



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Apolline WITTWER

le 27 Octobre 2015

**IMPACT OF A STRICTLY DEFINED NUTRITION PROTOCOL ON
VERY PREMATURE INFANTS' GROWTH AND MORBIDITY**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur HASCOËT,	Président
Monsieur le Professeur SCHWEITZER,	Juge
Monsieur le Professeur FEILLET,	Juge
Monsieur le Docteur SKWERES,	Juge



Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre

GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre

LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN

- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert

UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT

- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone
GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques
LECLÈRE

Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur
Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT
- Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET

NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre président du jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET,

Professeur de pédiatrie,

Vous nous faites l'honneur de présider et diriger ce travail de thèse. Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir confié ce sujet et nous espérons avoir répondu à vos attentes à travers ce travail.

Vous nous avez encadrée dans la rédaction de ce manuscrit avec rigueur et bienveillance.

Nous vous remercions pour votre écoute et votre disponibilité.

Nous nous réjouissons de poursuivre notre formation au sein de votre équipe, et de bénéficier de votre savoir et de votre expérience dans l'apprentissage de la néonatalogie.

Veillez recevoir ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profonde admiration.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER,

Professeur de pédiatrie,

Nous sommes touchée que vous ayez accepté de juger notre thèse.

Nous vous remercions pour vos conseils, votre présence et votre soutien tout au long de notre cursus, ainsi que pour l'enseignement et le partage de votre savoir dans le domaine de la pédiatrie durant notre formation.

Nous espérons que ce travail sera digne de votre intérêt.

Veillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur François FEILLET,

Professeur de pédiatrie,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse. Nous connaissons vos compétences dans le domaine de la pédiatrie et de la nutrition, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur de Docteur Sébastien SKWERES,

Docteur en pédiatrie,

Nous vous remercions pour votre aide dans la rédaction de ce travail ainsi que pour vos encouragements.

Nous nous réjouissons de travailler à vos côtés.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect.

A toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail,

Et en particulier,

A Sabine Guignon, pour son aide précieuse dans le recueil des données et ses conseils avisés.

A Anne-Fleur André, pour son efficacité dans la recherche des dossiers, ainsi que pour sa patience lors de la saisie dans EpiData ...

Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Et en particulier,

Les docteurs Nedjma Cheurfa, et Marie-Françoise Deblay pour m'avoir confortée vers la voie de la pédiatrie.

L'équipe de pédiatrie de Metz, et toutes les infirmières, pour m'avoir guidée lors de mes débuts.

Les médecins de l'équipe de néonatalogie de Metz, les Docteurs Billaud, Juif-Elmerich, Kneib, Mpeti, et Pinaud, pour m'avoir fait découvrir la néonatalogie et donné l'envie d'exercer dans cette discipline. A toutes les infirmières pour leur bonne humeur, et leur accueil durant mon semestre.

Monsieur le Professeur Leheup, pour le partage de son immense savoir et de sa passion pour la génétique clinique.

Le Docteur François Guerin, pour son calme et sa bonne humeur. Les six mois passés à tes côtés ont été très agréables.

L'ensemble du service de médecine infantile III, pour sa gentillesse. Le Docteur Carole Legagneur, pour sa disponibilité et ses apprentissages. Le Docteur Crystèle Bonnemains, pour ses enseignements, sa bonne humeur et ses chocolats.

Le service de médecine infantile II, pour votre travail remarquable auprès des enfants et de leur famille. Merci particulièrement aux Docteurs Contet, Mansuy, et Phulpin pour leurs connaissances et leurs qualités humaines.

Le Docteur Lemelle pour son aide précieuse lors de la réalisation de mon mémoire de DES.

Le service de réanimation pédiatrique, en particulier les Docteurs Le Tacon, Maria, Girard, Roignot, ainsi que les anesthésistes, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Le service des urgences pédiatriques, pour leur excellent accueil durant les gardes. Je vous rejoins bientôt !

Le service de la Maternité régionale de Nancy, pour m'avoir confortée dans cette voie. Mon semestre parmi vous a été très enrichissant. Merci aux Docteurs Barthelemy, Gérard, Greze, Hamon, Hubert, Jellimann, Maciejewski, Rouabah, Todosi, Skweres, Valdes, et Vieux, pour leur gentillesse, leur disponibilité, et la qualité de leur enseignement. Je serai heureuse de travailler à vos côtés.

Aux petits poussins devenus grands, les Docteurs Lauria et Coquelet, j'ai hâte de vous rejoindre !

Un grand merci à toute l'équipe para médicale de la maternité, pour la qualité de leur travail, et leur bonne humeur à toute épreuve !

Le Docteur Laetitia Lambert, pour ces six riches mois passés à tes côtés. Merci de m'avoir fait partager tes multiples talents interdisciplinaires, ce fut très, très enrichissant, à tout point de vue ! Je te remercie également de m'avoir confié un sujet de mémoire de DES et de m'avoir guidée dans sa réalisation.

Le service de réanimation néonatale de l'hôpital Antoine Béchère à Clamart, j'ai énormément appris à vos côtés durant ces six mois très formateurs. Au Pr De Luca, qui entraîne son service dans des projets novateurs. Merci particulièrement aux chefs de clinique, Aurélie, Yohan et Guillaume, et à Rafik et Valentina, vous êtes tous un peu mes modèles. A toute l'équipe médicale et paramédicale pour sa bonne humeur et son accueil, mais Pénélope vous quitte !!!
Petit clin d'œil à Nadine, pour nos papotages.

A tous mes co-internes, pour tous les bons moments passés en stage à vos côtés : Aurélie, Aurore, Arnaud, Antonin, Anne-Charlotte, Aris, Audrey, Clémence, Eléonore, Emeline R., Fidelia, Françoise, Isabelle J, Isabelle M, Kaci, Lorraine, Mathilde Q, Mathilde H, Maelle, Marie, Prisca, Roseline, Sébastien S. et Tara.

A Aurore, pour ces 18 mois passés côte à côte à l'hôpital en se soutenant mutuellement, on a commencé et clôturé notre internat ensemble !

A Eléonore, Sam et leur petite Rose, quelle belle famille !

Et à la fine équipe de réanimation pédiatrique : Flo (et le gang des petites frisées), Seb, Huguette (et son Tanon d'or), Emmeline L., et Erika (pour toutes nos galères partagées ensemble).

A ma famille,

A mes parents, mes repères indispensables. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour moi, en toute circonstance. J'ai franchi toutes ces étapes grâce à vous et je vous suis très reconnaissante pour votre soutien inconditionnel. Votre présence et vos encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Je vous dédie ce travail, je vous aime.

Maman, ton épanouissement dans ton métier et ton amour pour les enfants m'ont montré la voie de la pédiatrie, merci d'avoir cru en moi.

A mon frère, Basile, je suis fière de toi et de ton parcours. J'espère que notre complicité restera toujours intacte.

A ma belle-sœur, Marjorie, tu es comme une sœur pour moi.

A mon oncle et ma tante, Agnès et Christian, merci de votre présence et de votre soutien tout au long de ma vie. Votre force et votre courage malgré les épreuves me rendent admirative.

A ma cousine, Raphaëlle, je serai toujours là pour toi.

A ma cousine Anne-Bérangère, et à Antoine, pour votre amour et votre bonne humeur. Malgré la distance, nous restons unis.

A ma filleule, Marie-Capucine, te voir grandir chaque jour est un pur bonheur.

A ma tante Michèle, que je regrette de ne pas voir assez.

A la mémoire de mes grands-parents, André, Betty, Marie-Thérèse et Paul, vous me manquez, j'aurais tant aimé que vous soyez présents pour partager ma réussite.

A mes amis,

A Anne-Sophie, merci de ta présence, ton écoute, et d'être toujours là pour moi. A Brice, pour sa gentillesse, et au merveilleux couple que vous formez.

A Mélanie, merci pour ton soutien en toute circonstance.

A Marine, Céline et Delphine, mes amies d'enfance, quand on se retrouve c'est comme si on ne s'était jamais quittées !

A mon groupe d'amis : Arnaud, Adrien, Bertrand, Clément, Christelle, Delphine, Lauriane, Laura, Marine, Marc, Mélanie, Marion, Matthieu, Nicolas, Paul, Pierre D, Pierre G., Séverine, Tara. Vous m'êtes très chers ! Merci pour tous ces moments passés ensemble, nos fous rires, nos soirées, nos vacances, nos discussions, nos phrases cultes et tous nos moments à venir ... Ce sont tous ces petits instants qui paraissent banals qui créent les meilleurs souvenirs lorsque l'on est avec les bonnes personnes.

A Pepsi, cette pauvre bête et Foxy, partis si vite. Et à Ictus, qui m'accompagne chaque jour.

A Laura et Lauriane pour nos confidences. Merci Lauriane et Alex pour les virées parisiennes et pour votre accueil chaleureux !

A Mimi et Fred, Benjamin et Pierre, et Camille S pour leur amitié sincère.

A Benjamain, Emeric, Diane, et Romain pour notre complicité infallible malgré la distance.

Aux sous-colleurs, Anne-Sophie, Benjamain, Benjamin, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

A tous les nouveau-nés, et à tous les enfants pour ce qu'ils nous apprennent chaque jour...

SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque ».

SUMMARY

I. ABSTRACT	20
II. INTRODUCTION	22
III. PATIENTS AND METHODS	25
1. Objective	25
2. Study design	25
3. Subjects	26
4. Methods	26
5. Statistics	27
IV. RESULTS	28
1. Population	28
2. Primary outcome: impact on weight and Z-score	30
V. DISCUSSION	40
VI. CONCLUSION	45
VII. BIBLIOGRAPHY	46
VIII. ANNEXES	50

I. ABSTRACT

La nutrition chez le grand prématuré est un enjeu majeur dans leur prise en charge avec pour objectif d'atteindre la croissance post natale des fœtus de même âge gestationnel. La malnutrition durant les premières semaines de vie est la première cause de retard de croissance extra-utérin, associé à des effets secondaires majeurs à long terme.

