

*Réseau Naitre et Devenir
Grenoble, 25 septembre 2012*

**Retard de croissance extra-utérin,
rattrapage staturo-pondéral: prise en
charge nutritionnelle des anciens
prématurés**

Pr. Jean-Charles Picaud

Néonatalogie, Hôpital de la Croix Rouse, Hospices Civils de Lyon

Faculté de médecine Lyon Sud, Université Claude Bernard Lyon I

jean-charles.picaud@chu-lyon.fr

A la sortie (36 SA): situation clinique?

Croissance?

- poids, taille, PC > -2 DS pour l'AG corrigé
- retard de croissance postnatal (RCEU)
 - <- 2 DS à 36 SA (EuT → HypoT ou HypoT → HypoT)
 - Cinétique de croissance négative
(Perte de > 1 DS pendant le séjour)

Pathologie ?

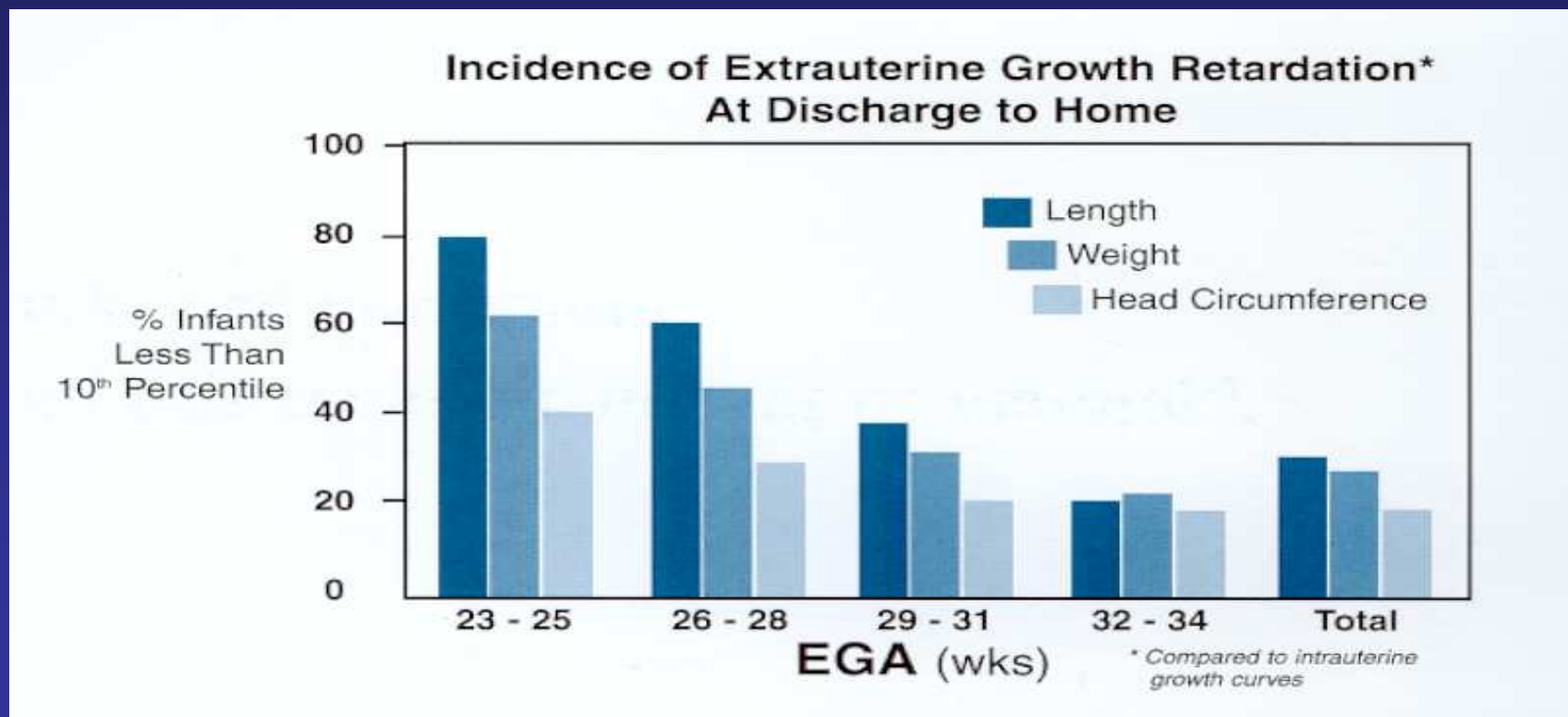
- Sans pathologie particulière
- Pathologie
 - respiratoire +++
 - reflux gastro-oesophagien

A la sortie (36 SA): situation clinique?

Croissance: aspect quantitatif

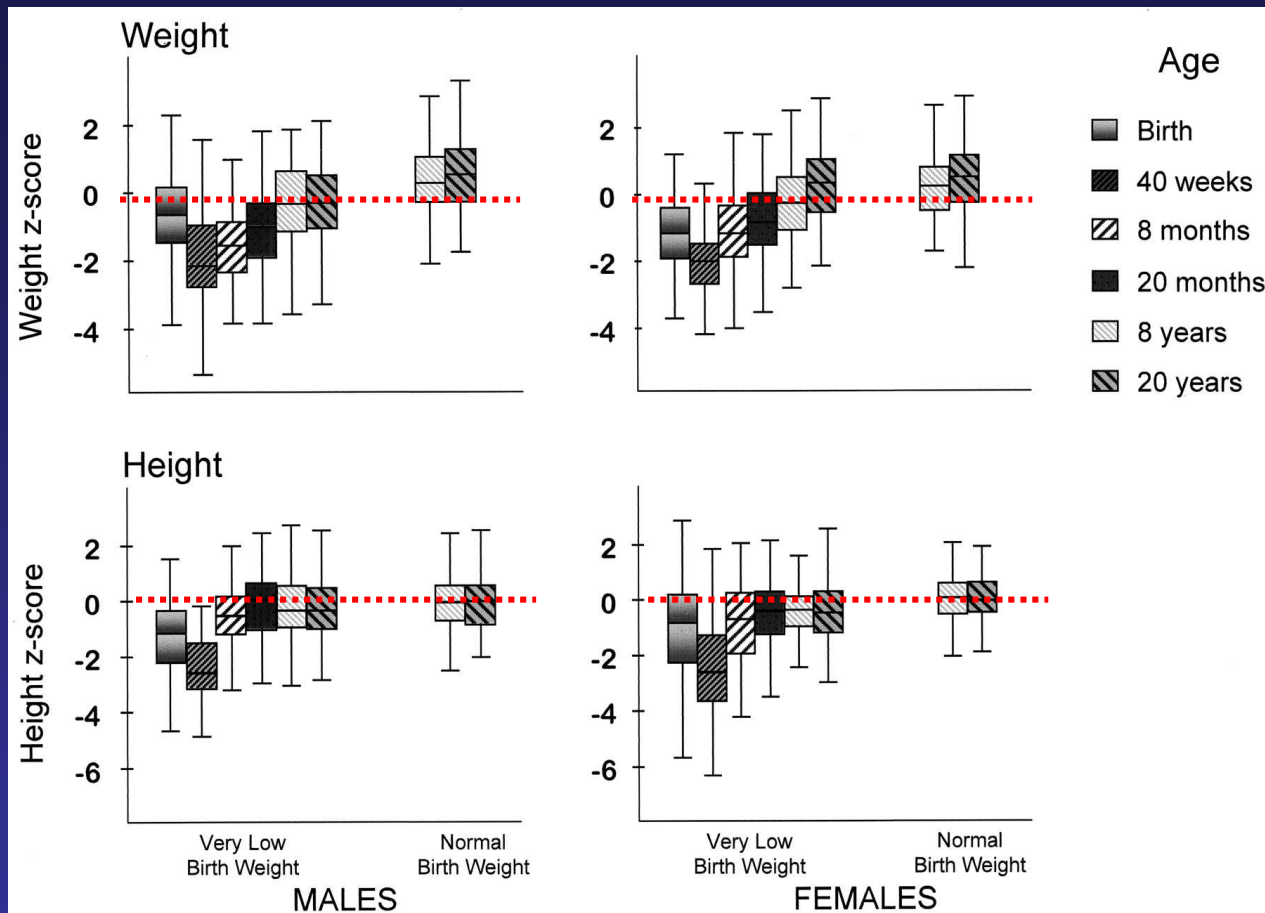
Poids < P10 à 36 SA

Clark Pediatrics 2003 (23-34 SA): **28%**



Picaud Minerva Pediatr 2003 (25-32 SA): **39%**

Les prématurés rattrapent le retard statural postnatal



Hack Pediatrics 2003
195 prémas 1977-79
vs 208 témoins
Suivis jusqu'à 20 ans
→ Croissance

	< - 2 DS à 20 ans	
	Poids	Taille
G	24%	13%
F	18%	10%

... mais quelles sont les conséquences ?
→ de l'absence de rattrapage (≈10%)
→ d'un rattrapage lent
(prolongation de la période de déficit calorique)

Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EIPAGE study 2010

V Pierrat,^{1,2} L Marchand-Martin,^{2,3} I Guemas,⁴ J Matis,⁵ A Burguet, J C Picaud,⁵ J Fresson,⁵ C Alberge,⁵ S Marret,⁵ J C Roze,⁵ M Kaminski,^{2,3} B Larroque,^{2,3} P Y Ancel^{2,3}; the Epage Study Group

Table 2 Height at 5 years of age as a function of pre- and postnatal growth in the 1417 children measured at 2 and 5 years of age

	N	Height at 5 years					
		<-2SD		(-2SD; -1SD)		>-1SD	
		n	%	n	%	n	%
Total	1417	87	5.9	304	21.2	1026	72.9
Height at 2 years							
<-2SD	118	55	46.6	46	39.2	17	14.2
(-2SD; -1SD)	276	26	9.0	154	55.2	96	35.8
≥-1SD	1023	6	0.5	104	10.1	913	89.4
SGA	53	13	23.6	18	32.7	22	43.7
SGA and height at 2 years <-2SD	15	13	86.7	2	13.3	0	0
SGA and height at 2 years (-2SD; -1SD)	15	0	0	12	75.0	3	25.0
SGA and height at 2 years ≥-1SD	23	0	0	4	16.7	19	83.3
AGA	1364	74	5.3	286	20.7	1004	74.0
AGA-GR	128	46	35.9	59	45.8	23	18.3
AGA-nonGR	1236	28	2.2	227	18.2	981	79.6
AGA and height at 2 years <-2SD	103	42	40.9	44	42.9	17	16.2
AGA and height at 2 years (-2SD; -1SD)	261	26	9.6	142	54.0	93	36.4
AGA and height at 2 years ≥-1SD	1000	6	0.6	100	9.9	894	89.5

p Value for small-for-gestational age (SGA) vs AGA-growth restraint (GR)=0.002. p Value for AGA-GR vs AGA-non GR <0.001. Appropriate for gestational age (AGA), birth weight and birth length >-2SD; AGA-GR, birth weight and birth length >-2SD and weight and/or length at 2 years <-2SD; AGA-non GR, birth weight and birth length >-2SD and weight and length at 2 years >-2SD; GA, birth weight and/or birth length <-2SD.

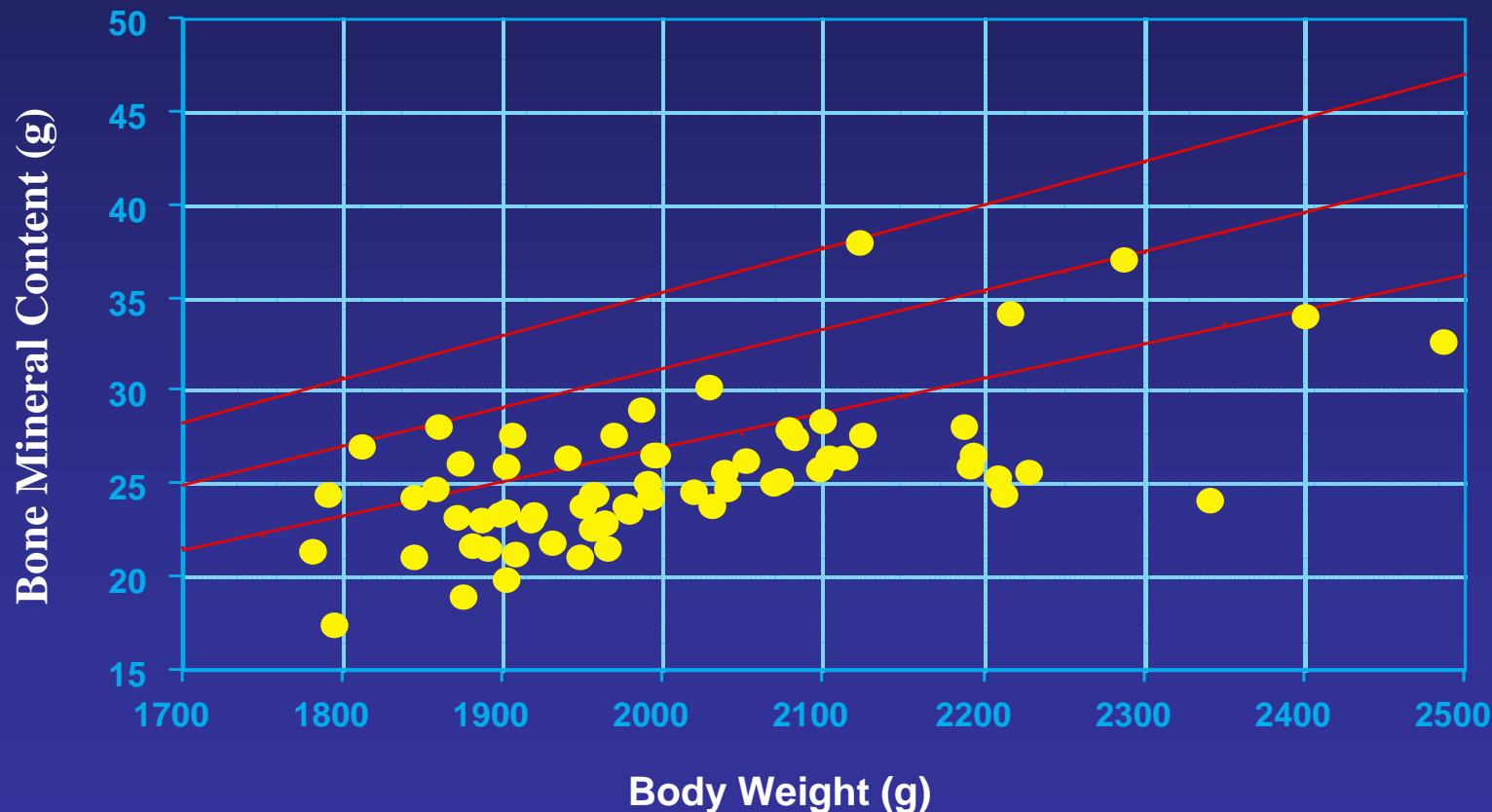
- ▶ The prevalence of short stature in very preterm children born in the late 1990s is around 5% at 5 years of age. The highest incidence is observed in children born appropriate for gestational age and with ex utero GR.
- ▶ Systemic corticosteroids increase the risk of short stature at 5 years of age, whereas breastfeeding is protective.

A la sortie (36 SA): situation clinique?

Croissance: Aspect qualitatif (minéralisation)

Absorptiométrie corps entier:

51 % CMO < P10



(Picaud Minerva Pediatr 2003)

**A la sortie (36 SA):
Situation clinique + alimentation
=> Quelle alimentation après la sortie?**

➤ Quel lait?

