

# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES  
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie Santé*

Spécialité : Biologie des organismes

Par **Laure SIMON**

## **Association entre croissance des enfants prématurés en période néonatale, devenir neurologique et croissance staturale dans l'enfance**

**Thèse présentée et soutenue** à Nantes, le 11 décembre 2018

**Unité de recherche :** Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, UMR 1280, INRA, Nantes

### **Rapporteurs :**

**Delphine MITANCHEZ**  
**Noël PERETTI**

Professeur d'Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris  
Professeur d'Université, Université Claude Bernard Lyon I

### **Composition du Jury :**

Président du Jury : **Pierre-Yves ANCEL**

Professeur d'Université, INSERM U1153, Paris Descartes

Examineur : **Céline FISCHER FUMEAUX**

Praticien Hospitalier, Lausanne, Suisse

Directeur de Thèse : **Jean-Christophe ROZE**

Professeur d'Université, Université de Nantes

Co-Directeur de Thèse: **Dominique DARMAUN**

Professeur d'Université, INRA UMR 1280, Nantes

ASSOCIATION ENTRE CROISSANCE DES ENFANTS PREMATURES EN  
PERIODE NEONATALE, DEVENIR NEUROLOGIQUE ET CROISSANCE  
STATURALE DANS L'ENFANCE

**Doctorante** : Laure SIMON

**Directeur de Thèse** : Professeur Jean-Christophe ROZÉ

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier

Service de Réanimation et Médecine Néonatales, Nantes

Centre d'Investigation Clinique Femme-Enfant-Adolescent, Nantes

UMR 1280, INRA, Nantes

**Co-Directeur de Thèse** : Professeur Dominique DARMAUN

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier

Service de Nutrition, Nantes

Directeur de l'Unité Physiologie des Adaptations Nutritionnelles,

UMR 1280, INRA, Université de Nantes

**Équipe d'accueil** : Unité Physiologie des Adaptations Nutritionnelles,

UMR 1280, INRA, Université de Nantes

## REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans l'intervention et le soutien de très nombreuses personnes. Je voudrais tout particulièrement exprimer mes remerciements :

Au Professeur Jean-Christophe Rozé, Directeur de cette Thèse, qui m'a confortée dans mon choix de soigner les nouveau-nés et me guide depuis 11 ans dans mon parcours d'apprentissage de la Néonatalogie. Son soutien indéfectible et très respectueux me pousse pour avancer en permanence et me permet de soutenir aujourd'hui cette Thèse.

Au Professeur Dominique Darmaun, Co-Directeur de Thèse, qui me permet d'avancer dans la recherche clinique et les publications scientifiques avec une disponibilité, une bienveillance et des conseils permanents malgré l'ampleur de ses charges.

À l'ensemble des membres du Jury, qui me font l'honneur de juger ce travail, aux Professeurs Delphine Mitanchez et Noël Peretti qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail, au Docteur Céline Fischer-Fumeaux et au Professeur Pierre-Yves Ancel, qui ont accepté d'être membres du Jury, ainsi qu'au Professeur Alexandre Lapillonne pour ses précieuses remarques constructives lors des Comités de suivi de thèse et au Professeur Jean-Louis Bresson pour l'accompagnement rigoureux lors du Master 2 et des Comités de suivi de thèse.

Au Professeur Jacques Rigo, qui m'a fait l'honneur de m'accueillir pendant 6 mois dans son service, m'a fortement sensibilisée à la surveillance de la croissance et m'a fait observer qu'une croissance normale et l'absence de troubles ioniques pour les grands prématurés étaient possibles. À toute l'équipe de Liège, pour le partage amical de leurs expériences.

Au Professeur Cyril Flamant, qui a su m'écouter et me réorienter lorsque l'inspiration et la rigueur venaient à manquer. Son soutien amical est extrêmement précieux. À mes collègues et amis, Anne Frondas, pour les discussions de nutrition néonatale, de composition corporelle et le partage des congrès ; Jean-Baptiste Muller pour les échanges riches sur la médecine, la psychologie et l'attachement ; Louis Baraton pour sa bonne humeur, ses emportements et ses discussions d'éthique ; Marion Pellerin pour le partage d'un petit bureau permettant de beaux échanges amicaux et ses avis éclairés de pneumologie néonatale ; Cécile Boscher pour le partage de son expérience sans limite sur la pédiatrie de maternité, l'allaitement du nouveau-né à terme et prématuré et l'organisation administrative des lactariums ; Audrey Bouvagnet pour les discussions de croissance et d'allaitement.

À Audrey Lenoir, mon amie d'enfance, et toutes les infirmières et puéricultrices des services de réanimation néonatale, soins intensifs néonataux et néonatalogie, avec qui j'ai plaisir à travailler tous les jours. À Sylvie Corre et Corinne Lerat, les secrétaires du service qui mettent un point d'orgue à être en permanence à jour dans toutes leurs missions, et avec qui les sujets d'échange sont nombreux et joyeux.

À l'équipe du CIC mère enfant du CHU de Nantes, qui m'a aidée dans mes démarches de recherche clinique, l'inclusion des enfants et les longues heures de remplissage de CRF, Arnaud Legrand pour son partage amical d'expérience, la relecture respectueuse de nos travaux, Marion Boivin pour sa bonne humeur permanente, Evelyne Joram pour les nombreuses réunions afin de remplir les CRF incomplets, les discussions avec le laboratoire et au Professeur Christèle Gras pour son compagnonnage rigoureux de pédiatrie générale aux urgences et son apprentissage des règles de la recherche clinique.



Aux chercheurs du laboratoire de l'unité PhAN, qui m'ont permis d'apercevoir la recherche fondamentale, Clair-Yves Boquien, pour ses discussions sur le lait maternel, le partage d'expérience avec des chercheurs européens, Marie-Cécile Alexandre, pour ses échanges d'expériences sur les lipides, pour la découverte des -omiques, et du traitement statistique des masses de données engendrées ; Hélène Billard, pour le travail sur les bases de données ; Patricia Parnet et Valérie Amarger pour des échanges constructifs en réunions de laboratoire ; Bertrand Kaeffer pour ses idées atypiques et l'étude des micro ARNs du lait maternel.

Aux nouveau-nés hospitalisés et leurs parents, qui font toute la richesse de notre profession, et qui en acceptant de participer aux études les rendent possibles.