Nous avons introduit en 2014 dans le service de réanimation néonatale du CHU de Nancy un protocole strict de nutrition entérale et parentérale alors qu'auparavant seules de simples recommandations étaient mises en place.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de ce protocole strict sur la croissance des enfants nés très grands prématurés de 26 à 32 semaines d'aménorrhée (SA) sur leur croissance évaluée par Z-score corrélé à l'âge gestationnel. L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance de ce protocole.

Nous avons réalisé une étude de cohorte sur deux périodes de six mois, avant et après introduction de ce protocole, séparées par une période de 6 mois pour éviter un biais lié à la période d'apprentissage du nouveau protocole.

Soixante-douze enfants prématurés de 26 à 32 SA ont été inclus durant la période « avant » et 86 durant la période « après ». Les deux groupes étaient parfaitement comparables. Nous avons mis en évidence une amélioration significative de la croissance rapportée au Z-score entre les deux groupes, à J42, J63 et J70, avec une amélioration de façon significative chez les enfants de sexe masculin. Chez les enfants avec un retard de croissance modéré (<-1DS), nous avons noté une tendance au rattrapage de leur retard à partir de J49, devenant significative à partir de J70.

Concernant nos critères d'évaluation secondaires, il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'entérocolite ulcéro-nécrosante, la durée d'hospitalisation, l'âge à la sortie, ni la durée de nutrition parentérale ou de voie centrale.

En conclusion, notre protocole nutritionnel strict et optimisé permet une amélioration de la croissance chez les enfants grands prématurés de 26 à 32 SA, notamment après 6 semaines de vie, et sans impact sur la morbidité à court terme. Des améliorations dans le premier mois de vie sont encore à apporter afin d'optimiser la croissance extra-utérine de ces enfants. Notre étude va se prolonger par une étude de compliance au protocole afin d'évaluer nos pratiques.

IMPACT OF A STRICTLY DEFINED NUTRITION
PROTOCOL ON VERY PREMATURE INFANTS' GROWTH
AND MORBIDITY

II. INTRODUCTION

Nutrition is a major issue in neonatal intensive care units. Many studies have demonstrated that premature infants may develop severe cumulative nutritional deficits during the first weeks of life. *Embleton et al.* (1) demonstrated that 55% of the variation in postnatal growth restriction (PGR) was related to the cumulative energy and protein deficits. These findings are similar to those of others (2–4), indicating that PGR seems inevitable in preterm infants, regardless of the level of the intensive care unit. Many preterm infants cumulate nutritional deficits and fall progressively below the standard growth references during the initial hospital stay, even when they had appropriate weight for gestational age at birth. PGR is defined as a body weight below the tenth percentile of intrauterine growth expectation at the time of discharge from the hospital (5).

Malnutrition in the first weeks of life is the primary cause of PGR which is associated with impaired neurodevelopmental outcome, short stature and adverse long-term outcome in adulthood such as metabolic disorders, cardiovascular disease risk and consequences on morbidity (6–9).

In human studies, the importance of nutrition in the early period of life is well described, and the term “programming” has been proposed to emphasize that early nutrition should be considered not simply in terms of meeting immediate nutritional needs but also for the potential long-lasting or life-long biological effects (10).

The goal of nutrition in preterm infants is to achieve a postnatal growth rate approximating that of normal fetuses of the same gestational age. This should allow fetal body composition and functional outcome similar to those of infants born at term (1,2).

This is a complicated task because several confounding factors may influence postnatal growth quality and outcomes in preterm infants. Firstly, perinatal factors related to the initial status of the infant; secondly, factors related to the post-natal conditions of the infants; lastly, inadequate nutrition related to the absence of appropriate nutritional protocol or guidelines considered of secondary importance with regards to respiratory or other factors (11–13).

For instance, nutritional deficit and inappropriate postnatal growth may impair healing processes and facilitate chronic lung disease development whereas infants presenting with respiratory distress have more nutrition intolerance. In any case, optimizing nutrition will significantly contribute to improve the outcome of premature infants. This optimization need to start from birth as it appears that the window for PGR prevention and catch-up growth is rather narrow (13). In addition, it has been well demonstrated that nutritional restriction followed by overfeeding may lead to significant morbidity in adulthood (7,8).

The prevention of severe nutrient deficits during hospital stay may be achieved through the implementation of optimized nutritional policies relying upon improvement in the knowledge of macro and micronutrients needs.

Indeed, there is a great heterogeneity in parenteral nutrition practices among neonatal units. The recommendations for nutrition in preterm infants are mainly based on historical data and experts recommendations; global studies scientifically well conducted are scarce. As feeding regimens have proven to be inadequate with regards to infants' growth, improved feeding strategies are needed to promote growth, based on strict standardized protocols.

In the neonatal intensive care unit (NICU) of Nancy, parenteral and enteral nutrition, used to be implemented and adjusted according to 2004 guidelines, which defined global nutritional

intakes with reference to recommendations of the time (14,15). From May 1st, 2014, we decided to update the recommendations according to more recent ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee) recommendations (16), to develop and follow a strict nutritional protocol rather than only global guidelines. This protocol is based on ESPGHAN recommendations and recent available publications (16–19). All physicians and caregivers working in the Unit have been trained to use this new protocol.

The objective of this study is to evaluate the impact of the implementation of this strict defined nutrition protocol on very premature infants' growth and morbidity using a before / after comparison design, with a 6 months wash-out period to waive a learning phase bias.

III. PATIENTS AND METHODS

1. Objective

The primary outcome was to evaluate the impact on growth of the introduction of a new enteral and parenteral nutrition protocol in preterm infants born between 26 to 32 weeks of gestational age (GA), until hospitalization discharge. To take the variations in gestational and postnatal age into account, body weight was converted into Z-score using Olsen preterm infants reference growth chart (20).

Secondary outcomes were to evaluate digestive tolerance by the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC), and its influence on the duration of hospitalization. We also evaluated the impact of the new policy on parenteral nutrition total duration, and on the incidence of late onset infections.

2. Study design

In this cohort study, all infants born in the Maternity hospital and hospitalized in our NICU were studied retrospectively during two periods of six months, before and after the introduction of the new parenteral and enteral optimized nutrition protocol. These two periods were separated by a washout period of six months. We performed a comparative analysis between these two independent groups. Data were collected prospectively and routinely from the two different periods as part of the infants' files: respectively from the 1st of May to the 31st of October 2013 and from the 1st of May to the 31st of October 2014.

3. Subjects

All infants with GA \geq 26 weeks and $<$ 32 weeks of GA, born within the two periods and admitted in our NICU were included in the study. Final evaluation was completed either at discharge from the NICU or at 42 weeks of postmenstrual age (PMA).

Infants dead before discharge or with any congenital malformation were excluded from the study.

4. Methods

Enteral and parenteral nutrition were initiated and modified according to the given protocol detailed in Annex 1 and based on ESPGHAN recommendations (Annex 2). Early enteral nutrition with human milk (HM) was promoted with infant's own mother's milk or banked pool donor's milk. Pasteurized banked donor milk was provided until the mothers were able to supply their infants with their own breast milk. Storage and handling of human milk followed strict hygienic routines. Mean HM content was assumed to be about 70 kcal/100 mL with 1.2g of protein, 4.2g of fat and 7 g/100 mL of carbohydrate. HM fortification and preterm infant formulas were also used and their formula compositions were based on the product's labelled nutritional content. The parenteral solutions were prepared by the hospital pharmacy according to medical prescription.

For the purpose of this study, data pertaining to date of birth, birth weight, gestational age at birth, sex, secondary outcomes, date of hospital discharge, were collected in infants' charts. Body weight was measured at birth, and collected weekly afterward using standard unit scales accurate to \pm 5 grams (g). Body weight was converted to standard deviation score (Z-scores) using the Olsen preterm infants reference growth chart (20), according to GA.

Secondary outcomes were the incidence of NEC, the interruption of nutrition and its duration, the duration of parenteral nutrition, the incidence of late onset sepsis, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and chronic lung disease (CLD) rates, antenatal steroids rate, ibuprofen, caffeine and doxapram treatments. Chronic lung disease was defined by the use of supplemental oxygen at 36 weeks PMA and bronchopulmonary dysplasia by the use of supplemental oxygen at 28 days of life.

NEC was reported as Bell stages. Patent ductus arteriosus (PDA) requiring treatment was diagnosed by echocardiography. Late onset sepsis was defined as the occurrence > 4 days post-natal age, and rated confirmed if there was bacteria growth in the blood culture with clinical signs of septicemia.

Those data were collected and reported in a data sheet (Annex 3).

5. Statistics

Normally distributed data, assessed by a Shapiro-Wilk test of normality, are presented as mean values with SD; non-normally distributed data are presented as median value with range. To evaluate differences between groups, we used the Student t test for continuous variables and the Chi2-test or Fisher exact test when appropriate, for categorical variables. For continuous variables not normally distributed, we used the Mann-Whitney U test. Categorical data are presented as actual numbers or percentages.

Postnatal evolution of growth variables were assessed longitudinally by z-score after correction for gestational age.

Observed differences were considered statistically significant if $P < 0.05$. All analyses were performed with SYSTAT 12 software (2007, Systat Software Inc.® San Jose CA, USA).

This study was registered by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) under study number R2015-1 for the Maternity of the CHRU of Nancy.

IV. RESULTS

1. Population

From May to October 2013, 85 infants were born between 26 and 32 weeks of GA and involved in the study. During the study period, 13 were excluded (12 died and 1 file lost). The remaining 72 infants (group 1) had a birthweight (BW) of 1154 +/- 276 g, and a GA of 29 +/- 1.42 weeks.

From May to October 2014, 90 infants were born between 26 and 32 weeks GA and involved in the study. During the study period, 2 were excluded (died) and 2 had missing data for nutritional intakes. The remaining 86 infants (group 2) had a BW of 1215 +/- 332 g, and a GA of 28.9 +/- 1.7 weeks. (Figure 1).

