donné.



Nous menons actuellement une étude d'évaluation de pratiques, visant à évaluer l'efficacité d'une fortification protéique personnalisée du lait maternel sur la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés.
Si vous avez des questions, vous pouvez vous rapprocher du Dr S.BERT 0380295480.

Les informations recueillies sont enregistrées, de façon anonyme, dans un fichier informatisé, déclaré à la CNIL (N° 2172316) par Dr S. BERT pour évaluer l'efficacité d'une fortification protéique personnalisée du lait maternel sur la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés. Elles sont conservées pendant 2 ans et sont destinées au Dr I. BARNIER, interne.

Conformément à la loi « informatique et libertés »,* vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en contactant : Dr S. BERT, sophie.bert@chu-dijon.fr, 0380295480.

*Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

TITRE DE LA THESE :

Intérêt de la fortification individualisée ciblée sur les protéines du lait maternel dans la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés : une étude monocentrique dans les services de Réanimation Néonatale et de Néonatalogie du CHU de Dijon-Bourgogne.

AUTEUR : Mlle BARNIER Isabelle

RESUME :

Introduction : La qualité de la prise en charge nutritionnelle joue un rôle essentiel dans l'amélioration de la survie sans séquelle des prématurés. Un enrichissement du lait féminin est nécessaire pour obtenir un apport nutritionnel et calorique suffisant. Dans notre centre, en 2016, malgré une fortification standardisée, 20% seulement des prématurés conservaient un poids $> -1,3$ DS. Des études suggèrent qu'une fortification individualisée sur les protéines du lait maternel permettrait une croissance pondérale plus optimale.

Objectifs : Évaluer l'effet d'une fortification individualisée du lait maternel ciblée sur les protéines sur la croissance pondérale des nouveau-nés prématurés.

Matériels et méthode : Étude observationnelle prospective monocentrique réalisée entre mai 2018 et mai 2019, incluant tous les prématurés nés entre 25 SA et 34 SA, hospitalisés en Réanimation Néonatale et Néonatalogie au CHU de Dijon-Bourgogne, et alimentés avec du lait maternel fortifié de manière individualisée ciblée sur les protéines. Le critère de jugement principal était la proportion d'enfants ayant un poids $> -1,3$ DS du poids théorique pour l'âge après 3 semaines de fortification individualisée.

Résultats : Seulement 23 enfants ont été inclus sur les 40 prévus. La proportion d'enfants ayant un poids $> -1,3$ DS du poids théorique pour l'âge après 3 semaines de fortification individualisée était de 30,43%. Les nouveau-nés dont le taux lacté était inférieur au taux moyen (12 g/L) paraissaient bénéficier davantage de cette méthode.

Conclusion : Ces premiers résultats sont encourageants bien que non significatifs. La poursuite des inclusions permettra d'effectuer une comparaison avec notre cohorte historique de 2016.

MOTS-CLES : prématurité, lait maternel, fortification individualisée, croissance pondérale