À Blandine, Julie, François, Virginie, mes amis de pédiatrie. À Manon et Camille pour le partage de travail de mémoires de DES.

Aux chirurgiens, Anne Dariel, Etienne Supply, Audrey Guinot, Stephan de Napoli, Sébastien Faraj, avec qui j'ai plaisir à travailler au quotidien, aux gastropédiatres, Hugues Piloquet, Dominique Caldari, Pauline Labbé pour le partage d'expérience de nutrition.

À mon papa et Elisabeth pour le goût d'apprendre et leur soutien sans faille, Marie pour le partage de tout, Gregor et Anna.

À Pascal-Régis et Marceau, qui font mon bonheur quotidiennement.

À ma maman

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	3
TABLE DES MATIÈRES .....	6
LISTE DES ABBRÉVIATIONS .....	8
RÉSUMÉ.....	9
LISTE DES COMMUNICATIONS ORALES.....	12
I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE .....	13
I.1. La composition corporelle des nouveau-nés.....	14
I.1.a. Les différentes techniques de mesure de composition corporelle.....	14
I.1.b. Technique de la pléthysmographie par déplacement d'air .....	16
I.1.c. Comparaison de la composition corporelle des nouveau-nés à terme et prématurés .....	19
I.1.d. Composition corporelle et développement neurologique .....	20
I.2. La croissance en taille .....	21
I.2.a. Croissance en taille et développement neurologique .....	21
I.2.b. Croissance en taille en période néonatale et taille à 2 ans .....	22
I.2.c. Croissance en taille en période néonatale et indice de masse corporelle à 15 ans..	22
I.3. Objectifs.....	25
II. RÉSULTATS PERSONNELS .....	27
II.1. Comparaison de la composition corporelle des nouveau-nés à terme et prématurés en sortie d'hospitalisation et influence du sexe .....	27
II.1.a. (Article 1) British Journal of Nutrition. 2012 .....	27
II.2. Quels autres facteurs sont associés à la composition corporelle des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation ? .....	34
II.2.a. (Article 2) American Journal of Clinical Nutrition. 2014.....	34

II.3. Quelle association existe-t-il entre les variations de composition corporelle en sortie d'hospitalisation des nouveau-nés prématurés et le développement neurologique à 2 ans ?	45
II.3.a. (Article 3) Journal of Pediatrics. 2018.....	45
II.4. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et le développement neurologique à 2 ans ?	52
II.4.a. (Article 4) Neonatology. 2018.....	52
II.5. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et la taille à 2 ans ?	64
II.5.a. (Article 5) Neonatology. 2016.....	64
II.6. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et l'IMC à 15 ans ?	71
II.6.a. Article en cours de préparation.....	71
III. DISCUSSION.....	75
III.1. Perspectives.....	78
IV. APPENDICE.....	80
IV.1 (Article 6) Pediatrics. Soumis.....	80
RÉFÉRENCES.....	110
ANNEXES.....	121
Annexe 1. Courbe de croissance d'Olsen pour les filles et les garçons.....	121
Annexe 2. Valeurs de masse maigre et de masse grasse en grammes et en pourcentages en fonction du sexe et de l'âge gestationnel dans la cohorte de nouveau-nés à terme de Hawkes.....	122
Annexe 3. Questionnaire parental 'Ages and Stages Questionnaires' (ASQ) à 24 mois	123
Annexe 4. Courbe de croissance de Fenton pour les filles.....	129
Annexe 5. Courbe de croissance de Fenton pour les garçons.....	130

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ASQ	<i>Ages and Stages Questionnaire</i>
DEXA	Absorptiométrie biphotonique
DOHAD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
ELG	<i>Expected Length Growth</i>
EPIPAGE	Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels
IMC	Indice de Masse corporelle
MDI	<i>Mental Development Index</i>
PDI	<i>Psychomotor Development Index</i>
PDA	Pléthysmographie par déplacement d'air
PAG	Petit pour l'âge gestationnel
RCEU	Retard de croissance extra-utérin
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée

## RÉSUMÉ

L'un des objectifs de la prise en charge des nouveau-nés prématurés durant le séjour en Néonatalogie est d'assurer une croissance optimale dans les premières semaines de vie. Idéalement, cette croissance doit mimer la croissance fœtale en gain pondéral mais également en composition du gain pondéral (1). Au cours de cette thèse, nous aborderons successivement la croissance néonatale, la qualité de croissance et l'association de cette croissance avec le devenir neurologique et métabolique. La qualité de croissance a été approchée par l'étude de la composition corporelle mesurée par pléthysmographie par déplacement d'air (PDA) et de manière plus simple par la croissance en taille en période néonatale. La PDA est une technique fiable, validée chez le nouveau-né et simple d'utilisation.

La composition corporelle de 46 nouveau-nés à terme et 180 nouveau-nés prématurés nés avant 35 semaines d'aménorrhée (SA) a été évaluée par PDA (Peapod®) au CHU de Nantes entre 2009 et 2011. Les prématurés en sortie d'hospitalisation ont un pourcentage de masse grasse supérieur aux nouveau-nés à terme, qui serait lié à un défaut d'accrétion de masse maigre, plus important chez les garçons (**British Journal of Nutrition 2012**). Dans une étude observationnelle de 180 prématurés nés avant 35 SA, la masse maigre absolue mesurée en fin d'hospitalisation néonatale peut être prédite en fonction des données périnatales et nutritionnelles par un modèle plus robuste ( $R^2 = 0.82$ ) que le pourcentage de masse grasse ( $R^2 = 0.24$ ). Dans cette étude, les principaux déterminants de la masse maigre à terme sont la croissance anténatale, la croissance postnatale, aussi bien initiale que secondaire, l'âge gestationnel et l'âge postnatal. Chaque cure de corticothérapie anténatale diminue la masse maigre absolue en sortie d'hospitalisation (**American Journal of Clinical Nutrition 2014**). Par ailleurs, dans une autre étude prospective incluant 157 enfants nés avant 33 SA et suivis dans le Réseau Grandir Ensemble des Pays de Loire, un âge gestationnel faible et un Z-score

de masse maigre faible en sortie d'hospitalisation sont des facteurs de risque de développement neurologique non-optimal à 2 ans d'âge corrigé. L'accrétion de masse maigre en période néonatale est associée au devenir neurologique à 2 ans (**Journal of Pediatrics 2018**).