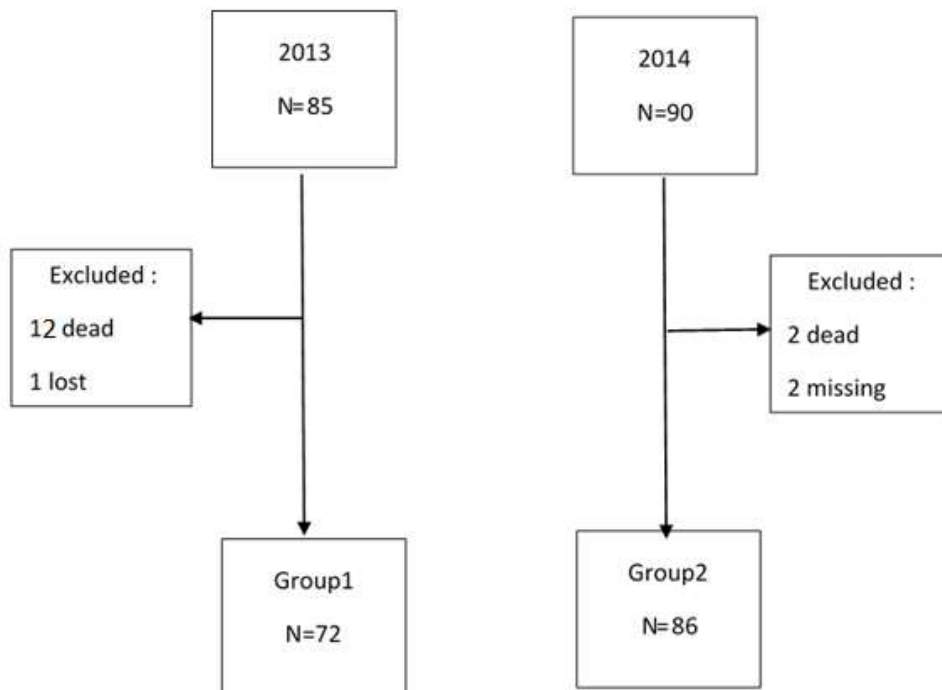


Figure 1: Flow chart of the population

The clinical characteristics of the study population are described in Table 1. The groups were similar with no significant difference for sex, birth weight, birthweight z-scores (-0.494 +/-

1.139 in group 1 *versus* -0.426 +/- 1.096 in group 2, p=0.705), GA, prenatal steroids, PDA, or BPD.

Table 1 : Clinical characteristics of the study population				
	Group 1 (n=72)	Group 2 (n=86)	All population (n=158)	p
Boys, n (%)	37 (51,39)	44 (51,16)	81 (51,27)	0,977
Birth weight (g)	1154 (+/- 276)	1215 (+/-332)		0,21
Birth weight z-score	-0,494 (+/- 0,140)	-0.426 (+/- 1.096)		0.705
Gestational age , weeks	29,0 (+/- 1,4)	28,9 (+/- 1,7)		0,69
Any prenatal steroids, n (%)	66 (91,67)	76 (88,4)	142 (89,9)	0,632
1 course, n (%)	49 (68,01)	41 (47,7)	90 (56,7)	0,434
2 courses, n (%)	17 (23,6)	10 (11,6)	27 (17,1)	0,434
Complete course, n (%)	29 (40,3)	38 (44,2)	67 (42,4)	0,266
Partial course n (%)	35 (48,6)	32 (37,2)	67 (42,4)	0,266
PDA, n (%)	17 (23,6)	13 (15,1)	30 (19)	0,187
PDA surgically closed, n (%)	0	5 (5,8)	5 (3,16)	0,008
PDA medically closed, n (%)	15 (20,8)	13 (15,1)	28 (17,7)	0,705
Doxapram, n (%)	21 (29,2)	28 (32,6)	49 (31)	0,611
Doxapram duration (days)	10,8 (+/- 11,54)	22,89 (+/- 11,73)		0,001
BPD, n (%)	35 (48,6)	35 (40,7)	70 (44,3)	0,7
CLD, n (%)	18 (25)	20 (23,3)	38(24,1)	0,622

PDA = patent ductus arteriosus, BPD = bronchopulmonary dysplasia, CLD= chronic lung disease

We observed a significant difference between the two groups for two characteristics: first, there was statistically more treatment of PDA by surgery in the second group (0 in group 1 *versus* 5 in group 2, p = 0.008), and second the duration of treatment by Doxapram was longer in group 2 than in group 1 (10.8+/-11.54 days in group 1 *versus* 22.89+/-11.73 days in group

2). Those differences are explained by a best availability of pediatrics surgeons in the year 2014, and by a modification of our protocol for Doxapram treatment between the two periods.

2. Primary outcome: impact on weight and Z-score

A postnatal weight loss occurred in the two groups during the first week of life, with no difference on the minimal global weight on day 7 (1121 +/- 233 g in group 1 *versus* 1159 +/- 305 g in group 2; $p = 0.385$). Mean weight loss was 2.8% in group 1 and 4.9% in group 2 (NS).

There was no significant difference on raw weight between the two groups from birth to day 133 even if we observed a tendency on day 70: 2289 +/- 338.4 g in group 1 *versus* 2542 +/- 457 in group 2, $p = 0.063$. It seemed to be a moderate higher weight gain velocity in group 2 from day 56 to day 133, with no statistically significant difference (Figure 2).

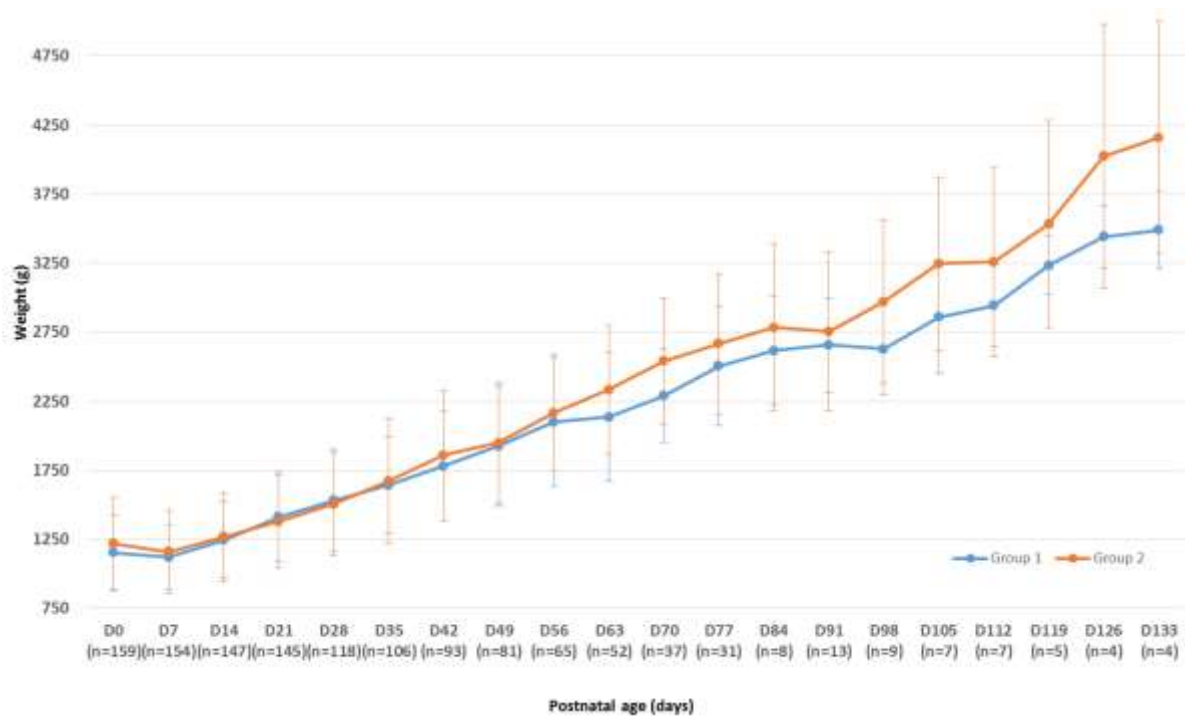


Figure 2 : Evolution on raw weight between two groups; D= days; $p > 0.05$ for all values.

During the first weeks of life, growth failure was observed in weight z-scores. From birth to day 7, weight z-score decreased significantly from -0.494 ± 1.139 to -1.402 ± 0.834 in group 1 ($p < 0.001$) and from -0.426 ± 1.096 to -1.233 ± 0.907 in group 2 ($p < 0.001$) with no significant difference between the two groups ($p = 0.705$).

The negative changes in weight z score from birth up to 19 weeks of life, were lower in group 2 as compared to group 1: weight z-score decreased during the first 70 days of life in group 1 (-2.001 ± 0.747 at day 70) whereas it stopped decreasing from day 35 in group 2 (-1.435 ± 0.791). Thus, the minimal z-score was significantly more important and delayed in group 1 than in group 2. We observed a less important decrease in the z-score in group 2, which became statistically different on day 42. Weight z-score longitudinal evolution is shown in Figure 3.

Finally, weight z score stabilized in group 1 after 10 weeks of life, between -1.5 and -2 when the stabilization was obtained earlier, after 5 weeks of life, remaining between -1 and -1.5 in group 2.