LF? LF enrichi?

Préparation à base de lait de vache? (lequel?)

➤ Pendant combien de temps?

1 mois? Terme théorique? Plus?

➤ Ensuite?

Préparations de suite?

Diversification?

A la sortie (36 SA): alimentation

Lait maternel

au sein

voire au biberon si tête mal (enrichissement?)

Préparation à base de lait de vache

- Préparations pour enfants de FPN (**PEFPN**)
- parfois, Hydrolysate extensif (troubles digestifs sévères, ECUN)

NB: autres préparations disponibles

préparations pour nourrissons (**PPN**)

Composition des différents types d'alimentation disponibles actuellement en France pour les enfants de faible poids à la naissance, à la sortie de néonatalogie (/100 ml)

	LF	PEFPN			PPN (dérivés)
		Cat A	Cat B	Cat C	
Prot. (g)	1,3 <i>(0,8-2,1)*</i>	2,9	2,5-2,6	2	1,2-1,8
En. (kcal)	70 <i>(50-82)*</i>	81	80	72-73	66-71

PEFPN: préparations pour enfants de faible PN
 PPN: préparations pour nourrissons

* LARRA 2011

Individualiser la prise en charge nutritionnelle

LF - enrichissement
PEFPN (3 catégories), PPN

Pendant l'hospitalisation 
Après l'hospitalisation

En fonction de la croissance
(qualité de la surveillance) 

Objectifs de la prise en charge nutritionnelle postnatale des enfants prématurés

➤ Fournir assez de nutriments pour assurer la croissance

Fenêtre de rattrapage précoce

Ne pas apporter suffisamment de nutriments accroît les risques de

- Persistance du déficit statural
- Anomalies neuro-développementales

➤ Eviter d'un apport excessif en nutriments

Conséquences sur la santé à l'âge adulte?

(Barker)

Absence de recommandations sur les apports nutritionnels après la sortie (avis ESPGHAN 2006)

Lien entre le type d'alimentation postnatale chez l'enfant prématuré et le développement neurologique à 2 ans

TABLE 3 Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age According to Weight Gain Quartile

Outcome ^a	Quartile 1 (n = 124)	Quartile 2 (n = 122)	Quartile 3 (n = 123)	Quartile 4 (n = 121)	p ^b
Weight gain, mean (SD), g/kg per d	12.0 (2.1)	15.6 (0.8)	17.8 (0.8)	21.2 (2.0)	—
Normal neurologic examination	70	77	76	86	<.01
CP, %	21	13	13	6	<.01
MDI	75.7 (18)	77.7 (18)	79.7 (18)	80.9 (15)	.32
MDI < 70, %	39	37	34	21	<.01
PDI	74.8 (19)	77.5 (19)	81.5 (17)	83.3 (14)	<.01
PDI < 70, %	35	32	18	14	<.001
Blind, %					.21
Unilateral	1	1	0	4	
Bilateral	3	1	0	1	
Hearing impairment, %	5	6	3	2	.36
Hearing aids, %	3	3	2	1	.69
Neurodevelopmental impairment, %	55	49	41	29	<.001
Weight < 10th percentile, %	58	61	51	46	.03
Length < 10th percentile, %	47	43	29	28	<.001
Head circumference < 10th percentile, %	31	18	18	22	.098
Rehospitalization, %	63	60	50	45	<.01

^a Missing data for quartiles 1 to 4, respectively: CP: 2, 5, 3, 6 infants; neurologic examination: 2, 5, 5, 6; MDI scores: 13, 11, 13, 11; PDI scores: 12, 14, 17, 14; blindness: 3, 4, 3, 7; hearing impairment, hearing aids: 5, 4, 4, 6; NDI: 8, 11, 15, 12; weight < 10th %: 5, 6, 5, 8; length < 10th %: 4, 4, 4, 7; head circumference < 10th %: 3, 4, 4, 7.

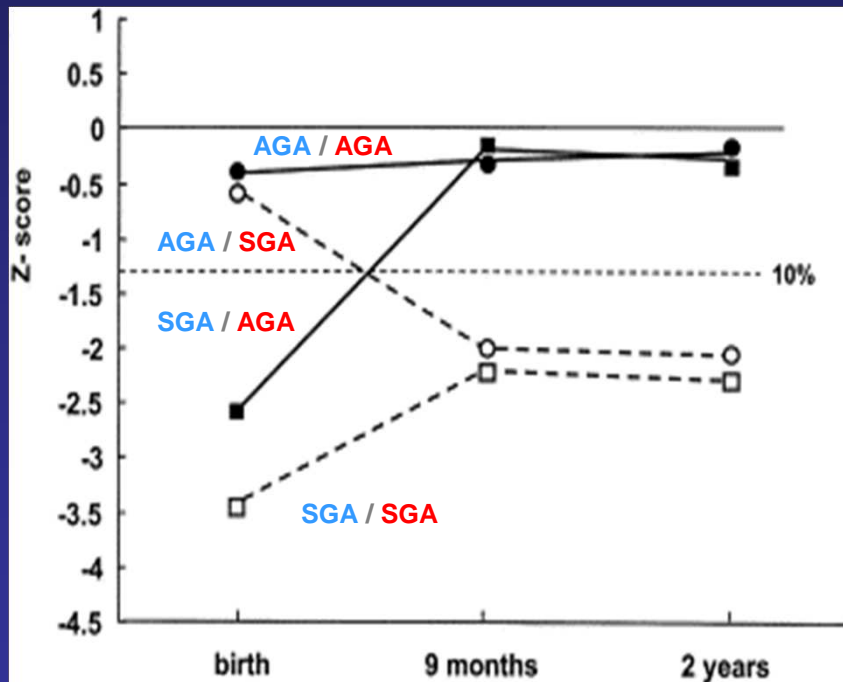
^b Kruskal-Wallis test for continuous variables; Mantel-Haenszel χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate.

Lien entre croissance postnatale chez prématurés et devenir

Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. Latal-Hajnal J Pediatr. 2003

Devenir cognitif à 2 ans

- Pas de lien avec le z-score de P, T et PC à la naissance
- Lien avec le z-score de P et T à 2 ans



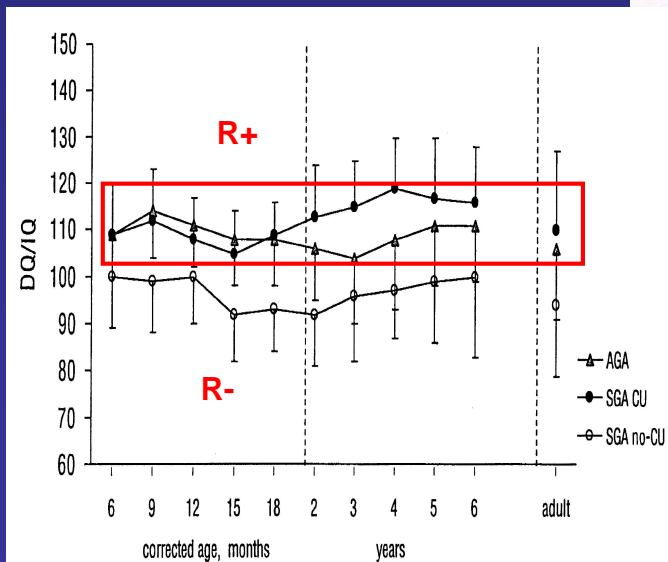
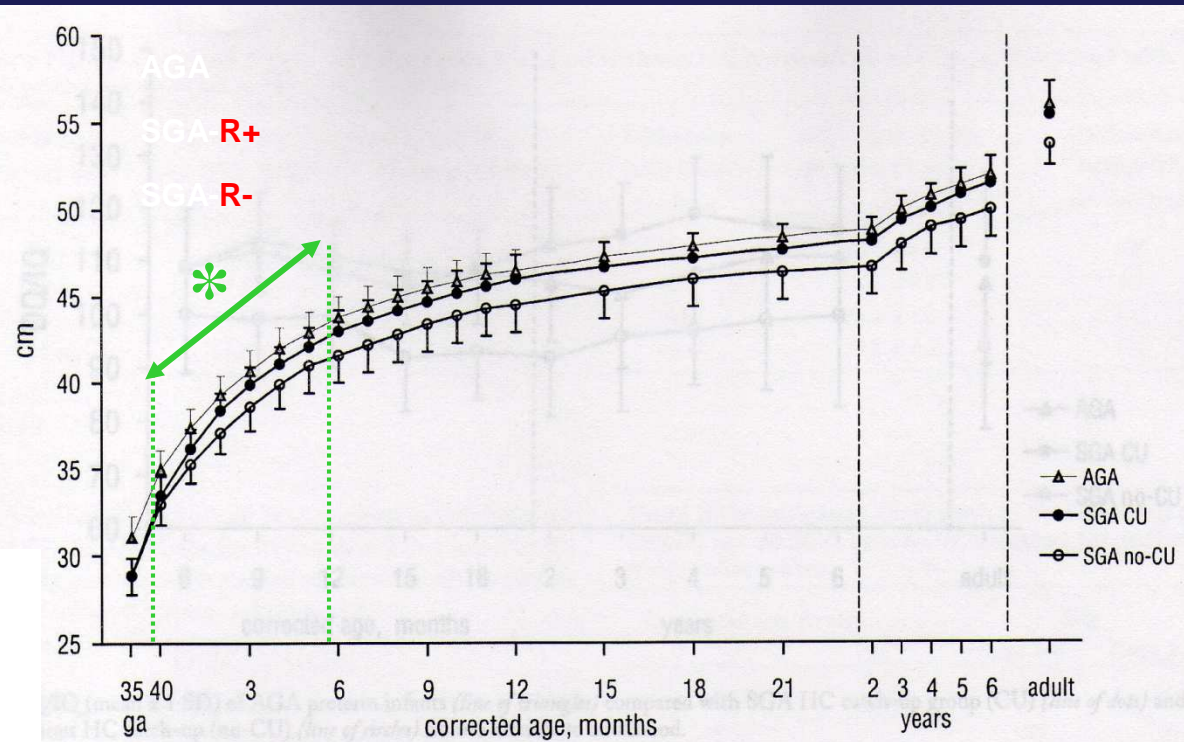
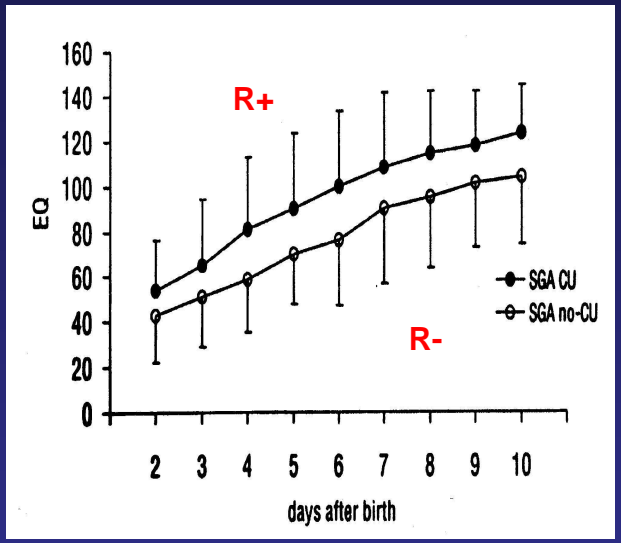
AGA / SGA
moins bon développement
que **AGA / AGA**

SGA / SGA
moins bon développement
que **SGA / AGA**

➔ Chez le prématuré, la qualité de la croissance postnatale compte plus que le fait d'avoir ou non un faible poids pour l'AG à la naissance

Lien entre croissance postnatale du prématuré et le devenir

Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. Brandt J Pediatr. 2003
(Bonn Longitudinal study)



Rattrapage au cours des 6 premiers mois

Devenir cognitif meilleur chez ceux qui rattrapent



Meilleure est la croissance postnatale jusqu'à Terme +4mois , meilleur est le développement cognitif

n=613, AG<33 SA,

Croissance entre S1 et 12 mois d'AG corr & Bayley à 18 mois

	Week 1 to Term (<i>n</i> = 561) ^a	Term to 4 mo ^b (<i>n</i> = 550) ^a	4 to 12 mo ^c (<i>n</i> = 432) ^a
MDI			
Weight gain	2.4 (0.8 to 3.9)	-0.4 (-1.9 to 1.1)	0.3 (-1.7 to 2.3)
Linear growth	0.3 (-1.0 to 1.7)	0.4 (-1.2 to 1.9)	-0.9 (-2.5 to 0.6)
BMI gain	1.7 (0.4 to 3.1)	-0.1 (-1.5 to 1.3)	0.8 (-0.8 to 2.4)
Head growth	1.4 (-0.0 to 2.8)	-0.5 (-2.2 to 1.1)	-0.0 (-1.7 to 1.6)
PDI			
Weight gain	2.7 (1.2 to 4.2)	1.7 (0.2 to 3.1)	0.1 (-1.9 to 2.0)
Linear growth	0.8 (-0.5 to 2.1)	2.0 (0.7 to 2.3)	0.3 (-1.1 to 1.6)
BMI gain	2.5 (1.2 to 3.9)	1.2 (-0.2 to 2.5)	0.9 (-0.8 to 2.6)
Head growth	2.5 (1.2 to 3.9)	0.2 (-1.3 to 1.8)	0.6 (-0.9 to 2.1)

Points de MDI ou PDI par z-score (IC95%)

(DINO trial, Belfort 2011)

→ prise en charge nutritionnelle qui couvre les besoins élevés en protéine et énergie
dès la période néonatale immédiate
mais aussi après la sortie

Quels risques ?

Surnutrition après une dénutrition périnatale

→ Syndrome métabolique

→ Obésité, surpoids, dyslipidémie, HTA

→ Décès par coronaropathie

= *transposition de l'hypothèse de Barker aux enfants prématurés*

Hypothèse de Barker
Lien entre nutrition périnatale
et le risque de pathologies à l'âge adulte
une histoire en trois chapîtres

- **Chapître I (1989-1999):**

il existe un risque accru décès à 55 ans par coronaropathie chez les patients de faible poids à la naissance (diabète, HTA, ...) (≠ populations)

- **Chapître II (1999- 2005):**

ce risque est accru lorsque le faible PN est associé à une croissance excessive (IMC) entre 2 et 11 ans.