Les techniques de mesure de la composition corporelle nécessitent un appareillage coûteux (Peapod®) ou une irradiation (absorptiométrie biphotonique). Nous nous sommes intéressés à des moyens simplifiés d'évaluation de la composition corporelle. Grâce au modèle de régression linéaire établi précédemment, une formule a été établie pour calculer la masse maigre absolue des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation. Cette formule a été validée en externe au CHU de Lyon dans l'équipe du Professeur Picaud.

La mesure de la taille des nouveau-nés prématurés peut être un autre moyen simple d'estimer la composition corporelle des nouveau-nés. Dans une étude rétrospective incluant 2403 enfants nés avant 35 SA et suivis jusqu'à 2 ans d'âge corrigé, une croissance en taille observée inférieure à la croissance attendue est statistiquement associée à un risque augmenté de développement neurologique non-optimal à 2 ans, avant et après ajustement sur les paramètres périnataux (**Neonatology 2018**). Dans une autre étude incluant 1760 enfants nés prématurés avant 35 SA, l'augmentation du Z-score de taille de naissance est associée à une diminution du quintile de croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale. Au contraire, le Z-score de taille à 2 ans est positivement associé au Z-score de taille de naissance et au quintile de croissance en taille néonatale. Il existe un impact indépendant du Z-score de taille à la naissance et de la croissance en taille des premières semaines post-natales sur la taille à 2 ans (**Neonatology 2016**). Dans une dernière étude, la perte de Z-score de taille pendant l'hospitalisation néonatale est associée au risque d'IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans,

tout comme l'IMC maternel et l'augmentation d'IMC entre la sortie d'hospitalisation et 12 mois (Article en préparation).

Nos données suggèrent donc fortement que la qualité de croissance, qu'elle soit mesurée par la composition corporelle ou estimée par la croissance en taille, pendant l'hospitalisation néonatale des nouveau-nés prématurés, est associée au devenir neurologique et à la croissance staturale à 2 ans ainsi qu'à l'IMC à 15 ans.

## LISTE DES COMMUNICATIONS ORALES

- 2018 International Conference on Nutrition and Growth, **Paris**, In preterm infants, length growth below expected growth during hospital stay predicts poor neurodevelopment at two years
- 2016 Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie à **Paris**, Comparaison de deux méthodes d'évaluation de la croissance hospitalière des prématurés
- 2015 Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie à **Paris**, Croissance en taille néonatale et taille à 2 ans
- 2014 International Congress of growth and nutrition, **Barcelona**, Determinants of fat mass percentage and absolute lean body mass in preterm infants at the time of hospital discharge
- 2013 Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie à **Paris**, Déterminants du pourcentage de masse grasse et de la masse maigre absolue des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation
- 2012 Congrès de la Société Française de Pédiatrie à **Bordeaux**, Déterminants de la composition corporelle des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation
- 2011 Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie à **Paris**, Déterminants de la composition corporelle des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation



## I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

La première année de vie est la seule période de l'existence post-natale où le poids double en 4 mois et triple en 12 mois. Dans ce contexte, la croissance a toujours été au premier rang des préoccupations des néonatalogues. C'est encore plus le cas pour les enfants nés grands prématurés (nés avant 32 semaines d'âge gestationnel) puisqu'un prématuré à 30 semaines naît avec un poids de 1000 g, qui triple en moins de 3 mois. La nutrition des premiers mois de vie doit donc apporter l'énergie et les matériaux nécessaires à cette croissance fulgurante. Par ailleurs, le cerveau atteint sa taille adulte avant 4 ans, la 'fenêtre de temps' pour permettre un développement psychomoteur optimal est donc relativement courte et la croissance périnatale est associée au développement psychomoteur (2,3).

Le développement psychomoteur des enfants prématurés est un enjeu essentiel. En effet, malgré les progrès des prises en charge en néonatalogie dans les 2 dernières décennies, 20 à 45% des enfants nés prématurés ont un développement neurologique non-optimal (4). Plusieurs auteurs ont montré une association entre la croissance pondérale pendant l'hospitalisation néonatale et le développement neurologique dans les premières années de vie. Sur une population de 600 prématurés de moins de 1000 grammes à la naissance aux Etats-Unis, Ehrenkranz et al. ont montré que les enfants ayant un gain pondéral élevé (21g/kg/j) durant leur séjour en néonatalogie, avaient moins de risque de développement psychomoteur non optimal entre 18 et 22 mois (2). Sur une cohorte française de plus de 2250 enfants nés avant 32 SA, Frondas et al. ont montré qu'une perte de Z-score de poids pendant l'hospitalisation néonatale était associée à un risque supérieur de développement neurologique non optimal à 24 mois. Cette association était plus marquée chez les garçons prématurés (3). Ceci est une association, le lien de causalité n'est pas totalement démontré. De plus certaines

études suggèrent qu'une croissance trop rapide au début de la vie pourrait avoir des effets néfastes pour le métabolisme à moyen et long terme (5,6). Une plus grande compréhension de la relation entre croissance au début de la vie et devenir à long terme est donc nécessaire.

Dans les premières études qui ont tenté de corréler le devenir à long terme à la croissance précoce, le gain de poids était le seul critère utilisé pour quantifier la croissance postnatale. Il y a une dizaine d'années, Leunissen et al. ont suggéré que, plus que la vitesse de croissance pondérale néonatale, c'est l'accumulation de masse grasse qui était corrélée au risque d'obésité à l'âge adulte (7). La composition du gain de poids dans l'enfance serait donc un déterminant clé pour les risques métaboliques à l'âge adulte. Par ailleurs, Roggero et al. ont montré une corrélation inverse entre le terme de naissance des enfants prématurés et le pourcentage de masse grasse mesuré à terme (8). Dans ce contexte, la croissance des nouveau-nés prématurés hospitalisés en néonatalogie est essentielle. L'objectif des néonatalogues est que la croissance des nouveau-nés prématurés mime la croissance fœtale en gain pondéral mais également en composition de ce gain pondéral (1). La composition de ce gain pondéral est au centre des attentions depuis une dizaine d'années.