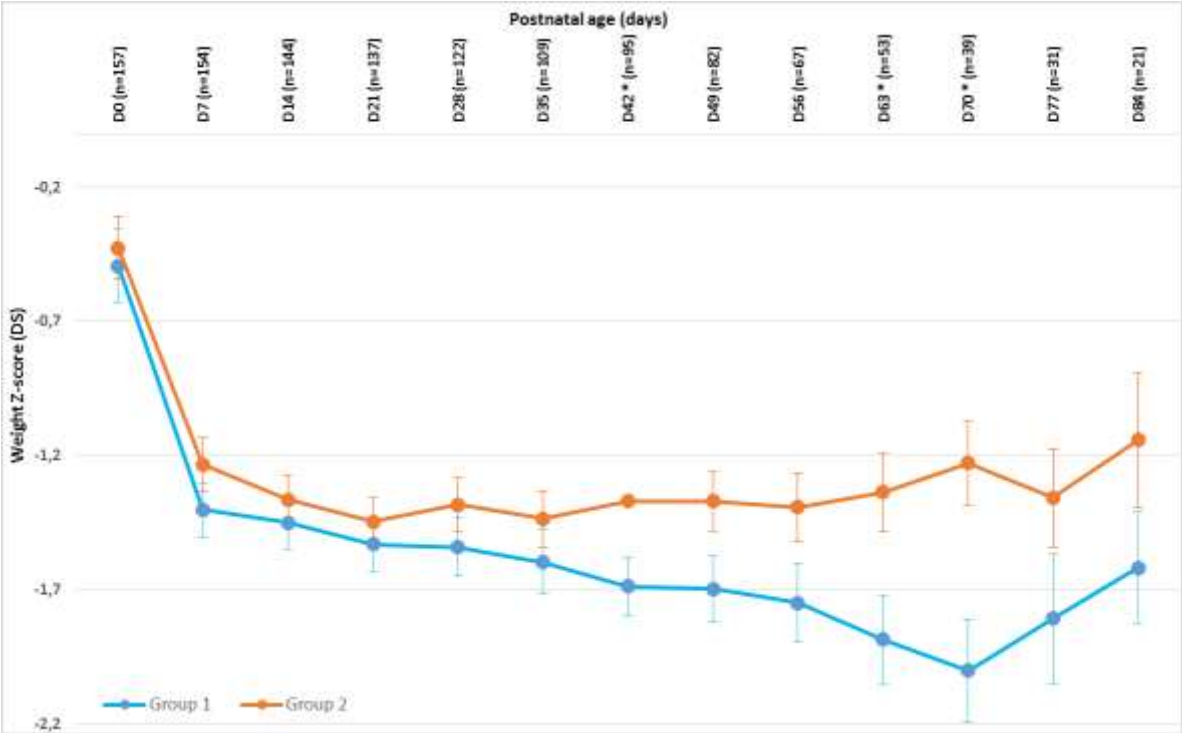


Figure 3: Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 84. (D=day, *p < 0.05.)

When we analyzed weight z-score changes with regards to PMA, we noticed a higher weight z-score in group 2, with statistically significant differences between the two groups from 36 to 39 weeks GA. This significant difference was not sustained because of a smaller size in the study population due to early discharge: at 40 weeks PMA -1.914+/-0.783 in group 1 versus -1.277+/-0.877 in group 2 (p=0.081), and at 41 weeks PMA -2.133 +/-0.522 in group 1 versus -1.217+/-0.931 in group 2 (p=0.066).

In addition, the lowest weight z-score was noticed at 33 weeks PMA in group 2 (-1.545+/-0.788) but was delayed and lower in group 1 (-2.133+/-0.522 at 41 weeks PMA). We noticed

that weight z-score in group 1 exceeded -2 at 41 weeks PMA, defining a severe EUGR at term, which was not observed in group 2. Indeed, in group 2 we observed a catching-up effect from 33 weeks PMA and a weight z-score improving up to -1.217 ± 0.931 at 41 weeks PMA. In group 1, there was no catch-up at all, and weight z-score was still decreasing, leading to a EUGR at 41 weeks PMA (Figure 4).

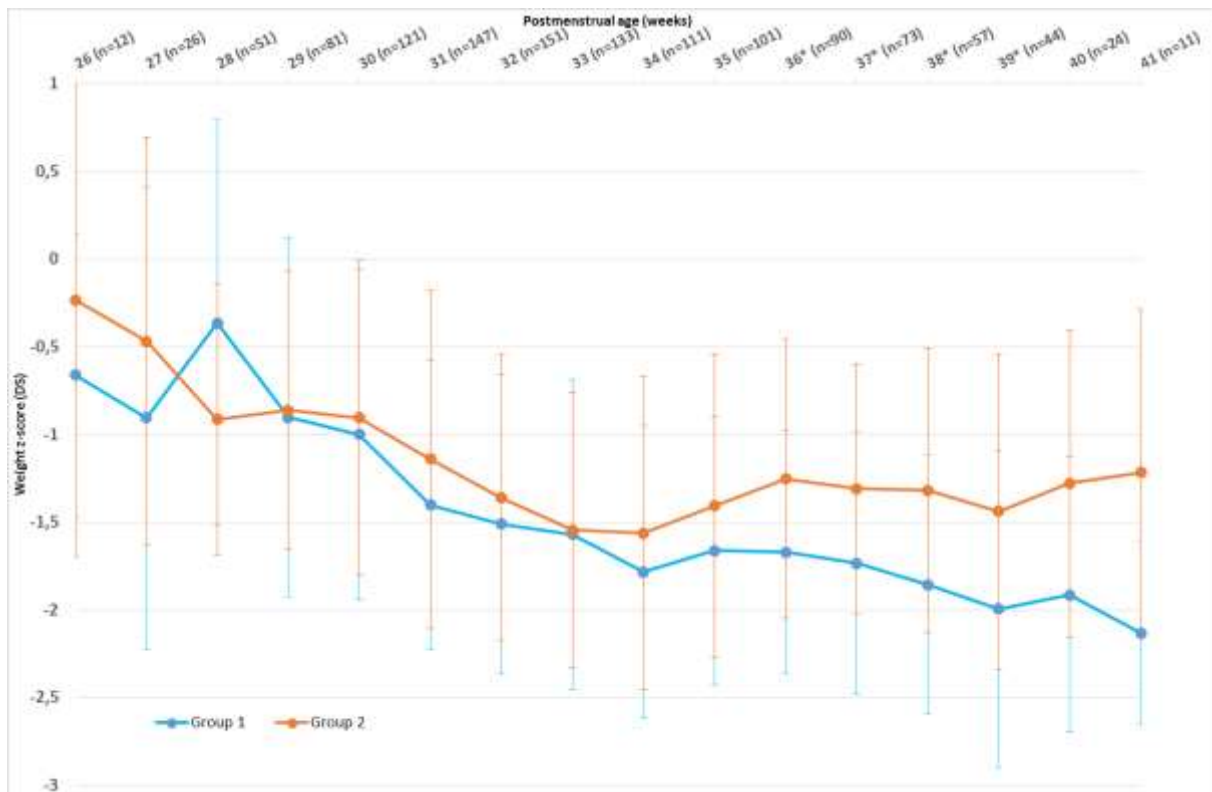


Figure 4: Weight z-scores evolution with PMA; * $p < 0.05$.

Looking at sex differences, we observed a difference on the effect of the new protocol between males and females infants. Indeed, there was a significant difference in males from group 1 and from group 2 from day 42 to day 70, with a catching up effect in weight Z score with the new nutrition protocol: on day 70 weight z-score was -2.077 ± 0.642 in group 1 and -1.054 ± 0.637 in group 2 ($p < 0.002$) (Figure 5A). Conversely, there was no significant difference in females between the two periods (Figure

5B).

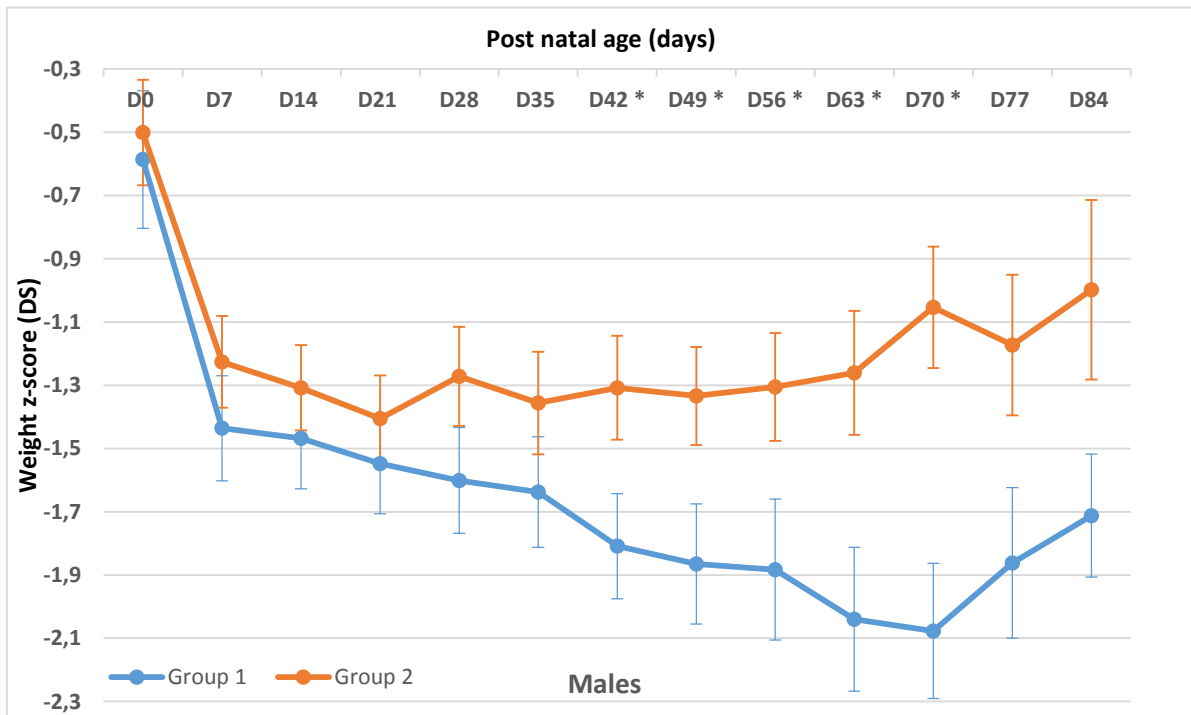


Figure 5A : Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 91 in males. D=day, * $p < 0.05$.