- **Chapître III (2005 - ...):**

ce risque est accru lorsque la croissance est insuffisante au cours des 2 premières années de vie

Hypothèse de Barker: Chapitre III

Risque accru si mauvaise croissance postnatale,
jusqu'à 2 ans

Adultes avec coronaropathie

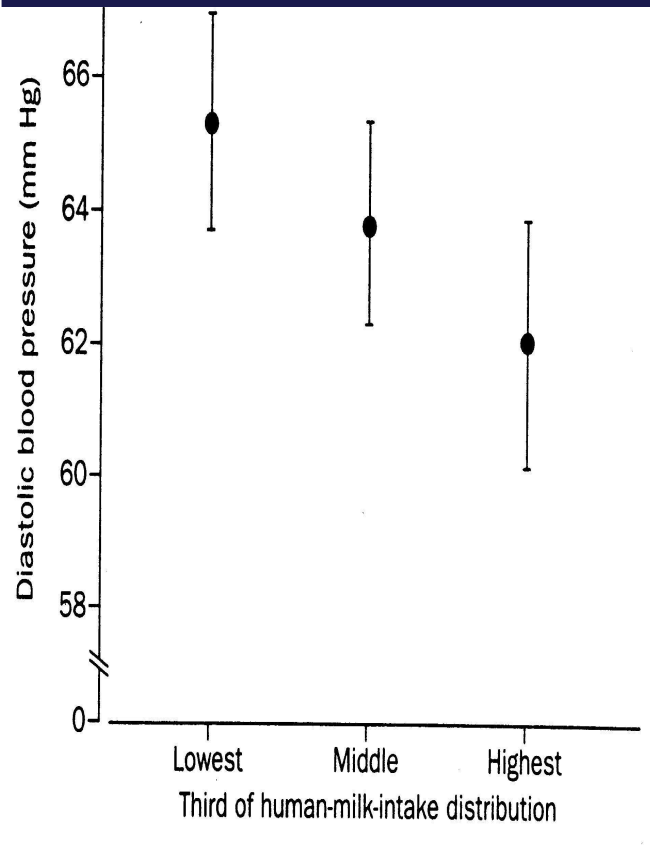
- PN < PN moyen
- Faible PN et faible IMC à 2 ans → risque x 2
- Faible IMC à 2 ans et IMC élevé à 11 ans → risque x 2-3

PN (kg)	IMC à 2 ans (kg/m ²)		
	<16	16-17	>17
< 3	1,9	1,9	1,3
3 - 3,5	1,5	1,4	1,2
> 3,5	1,3	1,4	1

IMC 2 ans (kg/m ²)	IMC à 11 ans (kg/m ²)		
	<16	16-17	>17
< 16	1,8	2,5	3,1
16 - 17	1,7	1,8	2,0
> 17	1	1,5	1,2

(Barker 2005)

Lien RCEU du prématuré & pathologies à âge adulte?



Early nutrition in preterm infants and late **blood pressure** two cohorts after randomised trials

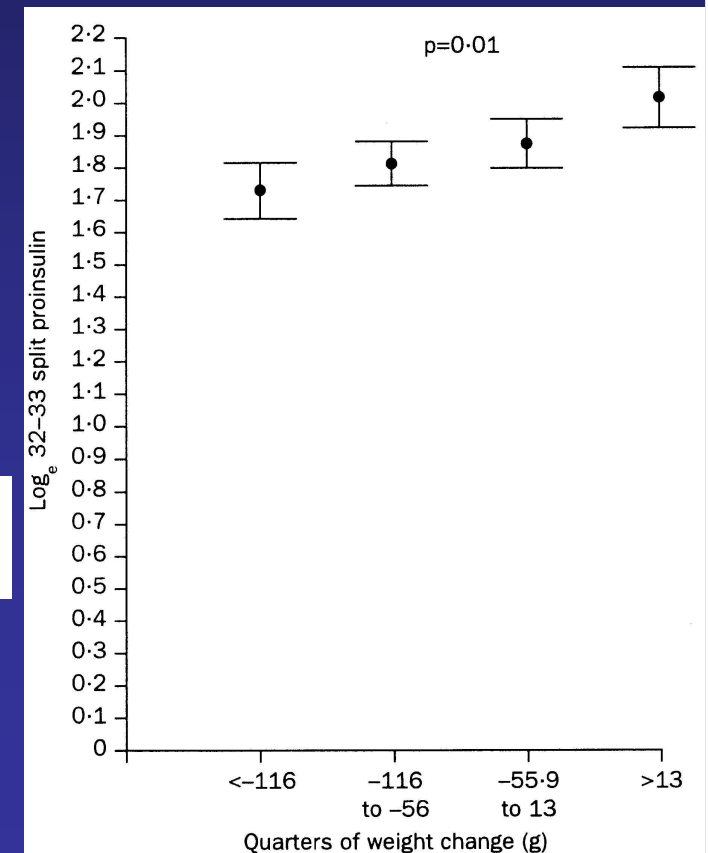
Atul Singhal, Tim J Cole, Alan Lucas

Lancet 2001; **357**: 413-19

Low nutrient intake and early growth for later **insulin resistance** in adolescents born preterm

Atul Singhal, Mary Fewtrell, Tim J Cole, Alan Lucas

Lancet 2003; **361**: 1089-97



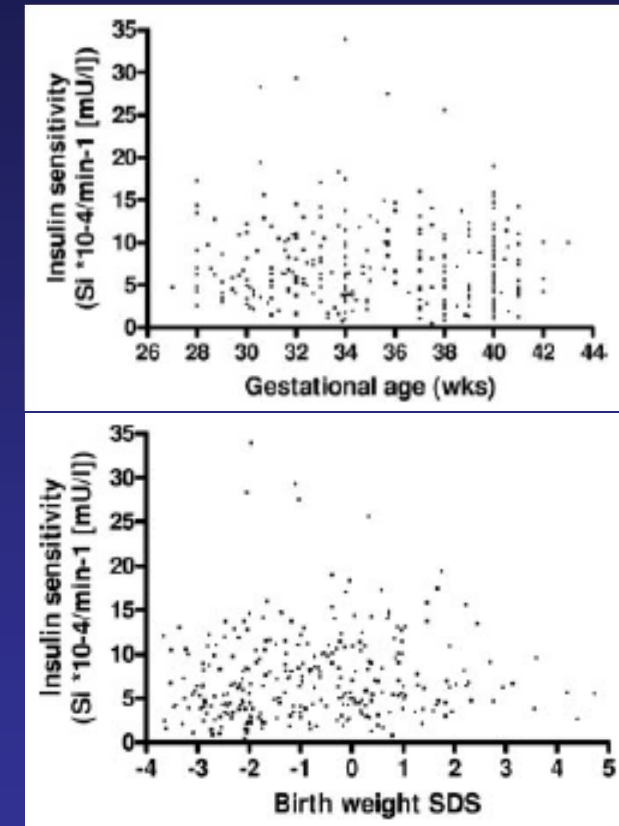
Pathologies à âge adulte

Syndrome métabolique et prématurité?

Willemsen 2009, 305 adultes 18-24 ans (169 prématurés vs 136 à terme)

n	305	
Gender (M/F)	154/151	
Gestational age (wk)		
Total group (n = 305)	35.2 (4.0)	27–43
Preterm (n = 169)	32.0 (2.2)	27–36
Term (n = 136)	39.1 (1.5)	36–43
Birth length SDS	-1.4 (1.7)	-5.93–2.20
Birth weight SDS	-0.8 (1.7)	-3.67–4.73
Preterm SGA/AGA (n)	56/113	
Term SGA/AGA (n)	58/78	
Women using OC (%)	76.2	
Age (yr)	20.9 (1.6)	18–23.9
Height SDS	-0.9 (1.2)	-4.73–2.33
BMI SDS	0.0 (1.2)	-4.32–3.65
Adult fat (%)	24.4 (10.6)	4.7–52.5
Adult fat (kg)	14.7 (9.3–21.4)	2.2–55.5
Adult LBM (kg)	46.7 (10.0)	26.2–69.5
Trunk fat/total fat ratio	0.49 (0.06)	0.31–0.65
Si*10 ⁻⁴ /min ⁻¹ (mU/liter)	6.2 (3.8–9.9)	0.5–33.9
Sg*10 ⁻² /min ⁻¹ (mg/d)	1.8 (1.5–2.2)	0.1–4.3
AIR (mU/liter)	417 (262–659)	13–3,351
DI (Si*AIR)	2,523 (1,585–3,903)	38–11,192

All values are presented as mean (SD), except for adult fat and FSIPT parameters, which are median (interquartile range). All values are means for the total group, unless indicated otherwise. M, Males; F, females; LBM, lean body mass.



**AG et PN non corrélés
avec sensibilité à l'insuline**

Déterminants insulino-résistance: adiposité du tronc, pilule chez les femmes, indépendamment de l'AG et du poids à la naissance

Effet de l'alimentation après la sortie sur la croissance et l'insulino-sensibilité (Pittaluga 2011)

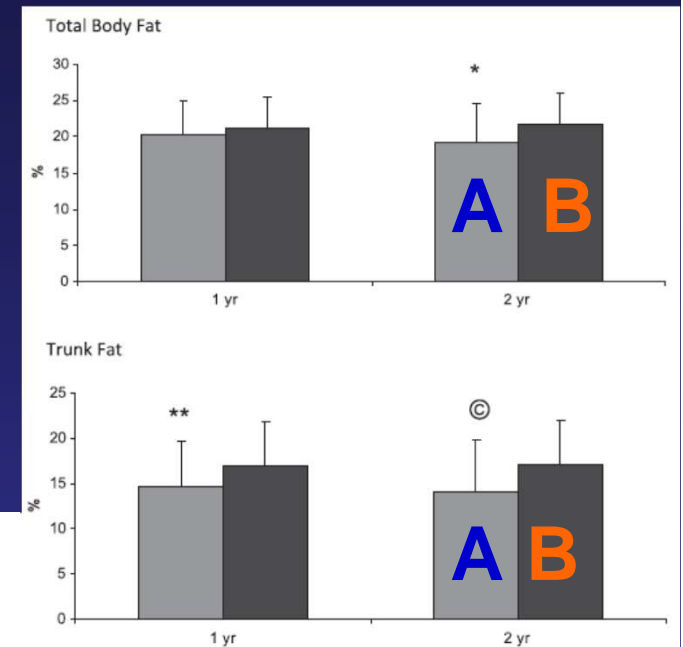
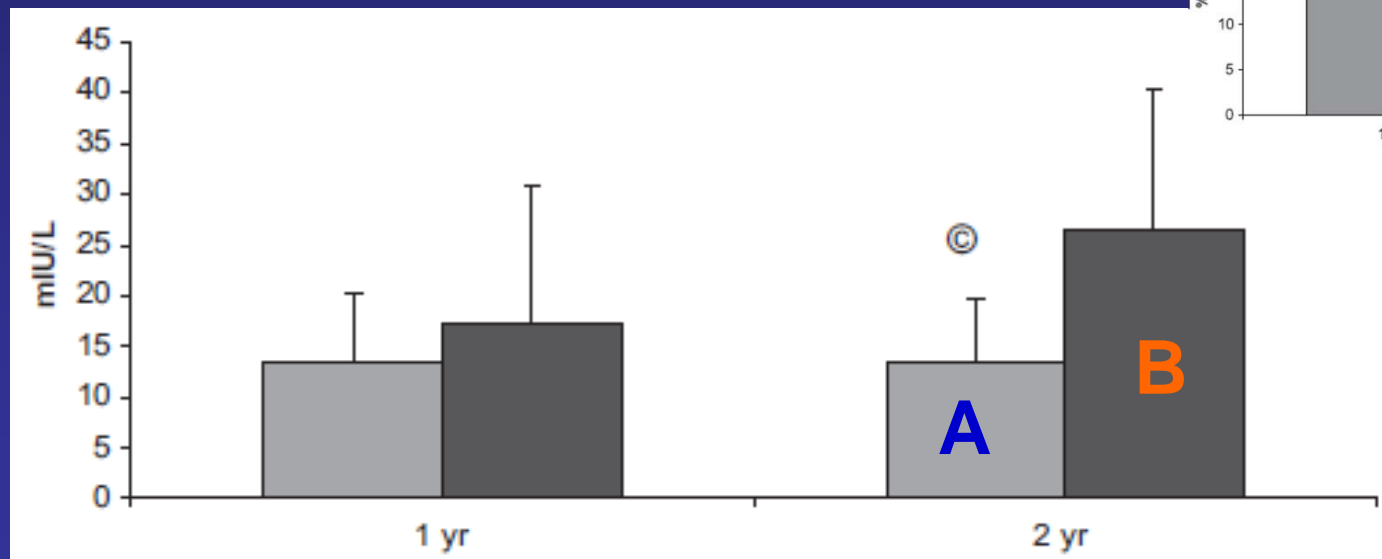
N=182 (observationnel)

AG \approx 29 SA, PN \approx 1300 g

Groupe A: PEFPN \rightarrow M6 puis PPN

Vs.

Groupe B: PEFPN \rightarrow TT puis PPN



A 2 ans, masse grasse et insuliniémie \downarrow si PEFPN 6 mois

Développement périnatal et le risque d'HTA à l'âge adulte ← réduction du nombre de néphrons

Porcelets: croissance intra utérine entre 5° et 10°p etc.

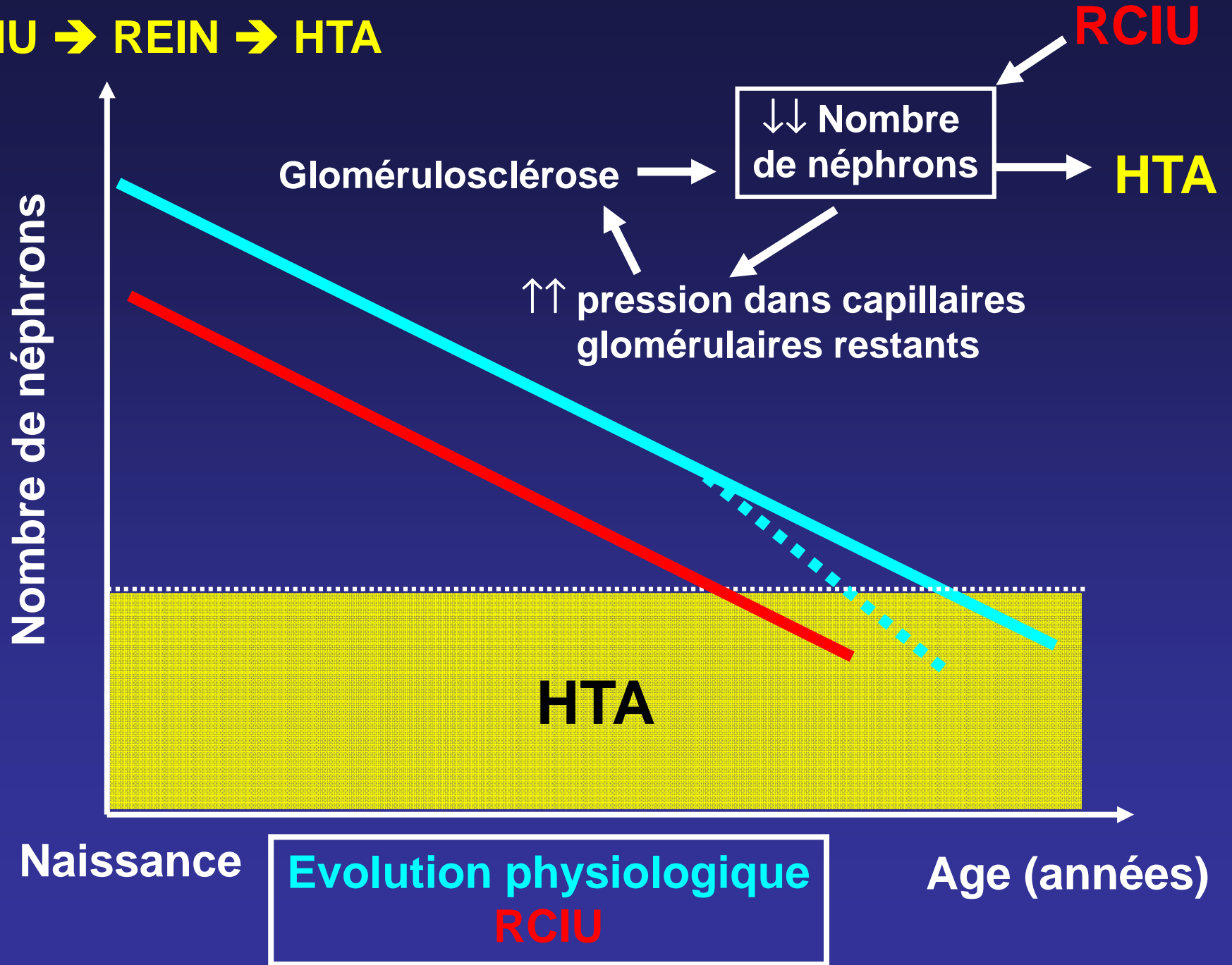
→ ↓ poids N-Nés de 46 %

- ↓ poids organes: cerveau - 11 %
foie - 50 %
rein - 46 %
- ↓ filtration glomérulaire (↓ néphrons)