## **I.1. La composition corporelle des nouveau-nés**

### ***I.1.a. Les différentes techniques de mesure de composition corporelle***

Pour évaluer la composition du gain corporel, il faut s'intéresser aux techniques de mesure de la composition corporelle. La méthode de référence est traditionnellement l'analyse biochimique. Ziegler et al. ont publié en 1976 des mesures de composition corporelle de fœtus décédés à la naissance (9). Cette technique est précise et fiable, mais elle n'est possible que chez des fœtus décédés, ce qui entraîne un biais, la population des fœtus décédés étant

différente de celle des fœtus non décédés. En l'absence d'analyse biochimique, le *gold standard* est le modèle à 4 compartiments de Lohman (10). La masse totale est mesurée sur une balance précise. La masse non grasse se répartit en eau totale, mesurée par dilution d'eau marquée par un isotope stable (le plus souvent de l'eau deutérée), en masse osseuse, évaluée par absorptiométrie biphotonique (DEXA) et en masse protéique, mesurée par la radioactivité naturelle du potassium corporel. Le volume, la masse et les densités de chaque compartiment permettent de calculer la masse de chaque compartiment. La masse grasse est la différence entre la masse totale et la masse non grasse. Cette méthode est complexe. Par ailleurs, la DEXA et la mesure de l'eau corporelle par dilution d'une dose unique d'eau marquée au deutérium sont relativement 'invasives'. La dilution de l'eau marquée impose une voie veineuse et l'administration d'un isotope stable. La DEXA expose à une exposition aux rayons X certes faible, mais non négligeable (équivalente à celle d'un cliché de radiographie thoracique).

D'autres méthodes plus simples de mesure de la composition corporelle existent. L'impédancemétrie bioélectrique est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'énergie électrique. L'impédance est fonction du volume du compartiment hydro-électrolytique contenu dans le corps. La mesure de la résistance au courant administré permet de calculer le degré d'hydratation d'un sujet et ainsi d'en déduire sa composition corporelle (11). Chez le nouveau-né, cette technique est hélas peu fiable (12). L'anthropométrie comprend différentes mesures cliniques : le poids, la taille, la longueur de jambe, les périmètres crânien, abdominal, brachial, ainsi que la mesure des plis cutanés par la pince de Harpenden sur 4 sites : sous-scapulaire, supra-iliaque, tricipital et bicipital. Elle consiste également à calculer les rapports entre poids et taille, comme l'index pondéral ( $\text{poids}/\text{taille}^3$ ) et l'indice de masse corporelle ( $\text{IMC}=\text{poids}/\text{taille}^2$ , où la taille est exprimée en m et le poids

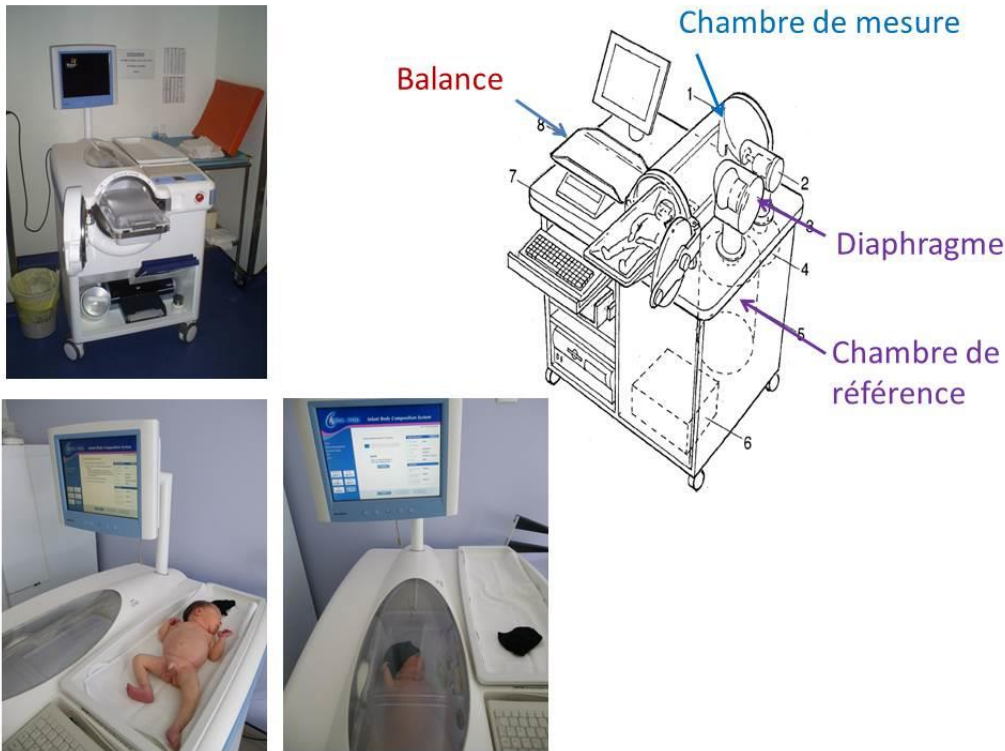
en kg). L'anthropométrie est très simple d'utilisation, disponible partout, mais ne permet pas d'obtenir des valeurs précises de masse maigre et masse grasse dans cette tranche d'âge (13,14).

La pléthysmographie par déplacement d'air (PDA) est une technique densitométrique apparue plus récemment, et non invasive. Plusieurs études ont confirmé la précision et la bonne reproductibilité de la PDA chez l'animal (15) chez le jeune enfant et le nouveau-né (16,17). Cette technique semble pertinente pour la mesure de la composition corporelle des nouveau-nés.

### ***1.1.b. Technique de la pléthysmographie par déplacement d'air***

La PDA permet d'apprécier la masse grasse et la masse maigre d'un nouveau-né par la mesure de son poids et de son volume, en supposant connues les densités de la masse grasse et de la masse maigre. La densité de la masse grasse est connue et constante à 0.9007g/ml. La densité de la masse maigre est variable en fonction de l'âge. Deux études font référence chez le nouveau-né et le jeune enfant concernant la densité de masse maigre en fonction de l'âge et du sexe (18,19).

L'appareil de PDA, le PEA POD®, est constitué d'une balance de haute précision (précision de 0.1 gramme) et de trois chambres : une chambre de mesure, une chambre de référence de même volume (37 litres) reliée à la chambre de mesure par un diaphragme mobile, et une chambre de calibration reliée à la chambre de mesure par une valve de calibration (20) **(Figure 1)**.