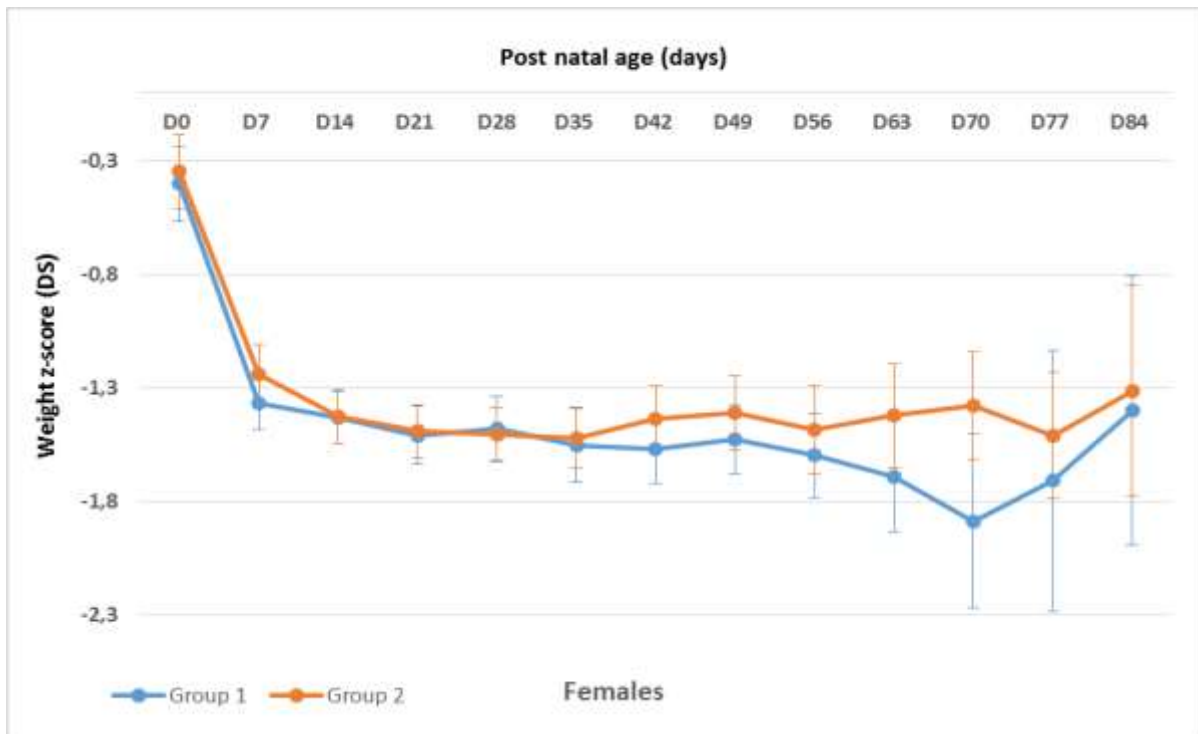


Figure 5B : Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 84 in females. D=day, $p > 0.05$ for all values.

In addition, we wanted to evaluate the effects of the new protocol for intra-uterine growth restriction (IUGR) infants. We stratified infants in three subgroups: no IUGR if birthweight Z-score was >-1 , moderate IUGR if birthweight Z-score was within $[-2;-1]$ range and severe IUGR if birthweight Z-score was <-2 . The two populations were comparable for stratification: in group 1 there were 37,14 % of infants with moderate IUGR, and 10% with severe IUGR *versus* 32,19% and 8% respectively in group 2 ($p>0,05$ for all values, Table 3).

Table 3 : IUGR in the two groups		
	Group 1 (n=70)	Group 2 (n=87)
No IUGR (%)	37 (52,8)	52 (59,8)
Moderate IUGR (%)	26 (37,1)	28 (32,2)
Severe IUGR (%)	7 (10)	7 (8)

There was no significant difference between the two periods in infants with no IUGR or severe IUGR. However, in infants with moderate IUGR, we observed a tendency to catch up from day 49 in group 2 as compared to group 1, which became significant on day 70 ($-2,482 \pm 0,359$ in group 1 *versus* $-1,848 \pm 0,593$ in group 2, $p= 0,049$) (Figure 5).

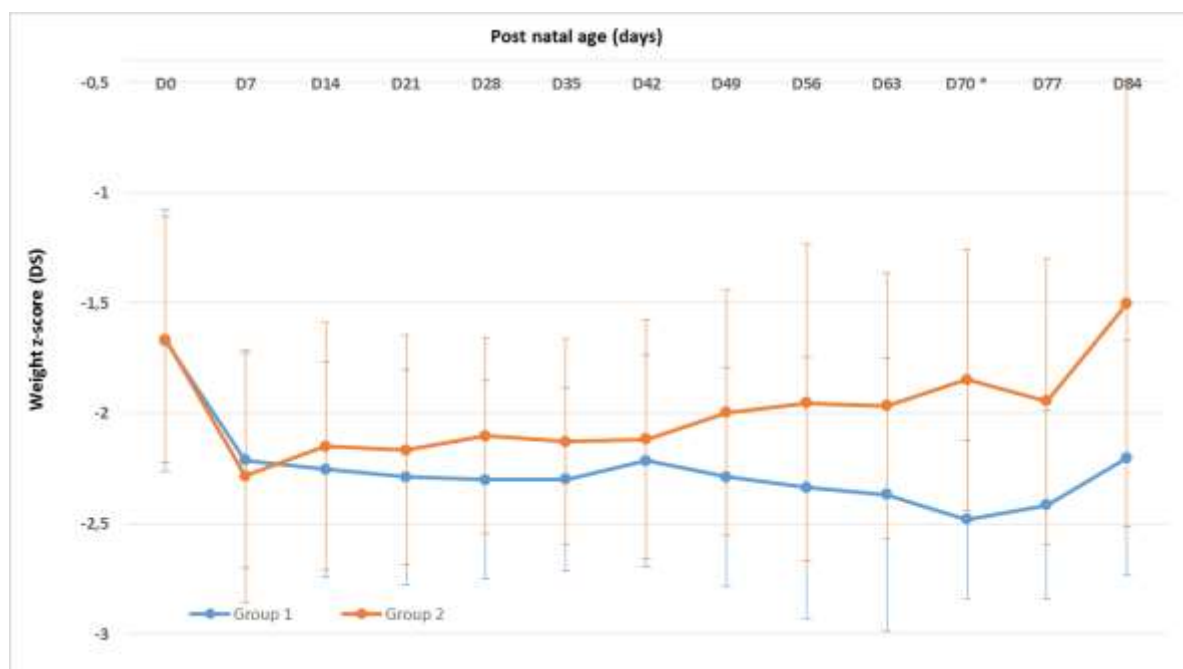


Figure 6: Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 84 in infants with moderate IUGR. D=day, * $p < 0.05$.

We confirmed this significant difference when we compared infants with moderate IUGR with infants with no IUGR in each group. There was a better increase in weight z-score with the new nutrition protocol for infants with moderate IUGR, who tend to catch up. The difference between moderate IUGR and no IUGR decrease progressively to become not significant from day 77 whereas there was no catch up in group 1 (Figure 7A and 7B).

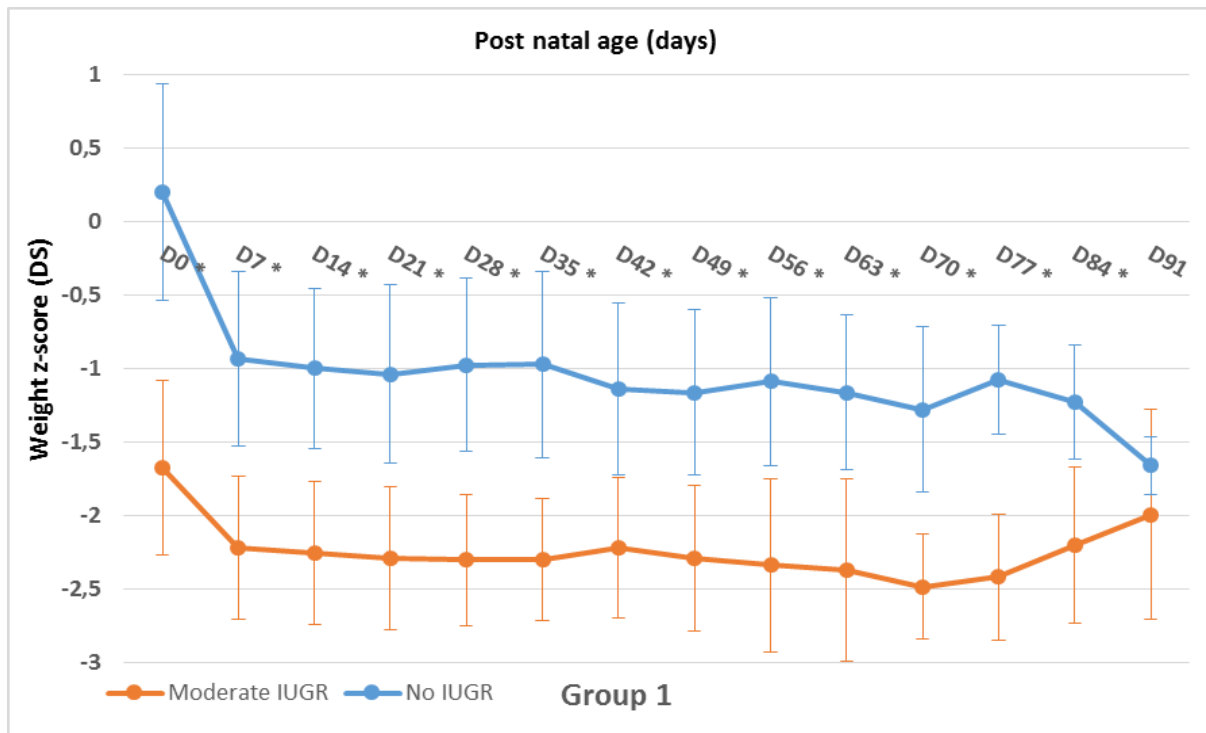


Figure 7A: Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 91 in infants with moderate IUGR compared with no IUGR in the group 1. D=day, * $p < 0.05$.