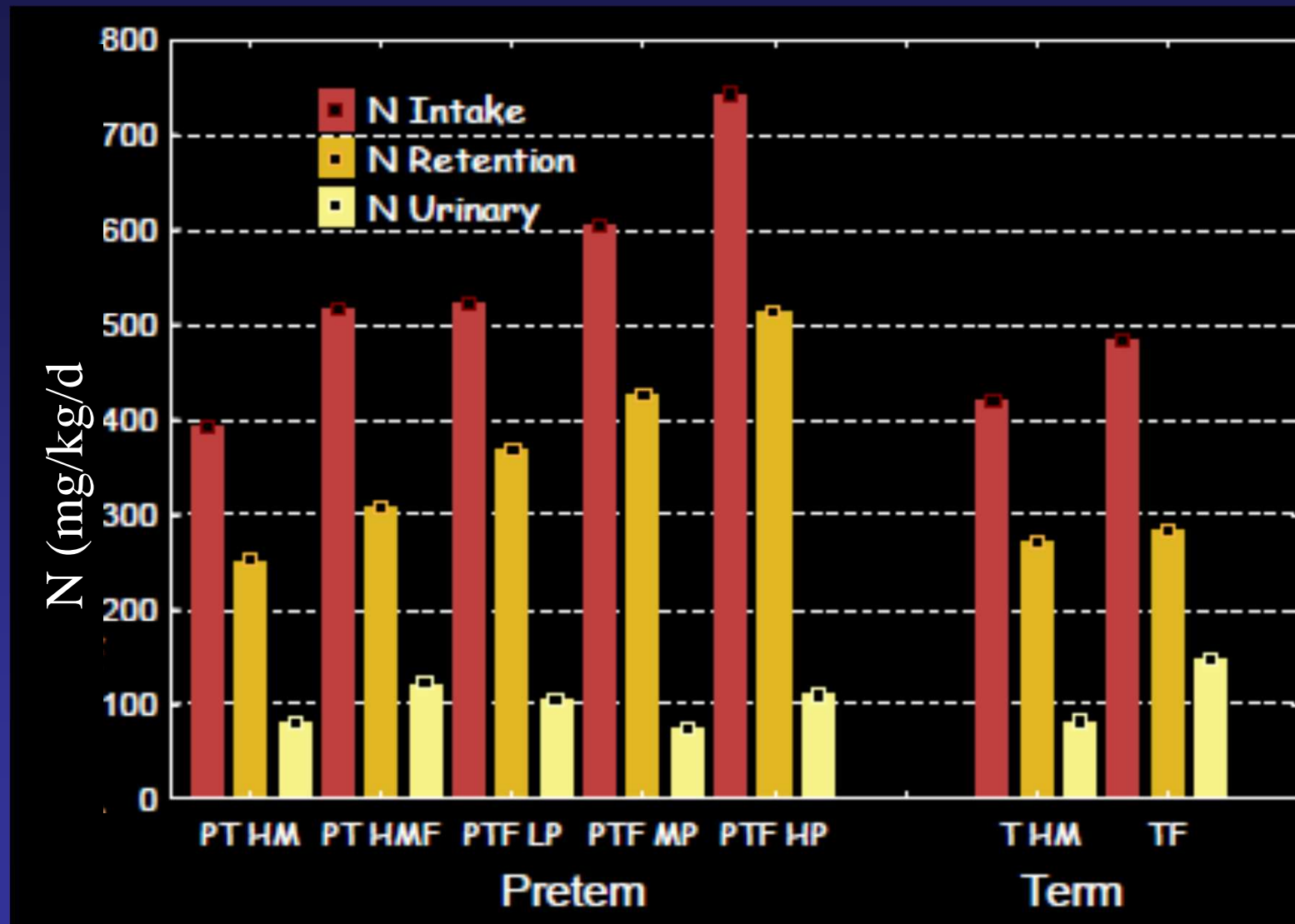
→ Conséquences à long terme: HTA, IRC

(Bauer 2000)

RCIU → REIN → HTA



Utilisation de l'apport protéique en fonction de l'AG (Pr J Rigo)



Adapté de: Putet 1984 – 1987, Rigo 1995 -1999, Cooke 2006

**Dans cette situation de déficit nutritionnel
anténatal (RCIU) / postnatal (RCEU)**



**Intérêt d'une alimentation « enrichie »
après la sortie**

- **Alimentation « enrichie » ?
(LF enrichi, PEFN cat B ou cat C)
non enrichie? (LF, PPN)**
- **Combien de temps?**
- **Comment faire en cas d'allaitement?**

Avis ESPGHAN 2006

(essais randomisés → sept 2004)

En fonction du poids à la sortie
et du type d'alimentation choisie par le mère

**Poids
à la sortie**

Allaitement possible
Oui **Non**

Normal pour l'AG

LF
non enrichi

TF
+ AGPI

Faible pour l'AG

LF enrichi (!)

PDF (!)

[<P3 (-2DS) ?]

+ AGPI

[<P10 (-1DS) ?]

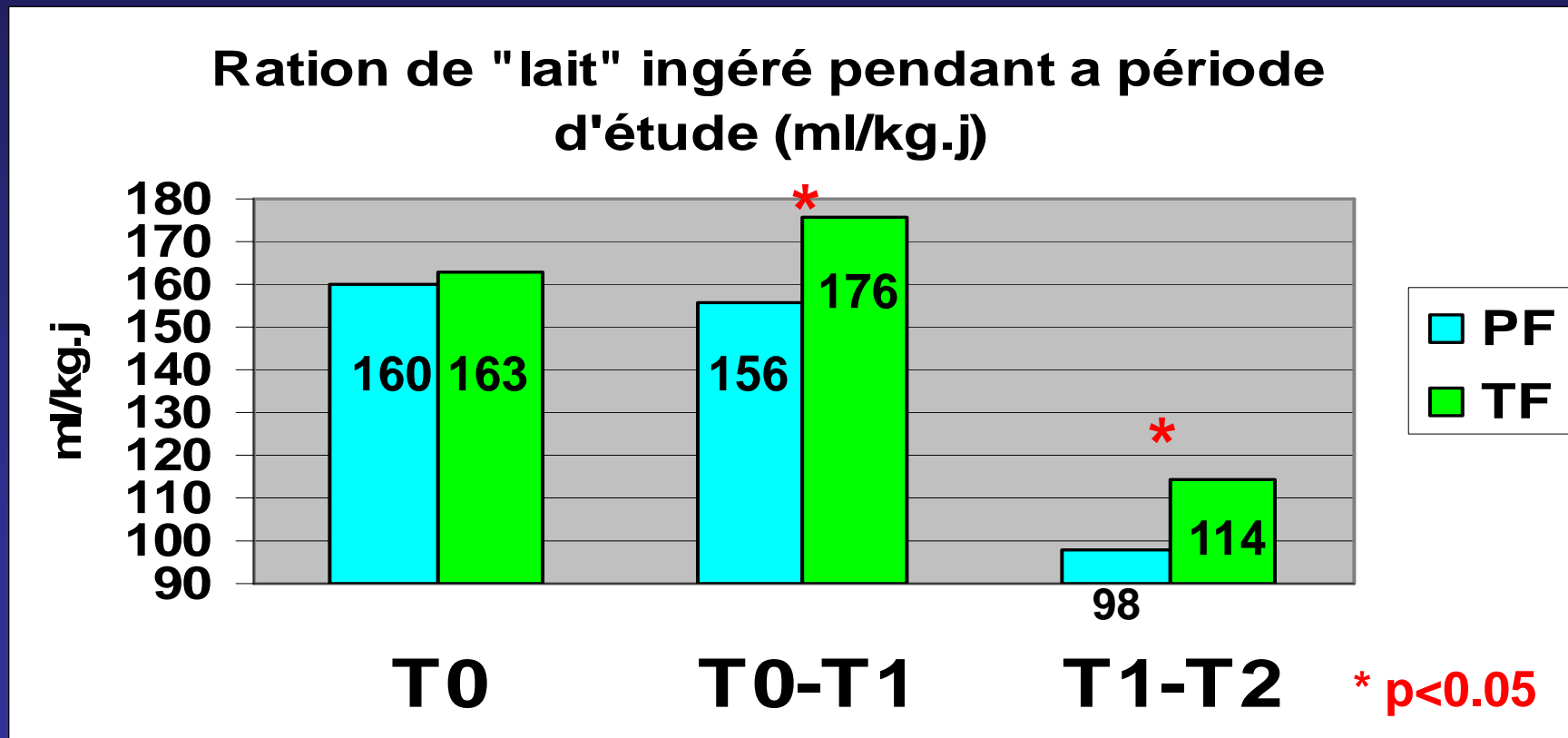
Au moins jusqu'à 40 SA
voire 52 SA (TT+ 3 mois)

→ Stratégie à valider

Allaitement

Le phénomène d'auto-régulation des apports est-il suffisant chez le prématuré?

quantité de « lait » ingérée après la sortie



(Picaud 2008)

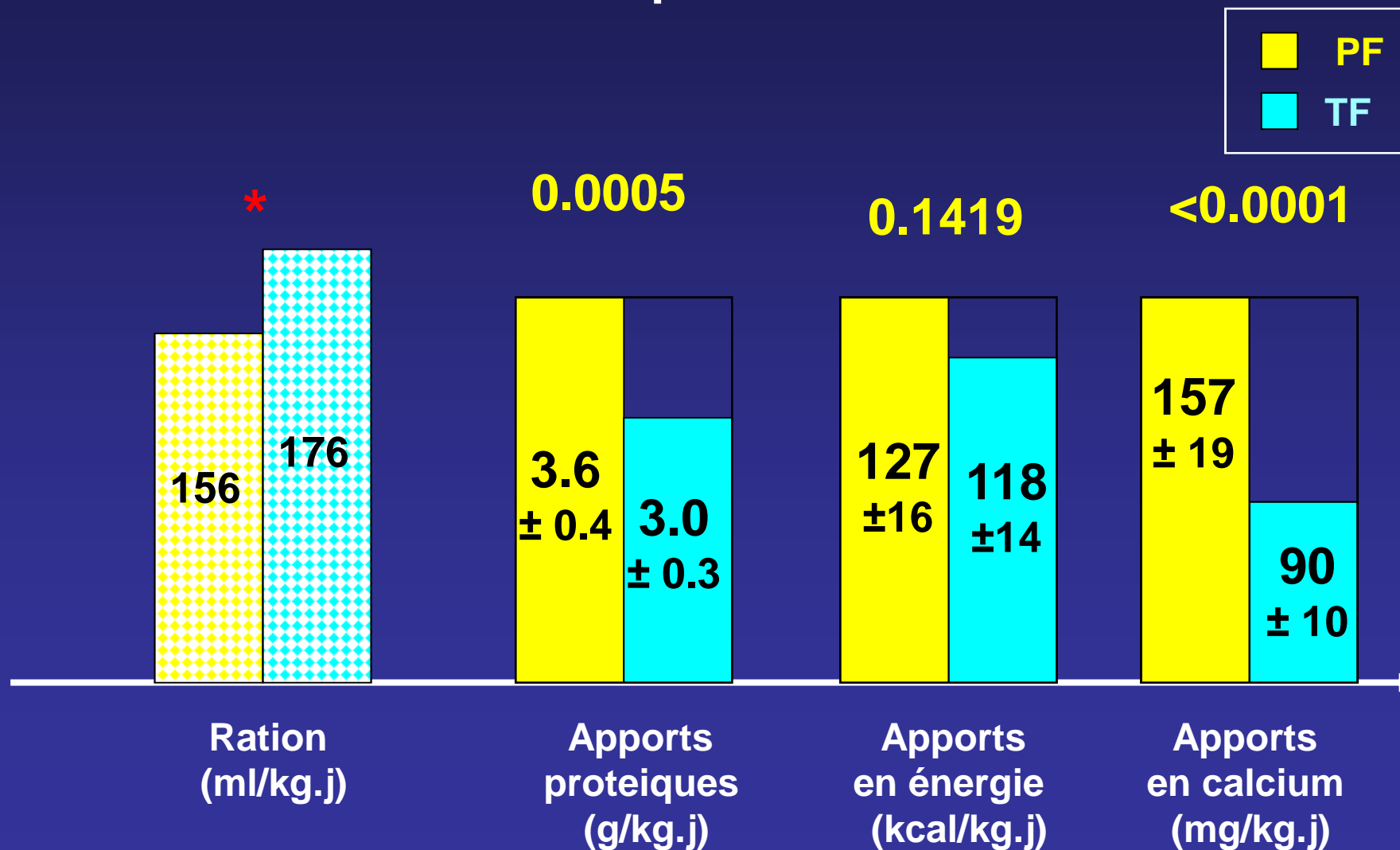
RESULTATS: à terme théorique + 12 mois

	PEFPN (cat B)	PPN	p
Poids (g)	9486±1310	8479±1188	0.01
Taille (cm)	74.7±4.2	72 ±3.6	0.01
PC (cm)	46.5±1.8	45.6±1.9	0.02
IMC (kg/m2)	16.8±1.4	16.3±1.3	0.26

→ Amélioration croissance et minéralisation par rapport à ceux alimentés avec PPN pendant 2 mois après la sortie, & Persistance effet positif sur la croissance à 1 an

Entre T0 et T1 (pendant 2 mois après la sortie):

Malgré ↑ ration chez les enfants alimentés avec TF
les apports nutritionnels des enfants alimentés avec PF
restent plus élevés