**Figure 1 :** *Appareil de pléthysmographie par déplacement d'air, PEA POD®, avec un nouveau-né sur la balance et dans la chambre de mesure. Représentation schématique des différentes chambres.*

Le diaphragme mobile est le siège d'une oscillation entraînant des variations de volume d'air et donc de pression à la fois dans la chambre de mesure et dans la chambre de référence. Ces variations de volume sont de  $\pm 35$  ml à la fréquence de 6 Hz. Les variations de pression induites sont de  $\pm 0.5$  cm H<sub>2</sub>O. Le test débute par la mesure de la masse de l'enfant sur la balance électronique. Dans le même temps, l'appareil réalise une calibration de volume avec la chambre de mesure vide (sans enfant). A la fin de l'étape de calibration, l'enfant est placé dans la chambre de mesure. Le volume d'air dans la chambre de mesure est alors égal au volume d'air initial moins le volume de l'enfant. Le diaphragme oscille et les variations de volume d'air sont reproduites dans les deux chambres. Des capteurs de pression placés dans les deux chambres mesurent les variations de pression induites par l'oscillation du

diaphragme. Le volume de l'enfant est calculé à partir de la différence de pression entre les chambres de mesure et de référence après oscillation de la membrane les séparant en tenant compte des lois de compression des gaz (20). Il existe 2 lois de compression des gaz :

- ***Dans les conditions isothermes :***

- L'air comprimé reste à une température constante
- P1 et V1 sont la pression et le volume de l'air dans les conditions initiales
- P2 et V2 sont la pression et le volume de l'air dans les conditions finales
- **Loi de Boyle :  $P1/P2 = V2/V1$**

- ***Dans les conditions adiabatiques :***

- Variation de la température de l'air en réponse à la variation de volume d'air
- **Loi de Poisson :  $P1/P2 = (V2/V1)^{1,4}$**

La majorité de l'air dans les deux chambres est sous des conditions adiabatiques. Mais l'air au contact de la peau de l'enfant et dans les poumons est sous des conditions isothermes. Il faut donc appliquer une correction pour ces volumes d'air 'piégés' près de la peau et dans les poumons, volume estimé d'après la surface corporelle et de la capacité pulmonaire totale (volume d'air présent dans les poumons).

L'appareil mesure donc la masse ( $M_t$ ) et le volume ( $V_t$ ) de l'enfant. On fait l'hypothèse que l'enfant est constitué de deux composantes, la masse maigre ( $m_m$ ) et la masse grasse ( $m_g$ ) et que les densités de la masse grasse ( $D_{mg}$ ) et de la masse maigre ( $D_{mm}$ ) sont connues. Avec deux équations à 2 inconnues, il est possible de calculer la masse grasse ( $M_{mg}$ ) et la masse maigre ( $M_{mm}$ ).

1.	$V_t = V_{mg} + V_{mm}$
	$V_t = M_{mg}/D_{mg} + M_{mm}/D_{mm}$
2.	$M_t = M_{mg} + M_{mm}$

L'enfant est visible à travers un hublot et deux systèmes permettent l'arrêt du test et l'ouverture en urgence de la chambre si besoin. Les modifications de pression sont sans effet nocif, puisqu'elles atteignent au maximum 0,5 cm d'eau par rapport à la pression initiale. A la fin du test, les différentes mesures de volume, de masse et de pourcentages de masse grasse et maigre sont fournies par le logiciel de l'appareil.

### ***1.1.c. Comparaison de la composition corporelle des nouveau-nés à terme et prématurés***

Plusieurs auteurs ont comparé la composition corporelle des prématurés en sortie d'hospitalisation avec celle des nouveau-nés à terme. Un pourcentage de masse grasse supérieur chez les prématurés en sortie d'hospitalisation a été retrouvé par plusieurs auteurs (8,21,22) et rapporté par Johnson et al. dans une méta-analyse publiée en 2012 (23). Dans ces études, le pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation des prématurés était en moyenne entre 14 et 15% alors que celui des nouveau-nés à terme dans les premiers jours de vie était entre 9 et 11% selon le terme de naissance (24). Uthaya et al. ont retrouvé une augmentation du tissu adipeux viscéral et une diminution du tissu adipeux sous-cutané dans une cohorte de 38 prématurés nés avant 32 SA évalués par IRM abdominale en sortie d'hospitalisation (25).

Tout au long de la vie, le pourcentage de masse grasse des femmes est supérieur à celui des hommes. Cette différence est également retrouvée chez les nouveau-nés à terme (24,26,27). Hawkes et al. rapportent, sur une cohorte irlandaise de 785 nouveau-nés, un pourcentage de masse grasse chez les filles à 11,1% entre 38 et 39 SA et 12,5% entre 40 et 41 SA, et chez les garçons à 9,8% et 10% aux mêmes termes (*Annexe 2*). Les différences selon le sexe sont

attribuées à l'action des hormones sexuelles *in utero* (28). Les testicules synthétisent de la testostérone, qui stimule l'accrétion de masse maigre pendant la vie fœtale. Chez les garçons, pendant la première semaine après la naissance, la concentration plasmatique de testostérone augmente considérablement et atteint des niveaux observés chez l'homme adulte (29). Au contraire, les ovaires sécrètent peu de testostérone pendant la vie fœtale et néonatale précoce. L'impact du sexe sur la composition corporelle des prématurés n'était pas connu.

Les autres facteurs pouvant influencer la composition corporelle des prématurés ont été étudiés. Dans une étude de Gianni et al., les apports protéiques et énergétiques n'étaient pas associés au pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation des prématurés (30). Les données concernant l'influence de formules infantiles enrichies ou non sur la composition corporelle des nouveau-nés prématurés sont discordantes (31–34). Meyers et al. retrouvent une association entre la durée de nutrition parentérale et la composition corporelle évaluée par PEA POD à terme (35).