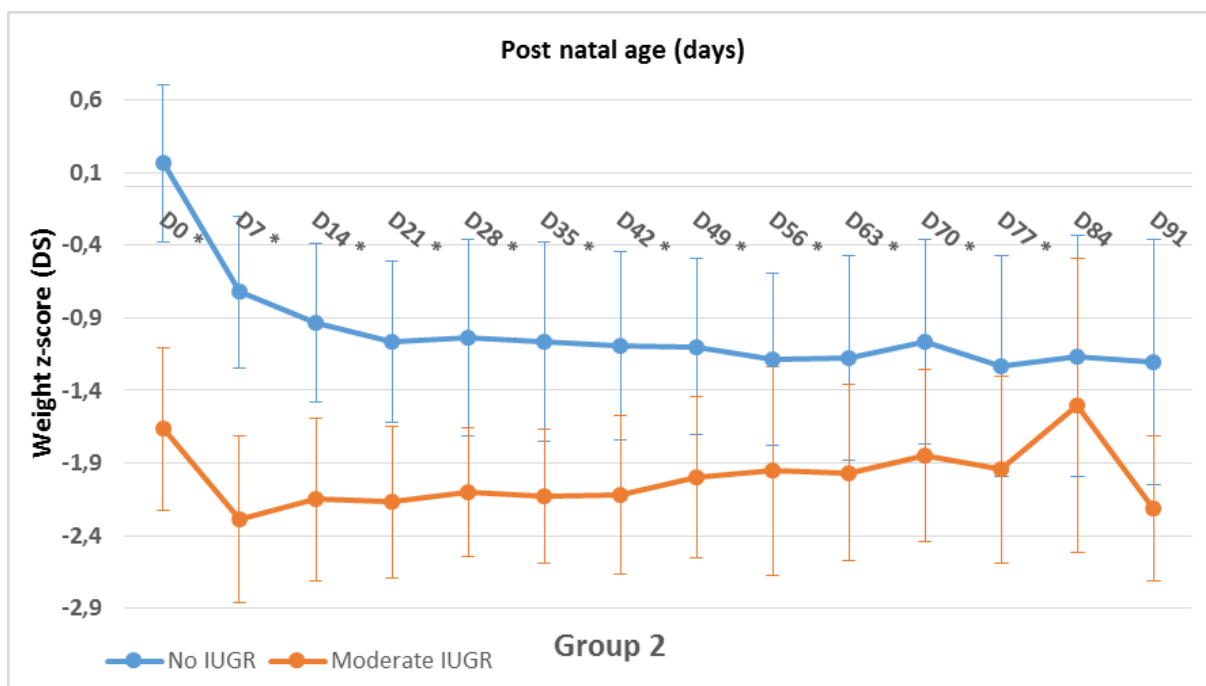


Figure 7B: Longitudinal weight z-score evolution from birth to day 91 in infants with moderate IUGR compared with no IUGR in group 2. D=day, * $p < 0.05$.

3. Secondary outcomes

The secondary outcomes evaluated the potential impact of our new nutritional protocol on the population morbidity (Table 3).

Because of a faster increase of enteral feeding, we evaluated its tolerance by the rate of NEC in the two groups, and found no difference between the two groups. We even noticed a lower rate of NEC in group 2, but this was not statistically significant (25% in group 1 *versus* 17.6% in group 2, $p = 0.23$).

While our new protocol lead to a faster achievement of enteral nutrition, there was no significant difference for the duration of hospitalization, central venous line duration, parenteral nutrition duration, alimentation withdrawals and their duration or the rate of infection (Table 3).

Table 3 : Comparison of secondary outcomes between the two groups				
	Group 1 (n=72)	Group 2 (n=86)	All population (n=158)	p
NEC	18 (25)	15 (17,44)	33 (20,9)	0,23
Episodes (n)	1,11 (+/-0,076)	1,071 (+/-0,267)		0,702
1 episode, n (%)	16 (22,22)	13 (15,11)	29 (18,3)	0,702
2 episodes, n (%)	2 (2,78)	1 (1,16)	3 (1,9)	0,702
Stage 1 of Bell, n (%)	4 (5,55)	1 (1,16)	5 (3,2)	0,13
Stage 1B of Bell, n (%)	1 (1,38)	2 (2,32)	3 (1,9)	0,13
Stage 2 of Bell, n (%)	13 (18)	8 (9,3)	21 (13,3)	0,13
Stage 2B of Bell, n (%)	0	3 (3,5)	3 (1,9)	0,13
Stage 3 of Bell, n (%)	0	1 (1,16)	1 (0,6)	0,13
Alimentation withdrawal, n (%)	43 (59,72)	42 (48,8)	85 (53,8)	0,196
Duration of alimentation stop (days)	6,44 +/- 6,14	5,86 +/- 5,38		0,642
CVL , n (%)	70 (97,2)	74 (86)	144 (91,1)	0,051
CVL duration (days)	15,72 +/- 10,48	15,3 +/- 9,4		0,803
Infection, n (%)	32 (44,4)	40 (46,5)	72 (45,6)	0,743
Confirmed, n (%)	25 (34,7)	36 (41,9)	61 (38,6)	0,087
Parenteral alimentation duration (days)	15,75 (+/- 9,13)	14,13 (+/- 8,34)		0,254
Hospitalization duration (days)	54,9 (+/-27,1)	51,52 (+/-31,73)		0,314
Age at discharge (WGA)	36,82 (+/-3,53)	36,09 (+/-3,72)		0,166

NEC : necrotizing enterocolitis, CVL : central veinous line, PDA : patent ductus arteriosus

V. DISCUSSION

Growth rate in the NICU is influenced by many factors and the role of each independent factor is difficult to isolate from others because most of them are correlated.

In the present study, we demonstrated that the introduction of a strict nutritional protocol strategy, directed to optimize and individualize the nutritional regimen, according to the most recent recommendations, led to growth improvement with partial limitation of postnatal growth restriction in very preterm infants. Indeed, the infants receiving the new nutritional policy seemed to show a higher weight rate velocity during both enteral and parenteral nutrition. Also, the drop in weight z-score from the sixth to the 19th week of life was significantly lower in the second group as compared to the first group. In addition, we noticed that weight z-scores correlated to PMA increased significantly from 36 to 39 weeks PMA after the introduction of our new protocol, whereas it did not stop to decrease in group 1, leading to severe EUGR at 41 weeks PMA. The difference between the two groups was not statistically significant from 40 weeks PMA because of a lack of power, the sample size becoming too small related to infants' discharged from the hospital.

Our results showed that the minimal z-score was higher and earlier in group 2 than in group 1, with a catching up effect after day 35 which was not observed before the introduction of our new protocol. Our results suggest that a strict implemented nutritional protocol may improve weight z-score in preterm infants born between 26 and 32 weeks of gestation. This policy limited the apparition of EUGR (z-score <-2) before discharge. This is a very promising result demonstrated that this kind of protocol may be efficient in that population.

Of note, there was no difference between the two groups concerning raw weight. It demonstrates that weight z-score is a better predictor to show post-natal growth restriction, as this was already known in the literature (21).

There was a significant difference between males and females, with a significant growth improvement between the two periods for males only. This difference may be due to the fact that males had lower weight z-score at birth than females in our population.

In addition, we showed that preterm infants with moderate IUGR are able to catch up progressively and joined growth rate similar to that of non IUGR infants from day 70. That may be explained by the fact that those infants have increased nutrition needs, and that a strictly optimized protocol help to prevent the addition of antenatal deficits with postnatal deficits. Those data are consistent with the literature (22,23).

Senterre T et al. (18) reported almost same findings. Indeed, the authors found that optimization of nutritional policies, based on the most recent recommendations, during parenteral and enteral nutrition resulted in improved growth and limitation of postnatal growth restriction of a cohort of 102 preterm infants, as we observed in our study. In their study, weight z-score at 5 weeks of life was -1.14 ± 0.6 whereas our results showed a lower z-score, even after the introduction of our new regimen.

Another study by *Senterre and Rigo* (4) showed a similar weight z-score between 3 days and 3 weeks of postnatal age with respectively for infants born <28 weeks GA and infants between 28 and 30 weeks GA, -0.65 ± 0.70 and -0.6 ± 0.53 of z-score change at 30 days PMA. In our study weight z-score change at 35 days was -1.103 in group 1 and -1.009 in group 2, meaning a more important early drop in z-score. In our study, the growth rate started to improve after one month postnatally. Therefore, our data suggest that we need to improve the nutritional regimen for the first month of life in order to minimize the initial growth restriction

Moltu et Al. (24) aimed to determine whether an increased supply of energy, protein, essential fatty acids, and vitamin A reduced postnatal growth failure in very low birth weight infants.

They showed a significant difference in the median growth velocity of 17.4 g/kg/j in the intervention group and 13,8 g/kg/j in the control group. Their z score change at 36 weeks was -1,24 +/- 1,07 in the intervention group and -1,46 +/- 0,5 in the control group, with no significant difference. In comparison, our study showed a z score change at 36 weeks of -1,18 in group 1 *versus* -0,83 in group 2 with a significant difference (p=0,009), meaning that our intervention was indeed efficient.

A significant part of postnatal growth restriction in preterm infants has been linked to insufficient nutrition, which is mainly caused by fears of metabolic intolerance of post-natal, or fears of NEC (2,3). *Wilson et al* (25) introduced the concept of early “aggressive nutrition” that has been demonstrated safely support protein accretion and growth (26). Recent recommendations have included this policy (27) but a wide variability in nutritional practices still exists with frequent insufficient intakes, especially during the first weeks of life (3,17,28,29).

A recent meta-analysis (30) found that common denominators in the five studies they analyzed were the introduction of enhanced parenteral nutrition immediately after birth including the start of intravenous lipids on the first postnatal days. Although there was still an heterogeneity regarding the advance of parenteral macronutrient supply, a mean total energy supply from 70 kcal/kg/day to 113 kcal/kg/d with a total protein supply of 3 to 3.8 g/kg/d was achieved by one week of age. Four studies reported cumulative mean energy and protein supply during the first 4 weeks ranging from 112 to 139 kcal/kg/d and 3.7 to 4 g/kg/d protein. Among these studies, the smallest decline in weight z score during the first 4 weeks was observed in the group with the highest energy and protein supply (24).

Obviously, early nutritional deficits were not regained before hospital discharge in our study. Infants were fed with nutrient intakes designed to meet current reference daily intakes. The situation is further complicated when oral feedings have to be interrupted for clinical reasons.