Prématurité: allaitement après la sortie

N=39

PN ≈ 1300g, AG ≈ 29SA

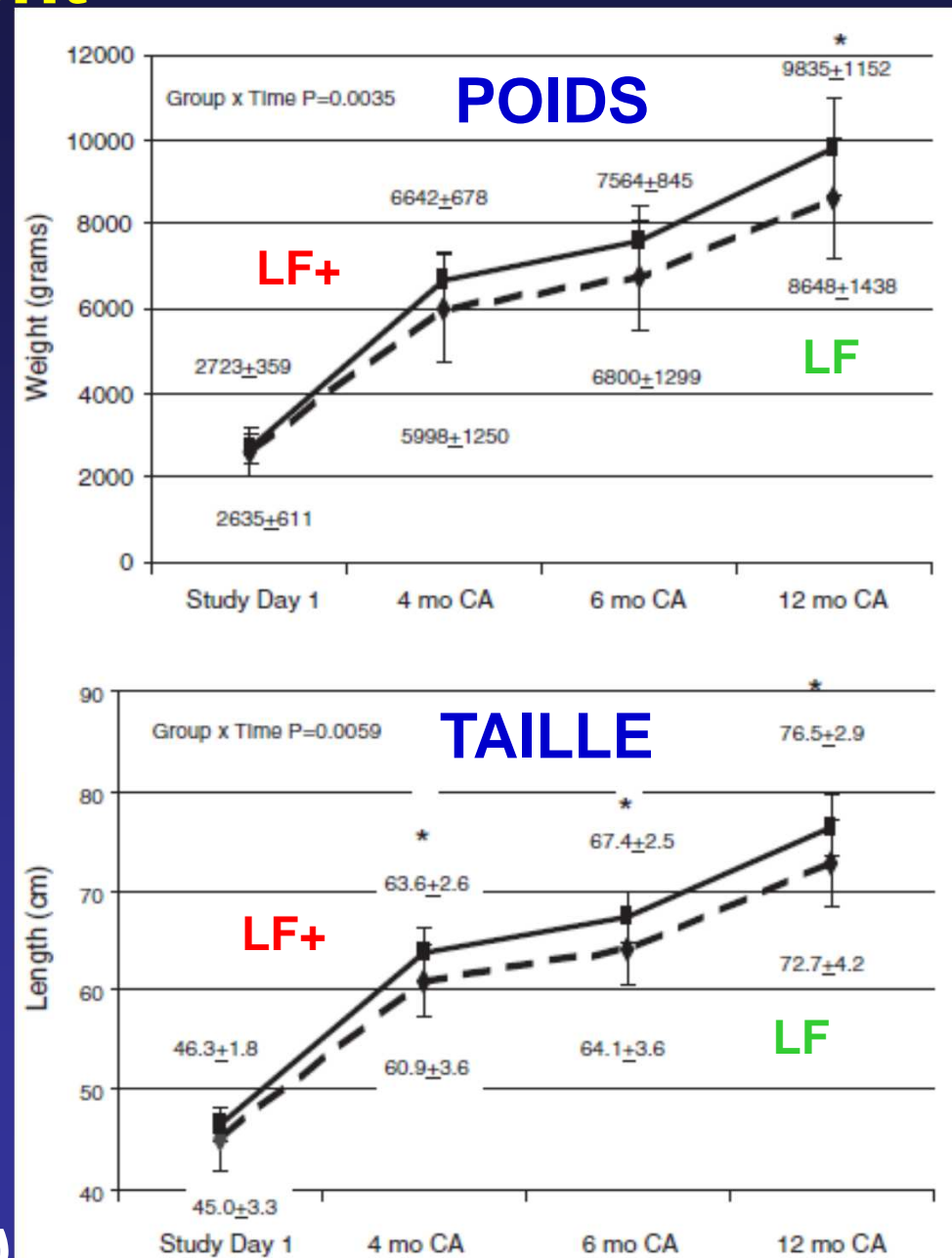
50% ration de lait mélangée à un « fortifier » pendant 3 mois après sortie

A 12 mois d'AGcorr,
↑ Pds, taille, CMO

NB: pas de ↓ allaitement

A 18 mois (n=27)
pas de différence de développement psychomoteur (Bayley)

(O'Connor 2008, Aimone 2009)



Pas d'allaitement

Apports en protéines et énergie élevés

PEFPN Vs.PPN	Cat	P/E (kcal - g)	Energie (vs PPN)	Prot.	
Lucas, Bishop 1998-99, 2001	C	72 – 1,9	+27%	+6%	(RCT)
Carver 2001	C	77 – 2,0	+33%	+10%	(RCT)
De Curtis 2002	C	74 – 1,8	+28%	+15%	
Koo 2006	C	74 – 1,9	+10%	+21%	(RCT)
.....					
Cooke 1998-1999	B	80 – 2,2	+57%	+21%	(RCT)
Picaud 2008	B	81 – 2,3	+35%	+21%	(RCT)

Récapitulatif des résultats des études

PEFPN cat C (post-discharge formula)

Pendant 1-2 mois après la sortie : pas d'effet bénéfique à court terme sur la croissance

Pendant 6-12 mois après la sortie : effet bénéfique à court terme sur la croissance et la minéralisation du radius

PEFPN cat B

Pendant 2 mois après la sortie : effet bénéfique à court terme sur la croissance et la minéralisation corps entier

Pendant 6-12 mois après la sortie : effet bénéfique à moyen terme sur la croissance et la minéralisation corps entier

Sans effet adverse sur le métabolisme protéique

NB: Amesz 2009

LF+fortifier ou PEFPN cat B jusqu'à TT puis PEFPN cat B Vs. PPN, 6 mois

A 6 mois d'AGcorr: croissance idem, ↓ masse grasse (DXA)

→ Intérêt d'intervenir précocement

En attendant de valider la stratégie proposée par l'ESPGHAN (en fonction du poids à la sortie) et tenant compte de l'évolution des connaissances, se baser en premier lieu sur le type d'alimentation

Allaitement

Oui

LF

non enrichi

(sein+++)

**En cas de besoins nutritionnels importants
(déficit staturo-pondéral <-2DS, DBP)**

Enrichir le LM

(50%)

Non

PEFPN

cat C

PEFPN

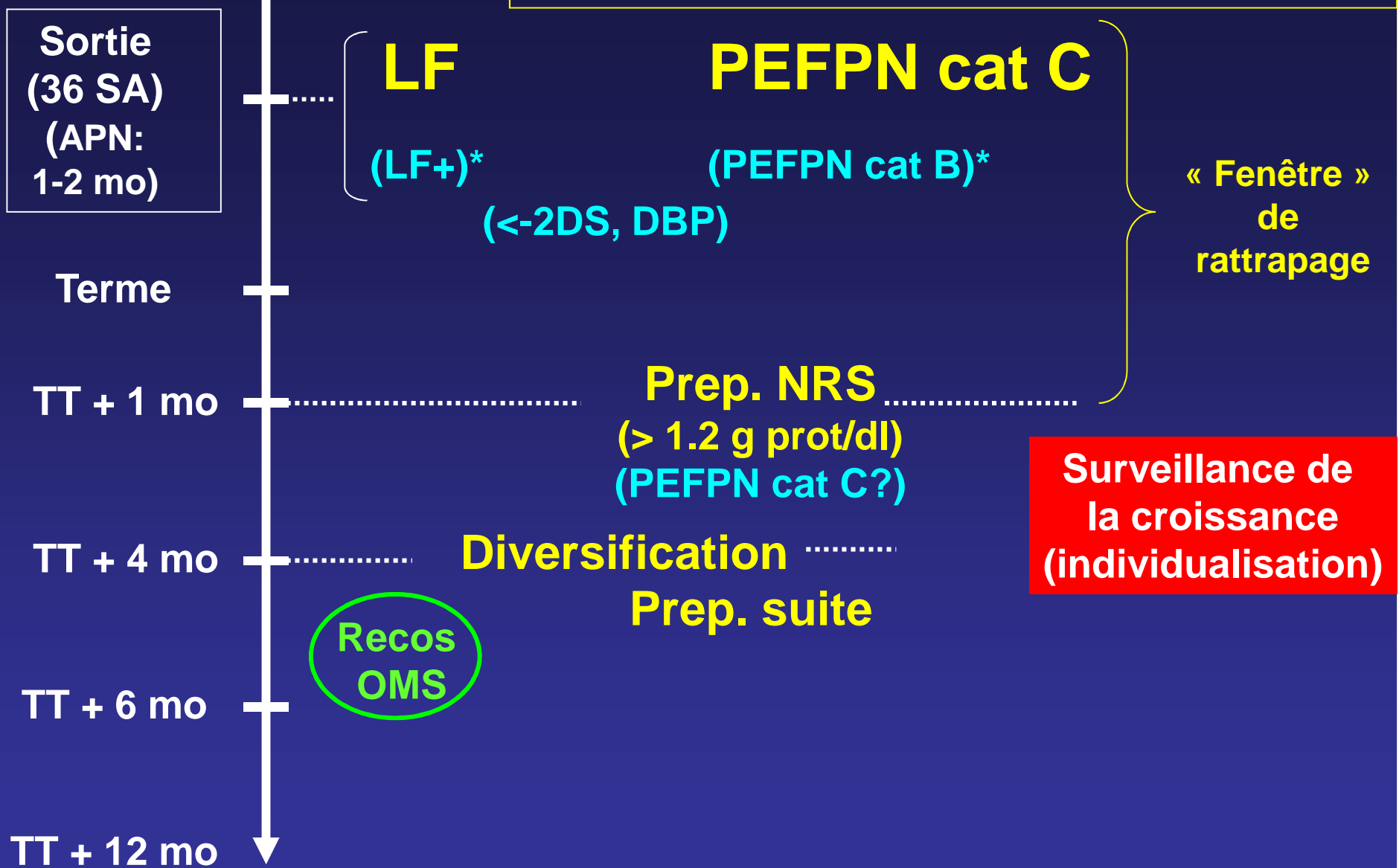
cat B

Durée: « Au moins jusqu'à 40 SA » (« fenêtre »)

(Etudes: Terme+1-2 mois)

puis décider en fonction de l'évolution pondérale

Proposition (personnelle) de stratégie



* LF+ = LF +LF / Eoprotine (50 - 50)

PEFPN cat B: 2,5g Prot & 80 kcal/dL

Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants

Etude observationnelle

N=84

AG: 27,8 1,3 SA

PN: 978 156 g

J1: - Prot.: 2 g/kg/j
- En.: 40 Kcal/kg/j
- Clinoleic 20%

Quand ration enterale

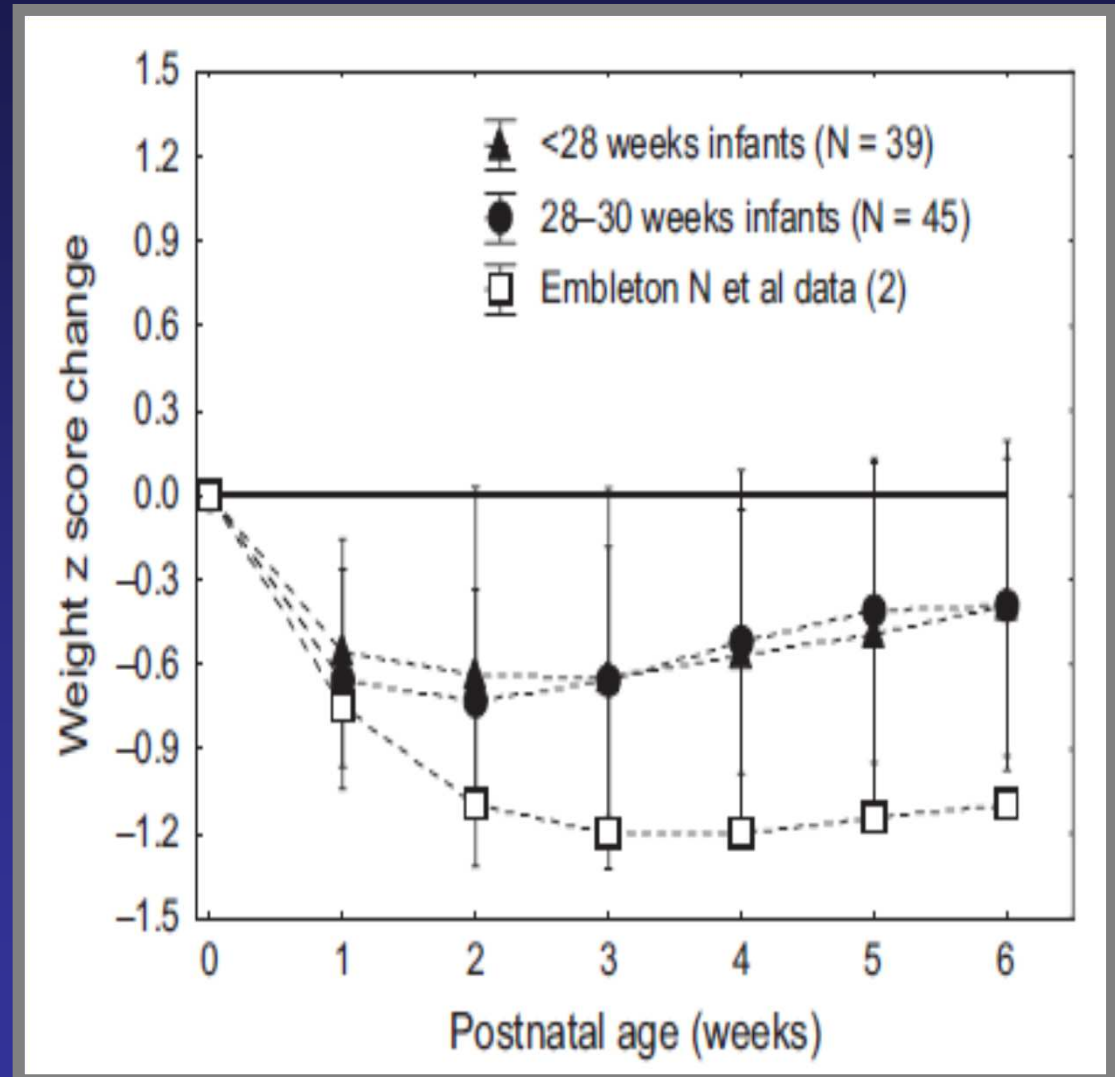
- 50 ml/kg/j → HMF (US)

- 120 ml/kg/j → Arrêt AP

Enrichiss^t individualisé LF

PEFPN (cat B)

80 kcal/kg/j & 2,3-2,6 g/kg/j



Senterre & Rigo 2012

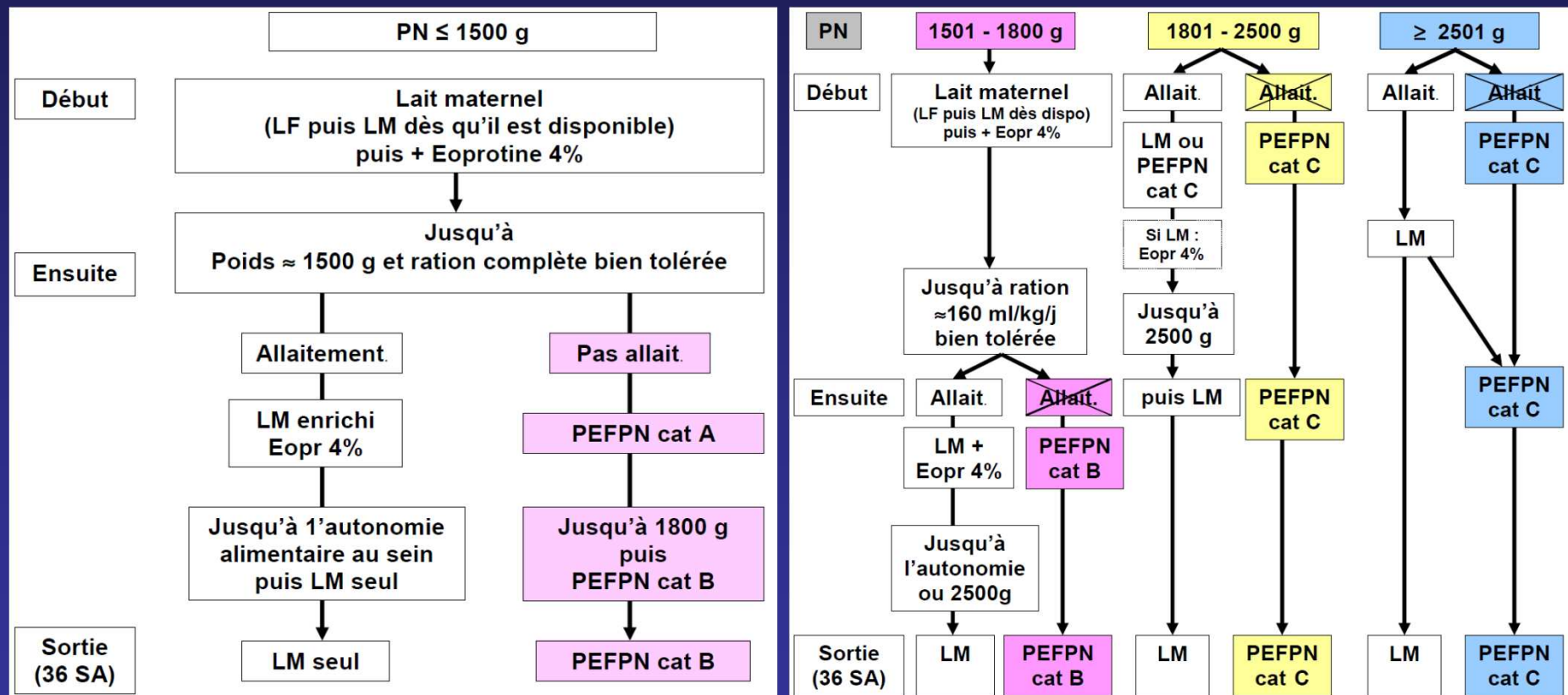
Conclusion

Chez le grand prématuré, la nutrition postnatale peut influencer la trajectoire de croissance qui semble s'établir précocement