### ***1.1.d. Composition corporelle et développement neurologique***

On sait depuis les travaux classiques d'Ehrenkranz qu'il existe une association entre croissance pondérale pendant l'hospitalisation néonatale et développement neurologique à 18-22 mois comme cela a été démontré sur une cohorte américaine (2) et confirmé sur une cohorte française par Frondas et al. à 24 mois (3). Les prématurés ayant une composition corporelle à terme différente des nouveau-nés à terme, il est légitime de rechercher si la composition corporelle en fin d'hospitalisation est associée au développement neurologique dans l'enfance. Ramel et al. ont montré, dans une cohorte de 34 enfants prématurés, que le gain pondéral hebdomadaire de masse maigre pendant l'hospitalisation était associé au score cognitif de Bayley à 12 mois (36). À notre connaissance, cette étude, sur une petite cohorte,



est la seule recherchant un lien entre la masse maigre en période néonatale et le devenir neurologique.

## **I.2. La croissance en taille**

Le PEA POD® est un appareil coûteux et n'est disponible que dans deux services de néonatalogie en France, à Nantes et à Lyon. Il paraît intéressant de rechercher d'autres paramètres pour évaluer la croissance des nouveau-nés prématurés. La taille des nouveau-nés est un paramètre anthropométrique simple et mesuré systématiquement dans tous les services de néonatalogie. Très peu de données existent dans la littérature concernant l'impact de la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale. Or la croissance en taille pourrait refléter l'accrétion de masse maigre, comme suggéré par David Barker. Il semble pertinent d'étudier l'impact de la croissance en taille pendant l'hospitalisation.

### ***I.2.a. Croissance en taille et développement neurologique***

Il est déjà établi que la croissance pondérale postnatale est associée au développement neurologique à 2 ans (2,3), tout comme l'âge gestationnel (37), la croissance intra-utérine (38) et le sexe masculin (39). Concernant la croissance en taille pendant l'hospitalisation, Leppänen n'avait pas montré d'association avec le développement psychomoteur évalué à 5 ans, mais la cohorte était restreinte à 181 enfants et les courbes utilisées étaient des courbes finlandaises (40). À notre connaissance, cette étude est la seule recherchant une association entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et le devenir neurologique dans l'enfance.

### ***1.2.b. Croissance en taille en période néonatale et taille à 2 ans***

En parallèle du développement neurologique, un autre enjeu de l'enfant de petit poids de naissance est la croissance pondérale et staturale à moyen et long terme. À notre connaissance, dans la littérature, il n'existe pas d'étude concernant l'impact de la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale des prématurés sur leur croissance staturale à moyen terme.

Il est établi que la taille de naissance d'un nouveau-né à terme est corrélée à sa taille à 18 ans (41). Finken a montré qu'une petite taille à 5 ans était associée à un risque de petite taille à l'âge adulte, et que cette tendance était déjà existante à 2 ans, avec un Z-score de taille médian identique à 2 et 19 ans (42). Chez les prématurés, une petite taille en sortie d'hospitalisation est associée à un risque de petite taille dans l'enfance (43). Mais cette dernière étude ne fait pas la distinction entre la croissance anté et postnatale.

### ***1.2.c. Croissance en taille en période néonatale et indice de masse corporelle à 15 ans***

La croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale influence la taille à 2 ans des enfants prématurés. La croissance en taille étant un marqueur de l'accrétion de masse maigre, il est légitime de se demander si elle influence également le devenir métabolique de ces enfants. Barker a été le premier à montrer que les enfants nés avec un petit poids de naissance avaient un risque accru de devenir obèses et insulino-résistants à l'âge adulte (44). Ces données ont mené au concept d'empreinte nutritionnelle selon lequel l'exposition à certaines conditions environnementales et à certains nutriments à une période clé du développement entraîne des perturbations rémanentes du métabolisme. Ces perturbations persistent bien

longtemps après la fin de la période d'exposition au nutriment, par le biais de modifications épigénétiques. Elles peuvent également être transmises à la descendance. La période d'exposition concernée peut être anté-natale, comme démontré par Barker pour les enfants nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel, mais également post-natale. Ainsi Stettler a montré, pour les nouveau-nés à terme, qu'une prise de poids rapide dans la première semaine de vie est corrélée à un risque majoré d'obésité à l'âge adulte (5), cette prise de poids est dépendante des apports protéiques (45). Une nouvelle société savante, la DOHAD (*Developmental Origins of Health and Disease Society*) explore les origines développementales des maladies de l'âge adulte. Par ailleurs, le concept des 1000 premiers jours de vie, qui s'étend de la conception au deuxième anniversaire de l'enfant, est entré dans le langage courant pour expliquer les enjeux de cette fenêtre d'opportunité au grand public.

Il existe des données discordantes concernant le devenir métabolique des enfants nés prématurés. Une méta-analyse regroupant 27 études, incluant les données de plus de 17 000 adultes nés prématurés montre que ces adultes ont un LDL cholestérol et une pression artérielle systolique supérieurs à ceux des adultes nés à terme (46). Hovi et al. montrent, dans une étude incluant 163 jeunes adultes, une moindre sensibilité à l'insuline chez les adultes nés prématurés que chez les adultes nés à terme (47). La méta-analyse de Parkinson et al. ne retrouve pas de différence significative concernant la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun. Outre l'impact de la seule naissance prématurée, de nombreux auteurs se sont intéressés au rôle de la croissance de rattrapage dans l'enfance. L'objectif de croissance des nouveau-nés prématurés est de mimer la croissance fœtale pendant l'hospitalisation néonatale. Les enfants nés prématurés eutrophes ne devraient pas avoir de croissance de rattrapage. Cependant de nombreux enfants eutrophes acquièrent un retard de croissance extra-utérin (RCEU) (48). Ce RCEU est secondaire à des apports nutritionnels énergétiques et protéiques inadéquats dans