In that situation, additional transient deficit may occur. Therefore, complex interactions between other factors as clinical morbidity must be taken into account.

We evaluated the secondary effects or the benefits on other clinical outcomes of our new protocol. We did not find any difference after the introduction of our new strategy. The rate of NEC was not different between the two groups, even if enteral nutrition was increased faster. We noted a tendency to decrease NEC between group 2 (17.65%) and group 1 (25%), but this was not significant ($p = 0.23$). It confirms that early “aggressive” nutrition for preterm do not imply an excess of risk for NEC, and this value is consistent with the literature (2). Enteral feeding was introduced early and parenteral feeds were stopped in infants by day 15,75 +/- 9,13 in group 1, and by day 14,13 +/- 8,34 in group 2 ($p=0,254$).

The two groups were similar for the duration of central venous line and parenteral nutrition. We expected a shorter duration with the introduction of the new protocol because enteral feeding was increasing faster and the new protocol stated that central venous line should be removed earlier than before (140 ml/kg/day of enteral feeding *versus* 160 ml/kg/day before). This part of the protocol was obviously not respected. We speculate that it may be for fear to modify this practice which may need more time than six months to be implemented. Our study recognized this problem and this point will be emphasized in the future. It proves that when a new protocol is introduced in a unit, medical caregivers must be trained and a time for adaptation is needed. This probably explains also why we did not find a decrease in late onset sepsis which are mostly caused by prosthetic material such as central venous line.

The study has much strength, such as the extensive retrospective standardized collection of data as well as regularly routinely measured values of weight throughout the study period.

Conversely, our study has limitations. We did not study the compliance to our new protocol, in order to verify if there was a direct relationship between nutrients intake and growth in our population. This part of the study is still ongoing to evaluate our practice in the unit and to update our nutrition protocol accordingly.

Another limitation of the study is that it is not a randomized trial; however, it is not ethical to voluntarily limit nutritional support in some infants.

Confounding factors, such as medical treatment, mechanical ventilation, could have affected the results, but were not investigated in this study. Other limitations include limited reliability of growth measurements as well as the retrospective collection of nutritional data.

There is also a large variation in protein, and fat composition of human milk (31) that we were not able to determine at the time of the study, and this variation of the nutrient supply between the children is another limitation of our study.

VI. CONCLUSION

Feeding preterm neonates is still extremely challenging. Optimal administration of parenteral and enteral nutrition with a low incidence of complications requires a well-organized infrastructure. Furthermore, it is pivotal that hospital staff acknowledges that preterm birth is also a nutritional emergency and that, when left untreated, will result in serious short and long-term detrimental effects. As preterm infants still end up growth restricted during NICU admission and requirements are yet not met, there remains the necessity of optimizing our feeding strategies.

The results of this study are important. Our data suggest that the quality of nutritional care with a strictly defined protocol significantly improved weight growth for very preterm infants. The results are promising since the introduction of a new enteral and parenteral protocol nutrition was able to prevent EUGR at discharge. We did not see any difference on short term morbidity, but literature suggests that it should also improve long term outcomes of those children.

To follow this study, we will evaluate our actual practice and the true compliance to the protocol. This should allow adjusting the regimen to further improved nutrition care for these vulnerable infants.

VII. BIBLIOGRAPHY

1. Cooke R. Postnatal Growth in Preterm Infants: Have We Got it Right? *J Perinatol*. 2005 May;25:S12–S14.
2. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):270–3.
3. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008 Apr;32(2):140–4.
4. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants: Nutritional deficit and growth in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2012 Feb;101(2):e64–e70.
5. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun 1;111(6):1253–61.
6. Barker DJ. Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 1997 Nov;423:178–182; discussion 183.
7. Smart JL, Dobbing J, Adlard BP, Lynch A, Sands J. Vulnerability of developing brain: relative effects of growth restriction during the fetal and suckling periods on behavior and brain composition of adult rats. *J Nutr*. 1973 Sep;103(9):1327–38.

8. 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 Apr;117(4):1253–61.
9. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Kastler B. Mid- and long-term outcome of 166 premature infants weighing less than 1,000 g at birth, all small for gestational age. *Biol Neonate*. 2002;81(4):244–54.
10. Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breastfeeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997 Jun;86(6):564–9.
11. Mucignat V, De Montgolfier-Aubron I, Grillon C, Bourdareau F, Blond M., Boëlle P., et al. Retard de croissance postnatal du grand prématuré (27-33 SA) : fréquence et facteurs de risque. *Arch Pédiatrie*. 2003 Apr;10(4):313–9.
12. Cooke R. Postnatal Growth in Preterm Infants: Have We Got it Right? *J Perinatol*. 2005;25(S2):S12–S14.
13. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003 Aug;27(4):302–10.
14. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1987;336:1–14.
15. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*. 2002 Jun;132(6 Suppl 1):1395S–577S.

16. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85–91.
17. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M, others. La nutrition du prématuré. *Arch Pédiatrie.* 2011;18(3):313–23.
18. Senterre T, Rigo J. [Parenteral nutrition in premature infants: practical aspects to optimize postnatal growth and development]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2013 Sep;20(9):986–93.
19. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Nov;53(5):536–42.
20. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):e214–224.
21. Bodnar LM, Hutcheon JA, Parisi SM, Pugh SJ, Abrams B. Comparison of gestational weight gain z-scores and traditional weight gain measures in relation to perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015 Jan;29(1):11–21.
22. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2004 Dec;93(12):1563–8.
23. 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.

24. Moltu SJ, Blakstad EW, Strømmen K, Almaas AN, Nakstad B, Rønnestad A, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Mar;58(3):344–51.
25. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F4–F11.
26. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010 Aug;51(4):198–207.
27. Ehrenkranz RA. Early, Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What Is the Evidence? *Semin Perinatol.* 2007 Apr;31(2):48–55.
28. 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 Aug 1;124(2):649–57.
29. Ahmed M, Irwin S, Tuthill DP. Education and evidence are needed to improve neonatal parenteral nutrition practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004 Jun;28(3):176–9.
30. Maas C, Poets CF, Franz AR. Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jan;100(1):F76–81.
31. Hascoët J-M, Skweres S, Marchal L, Chauvin M, Pierret C, Franck P. Impact of maternal nutrition and perinatal factors on breast milk composition after premature delivery. 2015 E-PAS2015:2902.426.

VIII. ANNEXES

Annex 1: Old guidelines and new protocol for enteral and parenteral nutrition in our

unit

		D0	D1	D2	D3	D4	D5	D10	D15
Fluids (mL/kg/d)	Old guidelines	70	90	110	130	150	150	160	160-180
	New protocol	80	90	+10-20	+10-20	+10-20	130-160	160	160
Carbohydrates (g/kg/d)	Old guidelines	6-6,5	10-12	+1 à 2	+1 à 2	+1 à 2	+1 à 2	20-24	
	New protocol	6	8-10	+1	+1	+1	12-14	18	18
Proteins (g/kg/d)	Old guidelines	0,5	0,5	+0,5	+0,5	+0,5	2	2	2-3.5
	New protocol	1,5	2	+0,5	+0,5	+0,5	2,5	3,5	3,5
Lipids (g/kg/d)	Old guidelines	0	0,5 à 1	+0,5	+0,5	+0,5	1 à 2	2	2-3.5
	New protocol	0	1	+0,5	+0,5	+0,5	3	3,5	3,5
Sodium	Old guidelines	0	1	+0.5	+0.5	+0.5	1,5 to 2	3 to 4	3 to 4
	New protocol	0	1	+1-2	+1-2	+1-2	2 to 4	4	4
Enteral nutrition	Old guidelines	0	1 to 2 mL/kg/h	+ 8-10 mL/kg/d	+ 8-10 mL/kg/d	+ 8-10 mL/kg/d	+ 8-10 mL/kg/d	100 à 150 mL/kg/d	150 mL/kg/d
	New protocol	0	6x 1 to 2 mL	+20 mL/kg/d	+20 mL/kg/d	+20 mL/kg/d	80 mL/kg/d +1% Fortifier	160 mL/kg/d +3% Fortifier	160 mL/kg/d +3% Fortifier
Energy (kcal/kg/d)	Old guidelines		50					100	130-150
	New protocol		50				90	120	

D=Day

Comments for actual protocol

A. Parenteral nutrition

- Fluid intakes, adjusted to inputs and outputs: Day 0 = 80 ml/kg/d, increasing 10 à 20 ml/kg/day until 150 ml/kg/d, with an upper limit of 120 ml/kg/d if persistence of ductus arteriosus.
- Calcium : 35 à 60 mg/kg/d
- Phosphore : 45 à 60 mg/kg/d
- Potassium : increasing of 1 meq/kg/d until 3 meq/kg/d
- Magnésium : 10 mg/kg/d
- Trace elements (1 ml= Zn 100 mg + I 5 mg + F 50 mg + Cu 30 mg + Mn 10 mg + Co 15 mg + Cr 2 mg + Mb 5 mg + Se 5 mg) : 1 ml/d
- Vitamins : B1, B2, B3, B6, B12, C, PP, folic acid and biotin
- Zinc : preventive dose : 300 mg/kg/d, curative dose : 500 mg/kg/d

B. Enteral nutrition

- D1-D2: “Minimal enteral feeding” with mother or human breast milk (BM) 1ml x 6 (<1500g); 2ml x 6 (>1500g)
- As soon as tolerated: +20ml/kg/d of mother BM/human BM/Hydrolysed milk (<1500g and/or if breast feeding) or Preterm infant formula
- Over 80ml/Kg/d add 1% of fortifier (Fortéma), then 2% of fortifier at 100ml/Kg/d and 3% of fortifier at 120 mL/kg/d
- Remove central line when enteral nutrition reach 140ml/Kg/d +3% of fortifier

- Method of feeding: with orogastric tubes, and by boluses (when minimal enteral feeding and until 40ml/Kg/d) and then continuous intra gastric feeding until 160ml/Kg/d and then progressive discontinuous feeding.