→ Utiliser les différentes solutions disponibles (enrichissement du LM, Préparations) pour individualiser la prise en charge nutritionnelle en fonction de la croissance

Schéma de prise en charge nutritionnelle en fonction du PN et de la croissance postnatale

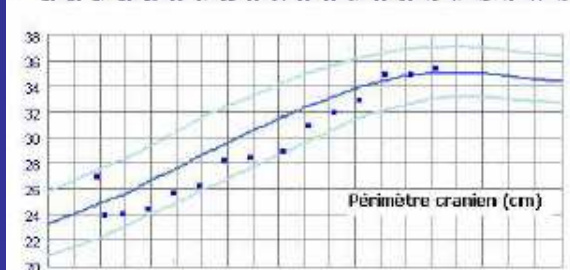
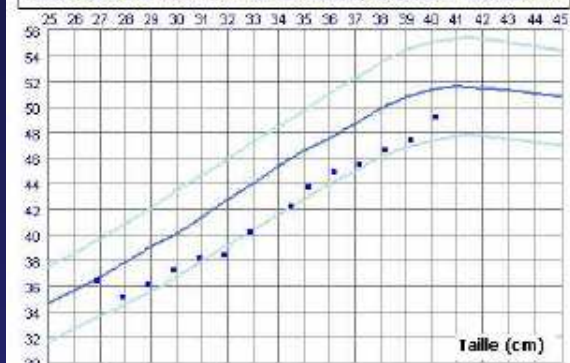
(Hopital de la Croix rousse, CHU de Lyon)



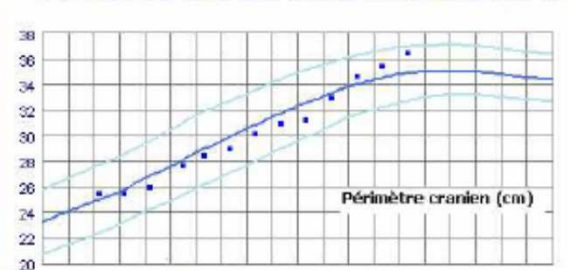
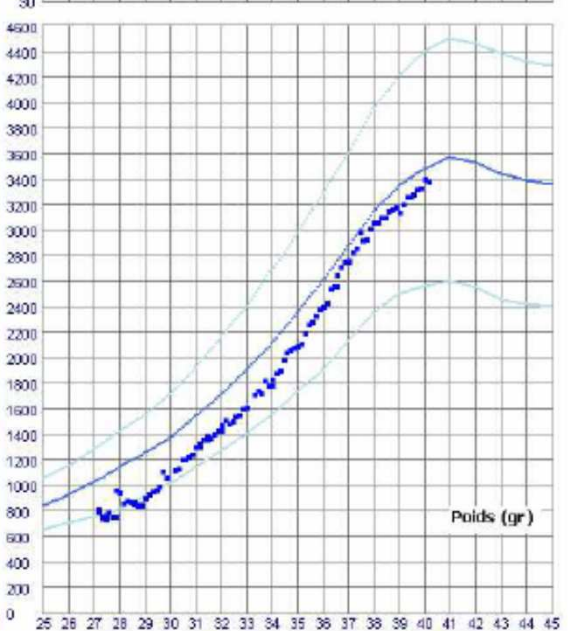
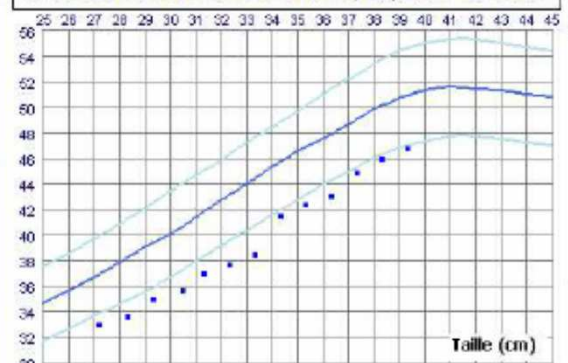
Extrême prématurité: surveillance croissance postnatale

(Néonatologie, Hôpital de la croix rousse, CHU de Lyon)

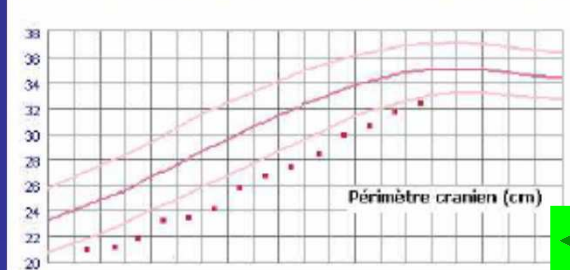
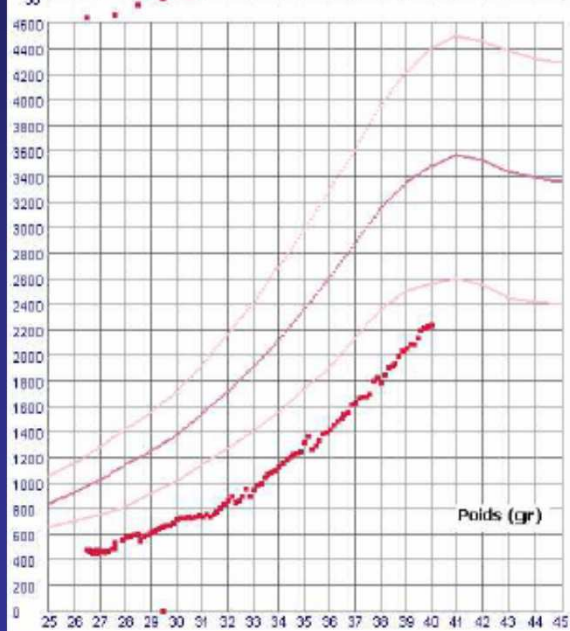
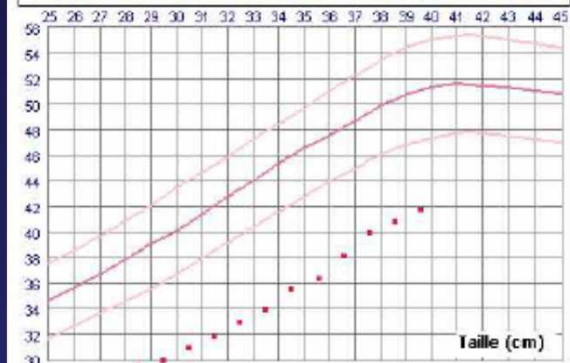
COURBES DE CROISSANCES AU 23/06/2011 16:35:40



COURBES DE CROISSANCES AU 23/06/2011 16:23:12



COURBES DE CROISSANCES AU 23/06/2011 16:30:59





Bone development as evaluated using DXA (BMAD) in preterm (« fetal period ») and term neonates

(1) Fetal period : sharp increase of BMAD ($BMC/BA^{1.5}$)

← high bone mineral accretion +++

- { ↑ ↑ ↑ mineralisation (BMC)
- { ↑ total bone volume (BA)

(2) At birth : sharp decrease of BMAD

High calcium bone mass : no fragility

(3) During the first year of life
stability/slow increase of BMAD

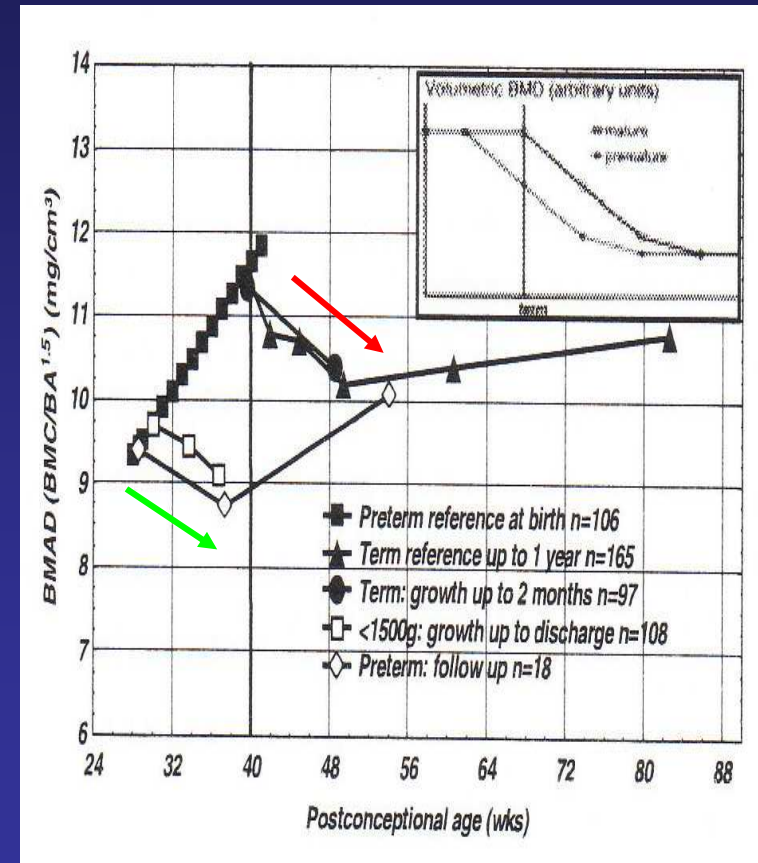
Preterm infant: birth → 40 wks PCA: ↓ ↓ BMAD

← reduced postnatal mineral supply ++

- { ↓ ↓ ↓ mineralisation (BMC)
- { ↑ total bone volume (BA)

Low calcium bone mass : bone fragility ± fractures

= « osteopenia » of prematurity



Rigo et al. 2001 - 2007

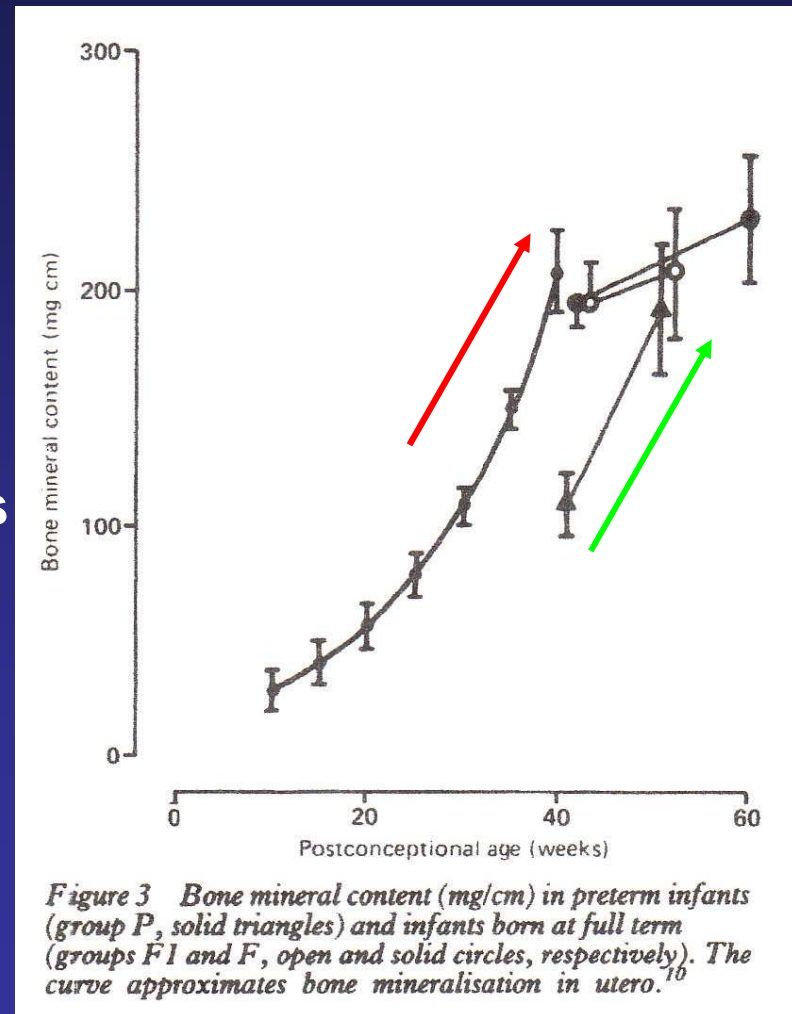
Bone mass in preterm infants after discharge

Congdon 1990

15 preterm (GA=29 wks)

Single photon absorptiometry (radius)

Catch-up mineralisation starting at 40 wks
BMC increase similar to « in-utero »
increase



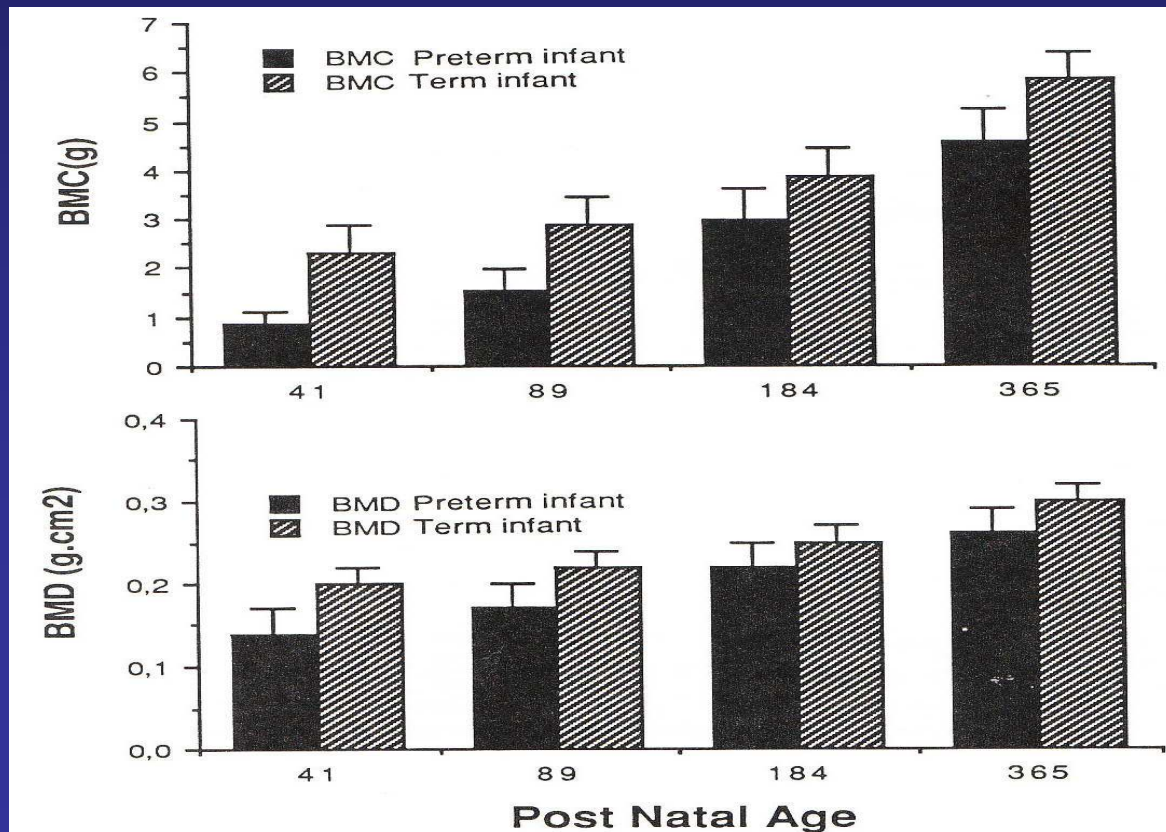
Short term evolution of bone mass in preterm infants after discharge

Salle Nestle Workshop 1993 : exploratory study

20 preterm infants (1230±30g, 30±0.3 wks) vs term neonates

DXA Lumbar spine 4 times during the **first year of life**

Vit D: 1200 IU/d 3 mo, and then 800 IU/d



NS

...