les premières semaines de vie (49) et aux différences d'environnement entre le milieu intra- et extra-utérin. Le prématuré doit maintenir lui-même sa température, son oxygénation, sa glycémie alors qu'il était dans un milieu isotherme, pauvre en oxygène et perfusé en continu par le cordon ombilical. Une des conséquences indirectes de ce RCEU est la survenue d'une croissance de rattrapage plus tard dans la vie ; selon la période de la vie où se produit cette croissance de rattrapage, elle peut avoir (ou pas) des conséquences néfastes. Dans une étude de Regan, un gain pondéral élevé entre 0 et 4 ans était associé à un risque accru d'insulinorésistance évaluée à 10 ans (50). Une étude plus récente montre que la croissance entre la naissance et 12-18 mois n'a pas d'effet significatif sur la pression artérielle et le syndrome métabolique à l'âge adulte. Au contraire, la croissance après 12-18 mois est un déterminant majeur de la santé métabolique et cardiovasculaire (51). Les conclusions d'une méta-analyse sont concordantes, indiquant que la croissance pendant la période néonatale et la petite enfance n'a pas d'effet significatif sur la pression artérielle à l'âge adulte, contrairement à la croissance dans la grande enfance et l'adolescence (52). Une étude retrouve également une influence de la période de croissance accélérée sur le développement neurologique. Belfort et al. montrent, dans une cohorte d'enfants prématurés, qu'un gain pondéral plus élevé entre la naissance et le terme est associé à un meilleur score de développement de Bayley (Bayley Scales of Infant Development, 2<sup>nd</sup> édition BSID-II) y compris le score de développement cognitif (Mental Development Index MDI) et le score de développement moteur (Psychomotor Development Index PDI) à 18 mois. Un gain pondéral plus élevé entre la naissance et 4 mois d'âge corrigé est associé avec un meilleur score de développement moteur uniquement. Cette association est retrouvée aussi entre le gain en taille entre le terme et 4 mois et le score de développement moteur. La croissance pondérale entre 4 et 12 mois d'âge corrigé n'est pas associée avec le score de développement de Bayley. Par ailleurs, il

existe également une association entre l'augmentation de l'IMC entre la naissance et le terme, et le score de Bayley à 18 mois (53).

L'IMC est un paramètre anthropométrique peu utilisé pour les nouveau-nés. Plusieurs auteurs se sont intéressés à cet indice. Olsen et al. ont publié des courbes de référence d'IMC pour les nouveau-nés prématurés (54). Cependant plusieurs études rapportent une corrélation faible avec les mesures de composition corporelle du nouveau-né (14,36). L'IMC ne semble donc pas pertinent pour évaluer la composition corporelle des nouveau-nés et le risque de complications métaboliques. Au contraire, pour les grands enfants ou les adolescents, l'IMC est très pertinent, comme moyen d'évaluation simple du risque métabolique. Dans une cohorte israélienne incluant 2,3 millions d'adolescents, Twig et al. montrent une association forte entre l'IMC évalué entre 16 et 19 ans et le risque de décès de cause cardiovasculaire à l'âge adulte (55). Baker et al. retrouvent également cette association dans une cohorte de 275 000 enfants dont l'IMC a été évalué entre 7 et 13 ans (56). L'IMC est donc un bon marqueur d'évaluation du risque métabolique chez le grand enfant et l'adolescent.

### **I.3. Objectifs**

De cette courte revue de la littérature, il ressort que de multiples questions restent posées, parmi lesquelles :

- quelle est l'influence du sexe sur la composition corporelle des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation ?
- quels sont les déterminants du pourcentage de masse grasse et de la masse maigre absolue des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation ?

- quelle association existe-t-il entre les variations de composition corporelle en sortie d'hospitalisation des nouveau-nés prématurés et le développement neurologique à 2 ans ?
- quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et le développement neurologique à 2 ans ?
- quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et la taille à 2 ans ?
- quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et l'IMC à 15 ans ?

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'association entre la croissance lors de l'hospitalisation néonatale avec le devenir neurologique et la croissance staturale à 2 ans et le devenir métabolique à 15 ans. Pour répondre à ces questions, nous avons travaillé sur plusieurs cohortes d'enfants prématurés hospitalisés dans la Région des Pays de Loire et inclus dans le Réseau de suivi Grandir Ensemble.

## **II. RÉSULTATS PERSONNELS**

### **II.1. Comparaison de la composition corporelle des nouveau-nés à terme et prématurés en sortie d'hospitalisation et influence du sexe**

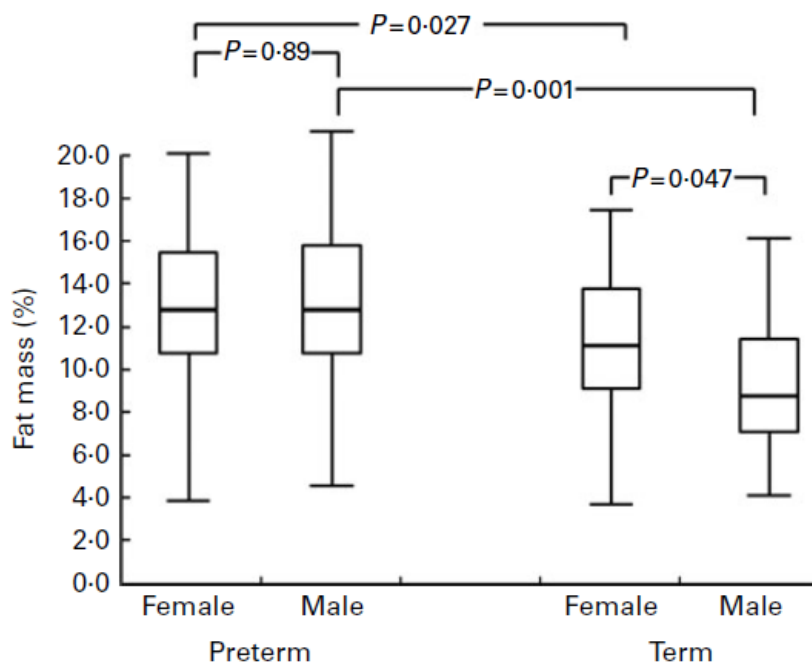
Dans une première étude, nous avons comparé la composition corporelle de nouveau-nés à terme et de nouveau-nés prématurés évalués à l'âge du terme et l'influence du sexe sur la composition corporelle de chaque groupe.

#### ***II.1.a. (Article 1) British Journal of Nutrition. 2012***

Une étude prospective observationnelle a été menée parmi deux groupes de nouveau-nés au sein du CHU de Nantes : 1) un groupe de nouveau-nés à terme avec un poids de naissance supérieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon les courbes d'Olsen (57) (*Annexe 1*) nés entre février et avril 2009, et 2) un groupe de nouveau-nés prématurés nés avant 35 semaines d'aménorrhée entre janvier 2009 et août 2011. Les paramètres anthropométriques et la composition corporelle ont été mesurés à 3 jours de vie pour les nouveau-nés à terme et dans la semaine précédant la sortie pour les nouveau-nés prématurés. Le poids est rapporté en Z-score selon les courbes de croissance d'Olsen, qui sont des courbes de croissance fœtale prenant en considération le sexe de l'enfant.