Annex 2: ESPGHAN recommendations

- **Fluids intake**

Preterm infants enteral fluid needs are about 15 – 25 % higher than that of term infants.

ESPGHAN recommend **135 ml/kg/day as the minimum fluid volume and 200 ml/kg/d** as the upper limit. For routine feeding, rates of **150 - 180 ml/kg/d** nutrient intakes, when standard formula or breast milk is used, are likely to achieve meeting nutrient requirements. Postnatal weight loss of 5% per day to a maximum of 15% is acceptable. This is achieved by progressively increasing the fluid intake to 150-180 mL/kg/d by one week of age.

- **Energy intake**

Energy requirements for otherwise healthy preterm infants will depend on the post conceptional age (higher per kg body weight at 24 than at 36 weeks of PMA), accumulated nutrient deficits (both pre- and postnatal growth restriction), alterations in body composition, and differences in resting energy expenditure.

Estimated average energy requirements for depositing new tissue (13% protein, 20 to 30% fat) are **3.3-4.7 kcal/g**, so achieving an intrauterine weight gain of 17 g/kg/d .

Since the first day, 40 to 55 kcal/kg/d are necessary and rapidly increase to a reasonable range of energy intake for healthy growing preterm infants at **110-135 kcal/kg/d when parenteral nutrition is exclusive and to 90 to 120 kcal/kg/d when enteral nutrition is exclusive.**

A protein/energy ratio must be maintains (>3-3.6 g/100 kcal/d). Parenteral intakes are progressively decreased with increase of enteral nutrition.

- Protein intakes

Protein intakes and protein/energy ratio are the major determinants of weight gain and fat mass body, whereas recent studies show a protein deficit compared to the needs in the first weeks of life in immature infants (2).

Protein accretion has been estimated at approximately 1.7 g/kg/d for fetuses throughout the second half of gestation but is lower at the end of gestation. Obligatory protein losses are at least 0.7 g/kg/d but may be higher if nitrogen losses from skin and breath could be measured.

Protein supply needs to compensate for the accumulated protein deficit observed in almost all small preterm infants, and can be increased to a maximum of 4.5 g/kg/d, depending on the magnitude of the accumulated protein deficit. Intakes in the range of 3-4.5 g/kg/d will achieve acceptable plasma albumin and transthyretin concentrations. Some excess of protein intake over requirements was not shown to cause detrimental effects in preterms, but, on the other hand, a small deficit will impair growth. And, modern infant formula of amino acids used in NICU are safe for noxious metabolic effects.

The committee therefore recommend to aim at 4.0 - 4.5 g/kg/d protein intake for infants up to 1000 g, and 3.5 - 4.0 g for infants from 1000-1800 g which will meet the needs of most very preterm infants. Protein intake can be reduced towards discharge if the infant's growth pattern allows for this. The recommended range of protein intake is therefore 3.6-4.1 g/100 kcal for infants weighing less than 1000 g and 3.2-3.6 g/100 kcal for infants from 1000-1800 g for most preterm infants a reasonable range of fat intake is **4.8 – 6.6 g/kg per day or 4.4 – 6.0 g/100 kcal (40-55 E%)**.

They therefore support that the MCT content in preterm formulae, if added, should be in the range of up to 40% of the total fat content.

With this regimen, there have been no reports of side effects like metabolic acidosis, hyperaminoacidemia, azotemia or hyperammonaemia . Protein requirements for the neonate tend to be inversely related to gestational age and size due to more rapid growth rates and greater protein losses in the smaller, more premature infants. The early provision of protein is critical to attain positive nitrogen balance and accretion, as premature babies lose 1% of their protein stores daily. Benefits include improvement in nitrogen balance, stable plasma AA profile and better growth in neonatal period .

- Fat intakes

Lipids are essential components of parenteral nutrition for preterm infants to provide essential fatty acids and to meet high energy needs. Parenteral lipids are an attractive source of nutrition in the first postnatal days because of their high energy density, energy efficiency, isotonicity with plasma, and suitability for administration through a peripheral vein. Parenteral lipid emulsions enable the delivery of fat-soluble vitamins.

For most preterm infants a reasonable range of fat intake is **4.8 – 6.6 g/kg per day or 4.4 – 6.0 g/100 kcal** (40-55 % of energy). They therefore support that the MCT content in preterm formulae, if added, should be in the range of up to 40% of the total fat content.

- Carbohydrate intakes

Carbohydrates are the main energy substrate for the neonates receiving parenteral nutrition. Although, glucose is routinely administered to preterm infants beginning soon after birth, the main objective of this established practice is to maintain euglycemia. During parenteral

nutrition, glucose infusion rate is gradually advanced and objective is the achievement of higher energy intake.

Preterm infants have a higher rate of basal glucose production than full-term infants (11.5 – 12.9 g/kg/d compared with 7.2 g/kg/d) .Therefore a maximum carbohydrate content of preterm infant formula (glucose or nutritionally equivalent di-, oligo-and polysaccharides) of **12.0 g/100 kcal** is recommended

A minimum content of **10.5 g carbohydrate/100 kcal** (glucose or nutritionally equivalent di-, oligo-or polysaccharides) in preterm infant formulae is recommended.

- Sodium intakes

A minimum sodium intake of 63 mg/100 kcal (2.7 mmol/100 kcal) and a maximum sodium intake of 85 mg/100 kcal (4.6 mmol/100 kcal) is recommended.

- Route of administration

Parenteral nutrition can be delivered through peripheral or central venous lines. The limiting factor in deciding route of delivery is osmolarity of the aminoacids-glucose solution which is dependent on dextrose concentration. A dextrose concentration greater than 12.5% has an acidic pH and can be irritating to the peripheral veins. In addition to dextrose, electrolytes and minerals added to the solution increase the osmolarity of the solution. Hypertonic solution need to be administered through central venous line. Short-term parenteral can be given through peripheral venous line. Peripheral access offers the advantage of a lower risk of infection due to the greater distance of the catheter from the central circulation as well as a smaller risk of mechanical complications. However, nutrition delivery is limited with peripheral lines due to constraints created by a solution's osmolarity. In peripheral access concentration greater than 900-1000 mosm/L are to be avoided. With central access, solutions

greater than 1,000 mosm/L are acceptable. Complications of parenteral can be nutrient-related or venous access-related. Nutrient related complications include hypoglycemia, hyperglycemia, azotemia, metabolic acidosis, hypertriglyceridemia, cholestasis and trace element deficiency. Most of these complications can be avoided by proper monitoring and provision of nutrients. Catheter related complications include dislodgement and infection.

Annex 3: Data sheet for recording

Etude d'évaluation de croissance pondérale : Enfants hospitalisés dans le service, d'âge gestationnel ≥ 26 SA et < 32 SA.

Recueil du poids jusqu'à la sortie de l'enfant de la maternité.

N°d'inclusion :

Date de naissance	
Poids de naissance	
Age gestationnel	
Date de sortie	
Sexe	

Age réel	Poids	Age post-conceptionnel	Poids
J0		27SA	
J7		28SA	
J14		29SA	
J21		30SA	
J28		31SA	
J35		32SA	
J42		33SA	
J49		34SA	
J56		35SA	
J63		36SA	
J70		37SA	
J77		38SA	
J84		39SA	
J91		40SA	

1	ECUN	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui : stade :		
	Age post-conceptionnel :		
	Nombre d'épisodes :		

2	Arrêt alimentaire	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui : nombre de jours :		

3	Voie centrale :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui : nombre de jours :		

4	Date d'arrêt de l'alimentation parentérale :		
---	--	--	--

5	Corticothérapie anténatale :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui : nombre de cures :		
		complète (3) (2 doses <15j et > ou = 48h)	
		incomplète (4) (1dose ou 2 doses >15j ou < 48h)	
		cure initiale non répétée (5)	

6	Infection secondaire :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui :	Confirmée (6)	
		Suspectée (7)	

7	Canal artériel traité :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui : traitement chirurgical :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Traitement médical :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Nombre de doses :		

8	Caféine :	OUI (1)	
		NON (2)	
9	Doxapram :	OUI (1)	
		NON (2)	
	Si oui, durée du traitement (jours)		

RESUME :

La nutrition chez les grands prématurés est un enjeu majeur dans leur prise en charge avec pour objectif d'atteindre la croissance post natale des fœtus de même âge gestationnel.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'introduction d'un protocole nutritionnel strict sur la croissance des enfants nés très grands prématurés de 26 à 32 semaines d'aménorrhée (SA) sur leur croissance (Z-score corrélé à l'âge gestationnel), et d'évaluer la tolérance de ce protocole.

Nous avons réalisé une étude de cohorte sur deux périodes de six mois, avant et après introduction du protocole, séparées par une période de 6 mois pour éviter un biais d'apprentissage.

Soixante-douze enfants prématurés de 26 à 32 SA ont été inclus durant la période « avant » et 86 durant la période « après ». Les deux groupes étaient comparables. Nous avons mis en évidence une amélioration significative de la croissance rapportée au Z-score entre les deux groupes, notamment chez les enfants de sexe masculin. Chez les enfants avec un retard de croissance modéré (<-1DS), nous avons noté une tendance au rattrapage de leur retard.

Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'entérocologie ulcéro-nécrosante, la durée d'hospitalisation, l'âge de sortie, ni la durée de nutrition parentérale ou de voie centrale.

Notre protocole nutritionnel strict et optimisé permet une amélioration de la croissance chez les enfants grands prématurés de 26 à 32 SA, notamment après 6 semaines de vie, sans impact sur la morbidité à court terme.

TITRE EN ANGLAIS:

IMPACT OF A STRICTLY DEFINED NUTRITION PROTOCOL ON VERY PREMATURE INFANTS' GROWTH AND MORBIDITY

THESE MEDECINE SPECIALISEE DE PEDIATRIE – ANNEE 2015

MOTS CLES :

Protocole de nutrition ; grands prématurés ; retard de croissance extra-utérin ; z-score ; croissance

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITE HENRY POINCARE, NANCY 1

9, avenue Forêt de Haye

54505 Vandœuvre lès Nancy Cedex