Bone mass in preterm infants after discharge

Avila-Diaz 2001

Whole-body DXA during the first 6 months of life

BMC (g/kg) - increases in preterm infants
- is stable in term infants

Lower BMC in preterm infants,
even after correcting by weight

Higher daily BMC increase in preterm (catch-up mineralisation) than in term infants

	Term	Pre-term
<i>n</i>	48	34
Gender (F/M)	22/26	18/16
Birth weight (g)	3,195 ± 323	1,294 ± 167.52
Birth length (cm)	50.4 ± 1.7	38.7 ± 2.7
Gestational age (week)	39 ± 0.9	30 ± 2.6
Weight <10 th percentile ^a	3	12

Term neonates

Months	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
Age (days)	33 ± 4	63 ± 4	94 ± 11	126 ± 10	147 ± 6
<i>n</i>	37	35	29	18	16
Weight (g)	4,220 ± 485	5,265 ± 618 ^a	5,976 ± 614 ^a	6,657 ± 752 ^a	7,016 ± 694 ^a
Length (cm)	54.4 ± 1.8	58.1 ± 2.3 ^a	60.1 ± 2.0 ^a	63 ± 2.0 ^a	63.7 ± 2.3 ^a
BMC (g)	82.6 ± 11.9	103.8 ± 16.0 ^a	111 ± 15.1 ^a	129.3 ± 17.7 ^a	134 ± 20.0 ^a
Bone area (cm ²)	377.71 ± 36.60	437.24 ± 61.84 ^a	467.65 ± 39.29 ^a	499.26 ± 43.51 ^a	521.01 ± 46 ^a
BMC/weight (g/kg)	19.5 ± 1.4	19.8 ± 2.0	18.6 ± 1.7	19.4 ± 1.0	19.2 ± 2.0
BMC/ length (g/cm)	1.51 ± 0.18	1.78 ± 0.23 ^a	1.85 ± 0.23 ^a	2.05 ± 0.23 ^a	2.11 ± 0.29 ^a
Δ BMC/BW/day (g/kg/d)	—	0.16 ± 0.07 (24)	0.095 ± 0.04 ^b (24)	0.096 ± 0.03 ^b (14)	0.084 ± 0.03 ^b (12)

Preterm neonates

Months	2 nd	4 th	6 th
Corrected age (days)	45 ± 11	114 ± 5	173 ± 9
<i>n</i>	25	27	26
Weight (g)	2,233 ± 345	4,584 ± 642 ^a	5,742 ± 732 ^a
Length (cm)	45 ± 1.8	55 ± 2.3 ^a	61 ± 2.9 ^a
BMC (g)	32.3 ± 5.7	77.56 ± 10 ^a	98.1 ± 17 ^a
Bone area (cm ²)	220.72 ± 23.75	370.48 ± 43.91 ^a	440.04 ± 40.81 ^a
BMC/weight (g/kg)	14 ± 1.0	16.1 ± 2.1 ^a	17 ± 1.5 ^a
BMC/length (g/cm)	0.709 ± 0.12	1.34 ± 0.2 ^a	1.61 ± 0.26 ^a
Δ BMC/BW/day (g/kg/d)	—	0.17 ± 0.04 (20)	0.122 ± 0.02 ^b (20)

Bone mass in preterm infants during childhood and adolescence

Fewtrell 2000

8 to 12-year-old former preterm infants vs term controls

- shorter and lighter
- lower BMC

but BMC is appropriate for body size achieved
and BMC is not affected by early diet

Zamora 2001

7 to 9 y-old former preterm girls vs age-matched term controls

- Similar height
- Lighter
- Lower femoral neck aBMD (taking in account difference in height)

Backstrom 2005

18 to 27-year-old former preterm infants vs controls

Smaller cortical bone area

Prematurity-associated bone effects more pronounced in boys

Bone mass in preterm infants during childhood and adolescence

Samra 2007, Abou-Samra 2009

7-year-old former preterm boys vs term controls

DXA wb abd regional, pQCT

- **Smaller total body BMC, Hip aBMD**
- **Smaller cortical thickness and cortical bone area**

Is « osteopenia » of prematurity a self resolving disease ?

What about consequences on the attainment of peak bone mass and further risk of osteoporotic fractures?

Effect of postnatal nutrition (→ growth and mineralisation) on later health of former preterm infants?

Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in **infants born preterm**. Fewtrell, Bone 2009

Lucas ' cohort (24% of survivors)
Born 1982-1985: $\approx 1400\text{g}$, ≈ 31 wks

Different feeding regimen during 1 month postnatally
Enriched (PF) vs standard (Unfortified HM/ TF)

At 20 y:

Reduced height : - 0.41 1.05 SD

Reduced peak bone mass

lumbar spine BMD : - 0.29 1.16 SD

Most marked in subjects with **BW ≤ 1250 g**:

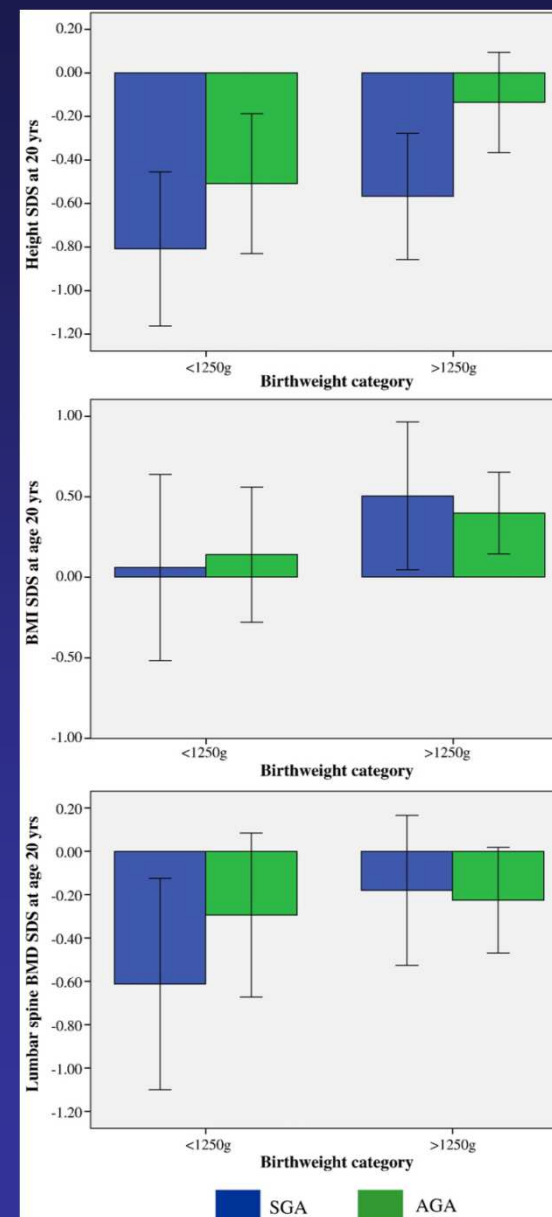
Height : - 0.6 1.0 SD

BMD: - 0.42 1.2 SD

Not affected by early diet

No difference between boys and girls

[similar findings at 8-12 y (Fewtrell 1999)]



PRÉMATURITE ET VITAMINE D

FAIBLES RESERVES A LA NAISSANCE
(Europe, faible exposition soleil, ...)

METABOLISME NORMAL

SUPPLÉMENTATION EN VIT D

⇒↑ [25 OH Vit D et 1-25 OH Vit D]

(Salle Am J Clin Nutr 2001)

Apports en Vit. D chez l'enfant prématuré

Pour une ration complète (160 mL/kg/j)

Type d'alimentation	Vit D (UI/j)	
	1000 g	2000 g
LF (3 UI/dL)	5	10
LF+Eoprotine 4% (200 UI /dL)	325	650
.....		
Pré-Modilac (60 UI/dL)	96	19
Pré-Gallia / Blédilait (44 UI/dL)	70	140
Pré- Nidal / Guigoz (80 UI/dL)	128	256
Pré-Milumel (96 UI/dL)	154	307

→ 70 à 650 UI/j → adapter la supplémentation

Apports en Vit. D chez l'enfant prématuré

RECOMMANDATIONS

Parentéral : 40 à 160 UI/kg/j (↑réserves)

Entéral

Avant: > 400 UI / j (AAP) - 1000 UI / j (ESPGAN)

Actuellement: adapter au type de lait utilisé

NB: attention après la sortie (LF seul)

→ 400 à 1000 UI / j (idem NNAT)



Acide folique (vitamine B9)

Métabolisme des Ac Aminés et Ac nucléiques

Carence

Anémie macrocytaire, hypersegmentation des neutrophiles

← RCIU, prématurité (NNAT au sein: OK)

Recommandations

Supplémentation c/o prématuré, quel que soit le type de lait: 50-60 µg/kg/jr

Parentérale

→ Cernevit ¼ flacon : 103 µg

Entérale (quel que soit le type de lait)

→ Folate de Ca 5 mg/2 ml: 0.14 ml (0.35 mg) /kg 1 fois / sem.)
pendant l'hospitalisation



Développement périnatal et le risque d'HTA à l'âge adulte ← réduction du nombre de néphrons

Adulte: grande variabilité du nombre de néphrons (300 000-1 800 000 / rein)

En plus, variations liées à :

- PN (+ 250 000 néphrons /kg supplémentaire)
- Age (- 4500 néphrons / rein / an)
- Genre (- de néphrons chez filles)
- Taille (+ 28 000 néphrons / cm supplémentaire)

Développement du rein chez Homme

Entre 9 et 36 semaines de gestation ($\Delta!$ rat \rightarrow J 10 postnatal)

Nombre néphrons à la naissance

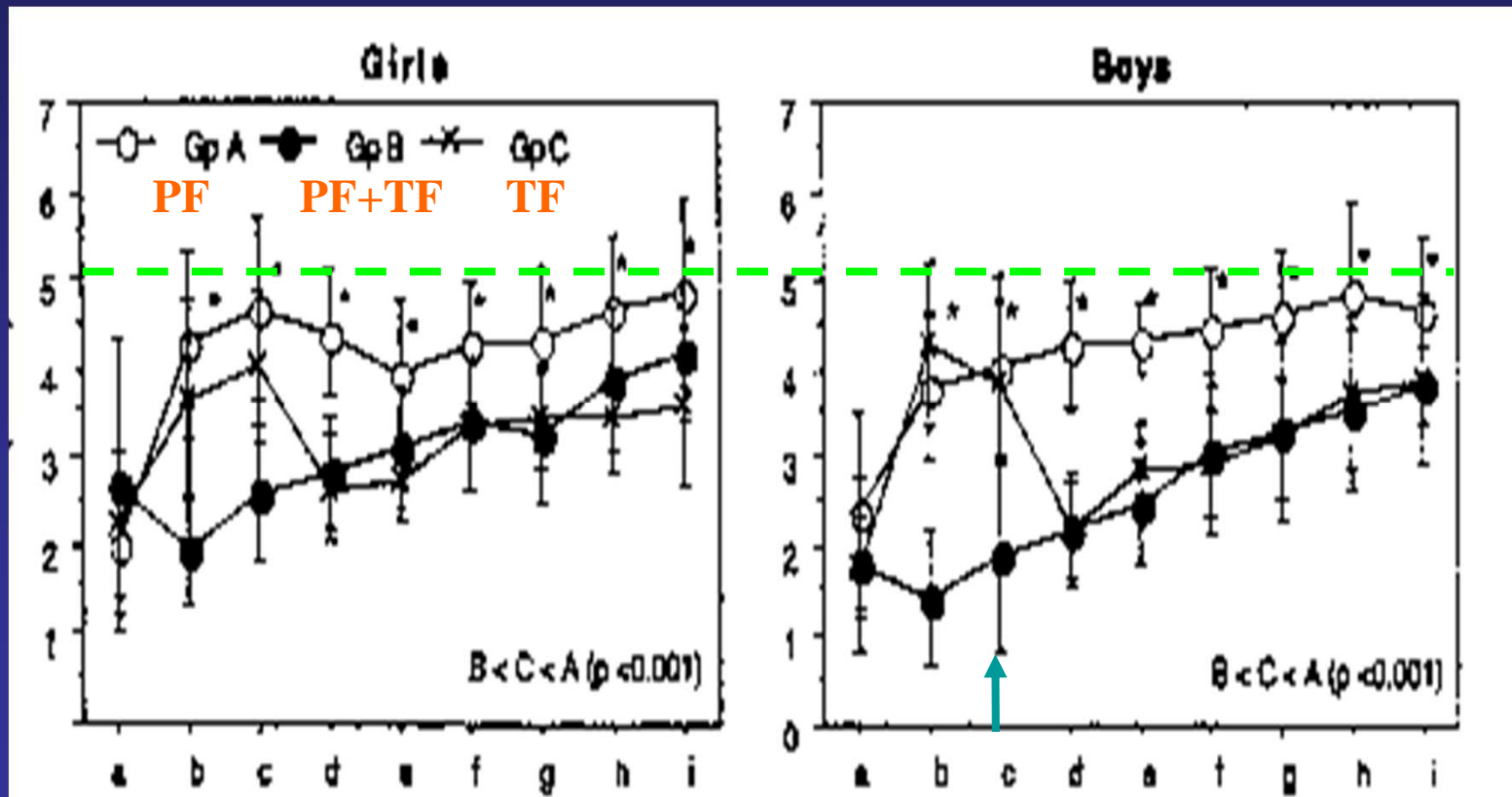
- AG (\uparrow avec AG) ELBW \rightarrow néphrogénèse continue pendant 40 jrs après la naissance (Rodriguez 2004)
- Environnement intra-utérin (RCIU \rightarrow \downarrow nombre néphrons)

**\downarrow nbre néphrons \rightarrow capacité excrétion Na^+ \rightarrow HTA
(+ autres mecas?)**



Risques métaboliques à court terme ?

Urée sérique chez les enfants prématurés alimentés avec différentes préparations après la sortie pendant 6 mois après la sortie



(Cooke 1998)

Hypothèse de Barker: Chapitre I

Relation croissance périnatale et pathologies à l'âge adulte (mortalité par coronaropathie)

UK, Hertfordshire (Barker 1986)

Relation entre mortalité /coronaropathie en 1968-78 et mortalité 0-1an 1921-25 UK

UK, Hertfordshire (Barker 1989)

5654 hommes (1911-30)

➤ **Poids à la naissance:** > 4.5 kg → 2.4 kg

→ Syndrome métabolique x 18

➤ **Poids à 1 an:** > 13 kg → < 8.1 kg

Décès par coronaropathie: x 2.5

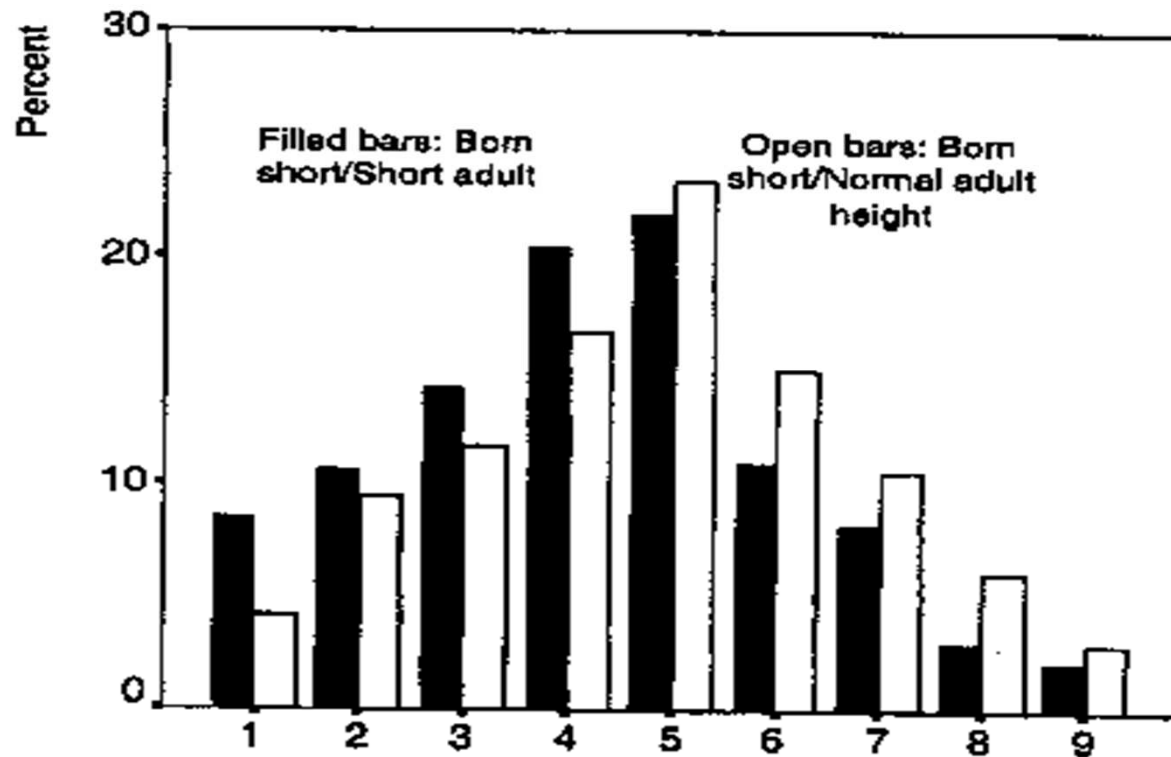
→ Diabète non insulino-dépendant: x 8

Utilisation de l'apport protéique en fonction de l'AG

			Prématurés			A terme	
	LM	LM+suppl		PEFPN		LM	PPN
n	12	86	49	18	18	12	86
N ingéré (mg/kg.d)	393	517	522	604	743	419	484
N retenu (mg/kg.d)	251	307	368	426	514	271	283
N urinaire (mg/kg.d)	79	121	106	74	110	81	147

Adapté de: Putet 1984 – 1987, Rigo 1995 -1999, Cooke 2006

Effet bénéfiques de la croissance postnatale sur le devenir intellectuel existe aussi chez les enfants hypotrophes à terme



Score de Performance Intellectuelle

Pas de rattrapage

Rattrapage

(Lundgren 2001)

Growth and Bone Mineralization in Premature Infants Fed Preterm Formula or Standard Term Formula After Discharge (Picaud et al J Pediatr 2008)

**Etude prospective, randomisée,
en double aveugle, multicentrique (Montpellier et Lyon)**

AG \leq 33 SA, PN \leq 1750 g

Randomisation juste avant la sortie (T0)

- **soit préparation pour enfants de FPN (Prenidal, PF)**
 - **soit préparation pour nourrissons (Nidal, TF)**

Pendant 2 mois (→ terme théorique+ 1 mois, T1).

Puis TF pour TOUS pendant 2 mois (→ TT +3 mois , T2).

Mesures : DXA, Poids, taille et PC, ration de lait

RESULTATS:

caractéristiques à T0

PF (23) TF (24)

A la naissance

AG (SA)	29.8 ± 1.7	29.4 ± 1.5
PN (g)	1212 ± 253	1168 ± 255
Hypotrophie (%)	17	22

A la sortie

AG (SA)	36.3 ± 1.9	35.7 ± 1.7	0.18
Poids (g)	2016 ± 94	1989 ± 115	0.37
Ration (ml/kg.j)	163 ± 8	160 ± 8	0.13
CMO (g)	26 ± 4	25 ± 3	0.31

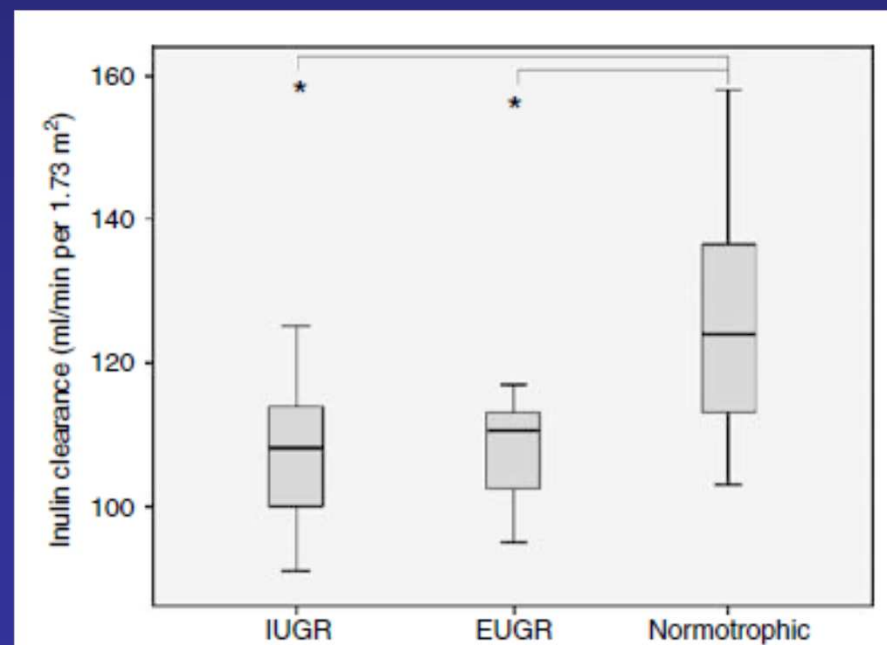
RESULTATS:

Anthropométrie et DXA à terme théorique + 3 mois

	PF	TF	p
APN (j)	176 ± 10	170 ± 15	0.17
Pds (g)	6139 ± 1254	5503 ± 860	0.02
Taille (cm)	59.8 ± 3.6	58.8 ± 3.5	0.23
PC (cm)	40.7 ± 1.8	40.1 ± 1.6	0.11
CMO (g)	104 ± 29	88 ± 17	0.01
CMO (g.kg)	17 ± 2.1	15.9 ± 1.5	0.03
AO (cm ²)	465 ± 80	439 ± 57	0.09
DMO (g/cm ²)	0.221 ± 0.03	0.198 ± 0.030	0.001

Croissance postnatale du très grand prématuré et fonction rénale à 8 ans

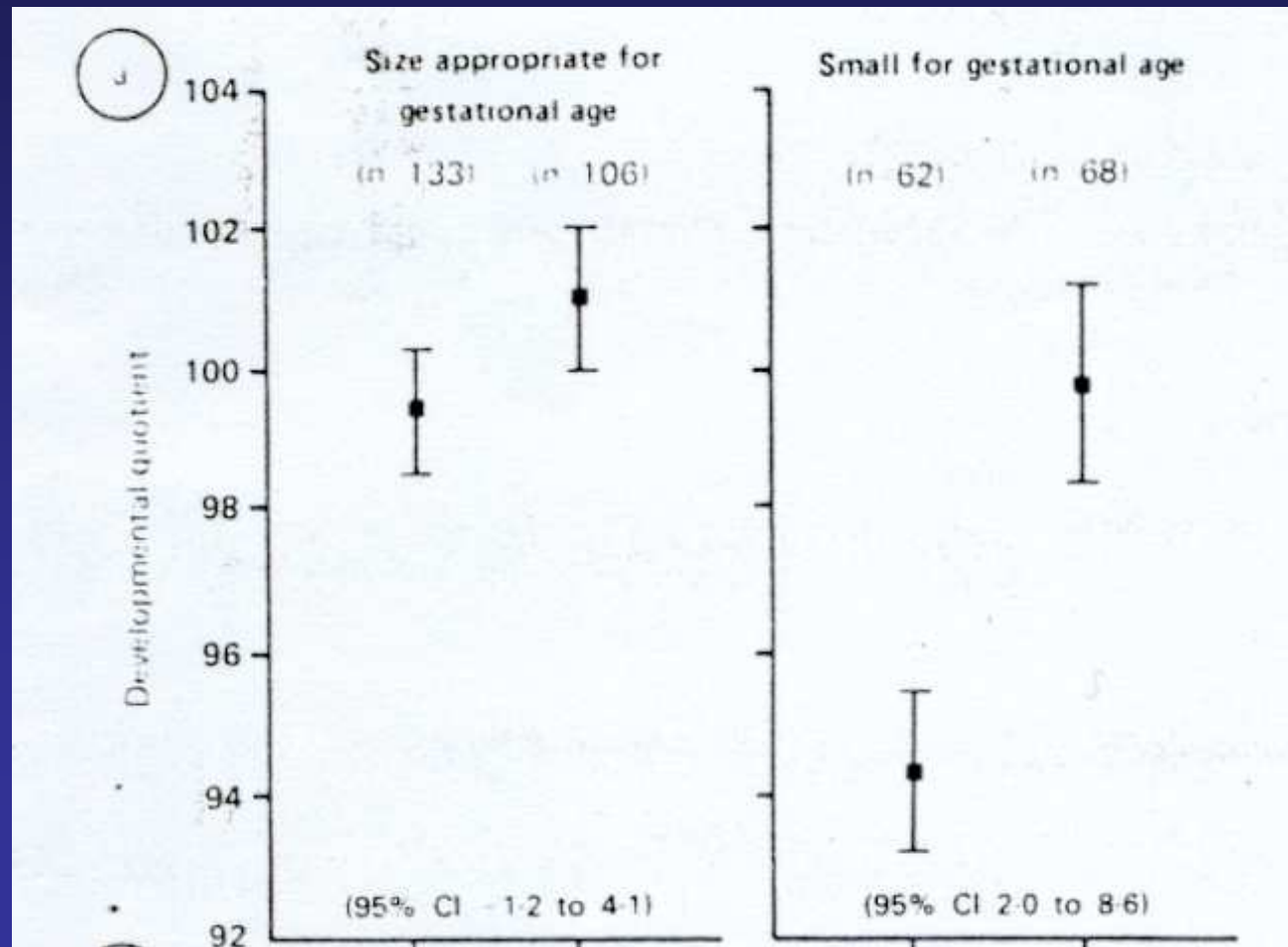
Parameters	N	Normotrophic children, N=11	EUGR, N=16	IUGR, N=23	P-value
		Mean ± s.d.	Mean ± s.d.	Mean ± s.d.	
Birth weight (g)	50	1039 ± 278	845 ± 146 [^]	773 ± 155 [*]	<0.05
Gestational age (weeks)	50	27.1 ± 1.8	26.2 ± 1.8 [#]	28.2 ± 1.8	<0.05
Protein intake day 7 (g/kg/day)	50	2.9 ± 0.6	2.2 ± 0.5 ^{^, #}	2.8 ± 0.5	<0.05
Calorie intake day 7 (kcal/kg/day)	50	111 ± 21	79 ± 19 ^{^, #}	99 ± 26	<0.05
Parenteral water intake day 7 (ml/kg/day)	50	77 ± 48	125 ± 33 ^{^, #}	100 ± 32	<0.05
Total water intake day 7 (ml/kg/day)	50	147 ± 13	150 ± 19	141 ± 21	NS
Protein intake day 14 (g/kg/day)	50	3.2 ± 0.8	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.5	NS
Calorie intake day 14 (kcal/kg/day)	50	109 ± 30	105 ± 27	117 ± 37	NS
Protein intake day 21 (g/kg/day)	50	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.7	NS
Calorie intake day 21 (kcal/kg/day)	50	124 ± 24	111 ± 24	122 ± 29	NS
SDS for weight at discharge	50	-0.9 ± 0.6	-1.8 ± 1 ^{^, #}	-2.5 ± 1 [*]	<0.05
SDS for height at discharge	50	-1.2 ± 0.5	-2.7 ± 0.5 ^{^, #}	-3.6 ± 0.7 [*]	<0.05



Effet de la nutrition périnatale sur le devenir cognitif

A terme théorique + 9 mois chez l'enfant prématuré

Quotient de développement



LF

PF

LF

PF

(Lucas 1989)

Early Diet and General Cognitive Outcome at Adolescence in Children Born at or Below 30 Weeks Gestation

Elizabeth B. Isaacs, PhD, Ruth Morley, MD, and Alan Lucas, MD

(J Pediatr 2009)

**Effet positif confirmé
à 8 et 16 ans**

Table II. Primary outcome at age 8 years for the subgroup

	VIQ	PIQ	FSIQ
Standard-nutrient (n = 46)			
Mean	103.5 (13.2)	102.5 (11.9)	103.3 (10.6)
Adjusted mean	104.0 (2.1)	102.8 (1.8)	103.7 (1.6)
High-nutrient (n = 49)			
Mean	110.2 (15.3)	109.3 (12.3)	110.2 (11.5)
Adjusted mean	109.8 (2.1)	109.3 (1.8)	109.7 (1.6)
95% CI	-11.8 to 0.1	-11.2 to -1.1	-10.5 to -1.4
P value	.03 (.05)	.01 (.02)	.01 (.01)

Values are mean (standard deviation) for IQ and mean (standard error) for IQ adjusted for GA, presented by diet group. Also presented are the P values (P values for adjusted means) resulting from t-tests between the diet groups and the 95% CI for the differences.

Table III. Primary and secondary outcomes at age 16 years for the subgroup

	VIQ	PIQ	FSIQ	VC	FD
Standard-nutrient (n = 46)					
Mean	94.4 (11.3)	95.6 (14.3)	94.0 (12.3)	94.8 (10.9)	94.0 (10.2)
Adjusted mean	94.8 (2.0)	96.1 (2.1)	94.4 (2.1)	95.5 (1.8)	94.1 (2.4)
High-nutrient (n = 49)					
Mean	101.3 (15.3)	97.2 (14.4)	99.3 (14.9)	102.2 (14.8)	97.0 (14.1)
Adjusted mean	101.0 (2.0)	96.8 (2.1)	98.9 (2.0)	101.5 (1.7)	97.0 (2.2)
95% CI	-12.4 to -1.3	-7.5 to 4.2	-10.9 to 0.32	-12.7 to -2.0	-9.5 to 2.7
P value	.03 (.03)	NS (NS)	.06 (NS)	.01 (.02)	NS (NS)

VC, Verbal Comprehension Index score; FD, Freedom from Distractibility Index score; NS, not significant.

Values are mean (standard deviation) for IQ and mean (standard error) for IQ adjusted for GA (IQ quotients)/adjusted for GA, social class, and maternal education (Index scores). Also presented are the P values (P values for adjusted means) resulting from t-tests between the diet groups and the 95% CIs of the differences.