Nous avons inclus 46 nouveau-nés à terme (24 garçons) et 180 nouveau-nés prématurés (87 garçons). Pendant l'hospitalisation néonatale, le changement moyen de Z-score de poids est de  $-0,88 \pm 0,75$  Z-score. Le pourcentage de masse grasse des enfants prématurés est supérieur à celui des nouveau-nés à terme ( $13,4 \pm 4,2$  vs  $10,1 \pm 3,7\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Chez les nouveau-nés à terme, le pourcentage de masse grasse est supérieur chez les filles par rapport aux garçons

( $11,1 \pm 3,7$  vs  $9,0 \pm 3,3$  %) ( $p= 0,047$ ) alors qu'il n'y a pas de différence selon le sexe dans le groupe des nouveau-nés prématurés ( $13,5 \pm 4,1$  vs  $13,4 \pm 4,3\%$ ) ( $p=0,89$ ) (Figure 1). La masse grasse en valeur absolue n'est pas différente entre les prématurés et les nouveau-nés à terme ( $323 \pm 126$  vs  $335 \pm 138g$ ) ( $p=0,58$ ), alors que la masse maigre absolue est significativement inférieure dans le groupe des nouveau-nés prématurés en comparaison aux nouveau-nés à terme ( $2055 \pm 280$  vs  $2937 \pm 259g$ ) ( $p<0,001$ ) (**Figure 2**)



**Figure 2.** *Pourcentage de masse grasse des nouveau-nés à terme et prématurés en fonction du sexe*

**Fig. 1.** Fat mass percentage in term and preterm infants, according to infant sex.

Dans cette étude, la composition corporelle n'a pas été évaluée au même âge gestationnel chez les nouveau-nés prématurés (en moyenne 37 SA) et chez les nouveau-nés à terme (en moyenne 40 SA). Or le pourcentage de masse grasse augmente de façon importante dans les premiers mois de vie, passant environ de 10% à la naissance à 26% à 6 mois chez les nouveau-nés à terme (26). En conséquence, les différences d'âge gestationnel lors de la mesure pourraient sous-estimer les différences de pourcentages de masse grasse entre prématurés et nouveau-nés à terme. Les prématurés en sortie d'hospitalisation ont un



pourcentage de masse grasse supérieur aux nouveau-nés à terme, qui pourrait traduire en réalité un défaut d'accrétion de masse maigre, plus net chez les garçons. A ce jour, nous ne savons pas si ce pourcentage de masse grasse supérieur à terme chez les enfants nés prématurés est inadéquat, et s'il est la conséquence d'une nutrition non optimale pendant l'hospitalisation. En effet, ce pourcentage de masse grasse élevé pourrait aussi être physiologique, reflétant une accrétion normale de masse grasse qui débiterait à la naissance chez les prématurés, comme c'est le cas chez les nouveau-nés à terme. On sait en effet, que chez les enfants nés à terme, l'IMC, reflet de l'adiposité, s'accroît de façon physiologique, passant en moyenne de 12 à 17 entre 0 et 1 an.

Cette première étude suggère que les prématurés en sortie d'hospitalisation ont un défaut d'accrétion de masse maigre, plus important chez les garçons. Parmi les nouveau-nés à terme, la masse maigre est plus élevée chez les garçons que chez les filles, ce qui est en accord avec les données de la littérature (28,58). Le manque relatif de masse maigre observé chez les garçons prématurés est surprenant car on sait que la sécrétion d'androgènes est plus élevée chez les prématurés (59). Plusieurs facteurs pourraient contribuer à cette différence d'accrétion de masse maigre. On sait que les prématurés garçons sont plus sévèrement malades que les filles pendant l'hospitalisation néonatale (60). Ainsi, les garçons pourraient être exposés à une sécrétion plus importante de cortisol induite par le stress. Le cortisol accroît le catabolisme protéique et la dépense énergétique, rendant difficile l'accrétion de masse maigre. En outre, dans certaines circonstances, des traitements corticoïdes sont utilisés après la naissance, en cas de maladie respiratoire sévère. Nous n'avions pas mis en évidence d'effet de ce traitement, probablement du fait du très petit nombre d'enfants l'ayant reçu.



## Effect of sex and gestational age on neonatal body composition

Laure Simon<sup>1†</sup>, Paula Borrego<sup>2†</sup>, Dominique Darmaun<sup>2</sup>, Arnaud Legrand<sup>3</sup>, Jean-Christophe Rozé<sup>1,2,3\*</sup> and Anne Chauty-Fronidas<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neonatal Medicine, Hôpital Mère-et-Enfant, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

<sup>2</sup>INRA UMR 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Université de Nantes, CRNH, Nantes, IMAD, CHU de Nantes, France

<sup>3</sup>Centre d'Investigation Clinique INSERM, CIC004 CHU de Nantes, France

(Submitted 30 November 2011 – Final revision received 31 May 2012 – Accepted 1 June 2012)

### Abstract

To determine the effects of length of gestation and sex on infant body composition, air displacement plethysmography was performed in forty-six full-term neonates at 3 d of life and during the week prior to hospital discharge in 180 preterm neonates. Fat mass, as a percentage of body weight, was higher in preterm than in term infants (13.4 (sd 4.2) v. 10.1 (sd 3.7)%, respectively;  $P=0.001$ ). The absolute amount of fat mass did not differ between preterm and full-term newborns (323 (sd 126) v. 335 (sd 138) g;  $P=0.58$ ), whereas lean body mass was lower in preterm than in term infants (2055 (sd 280) v. 2937 (sd 259) g, respectively;  $P<0.001$ ). Among full-term infants, fat mass was higher in females than in males (11.1 (sd 3.7) v. 9.0 (sd 3.3)%, respectively;  $P=0.047$ ), whereas we did not observe any sex difference in preterm infants (13.5 (sd 4.1) v. 13.4 (sd 4.3)%;  $P=0.89$ ). Our data suggest that by the time they are discharged from hospital: (1) preterm infants have a higher percentage of body fat than term neonates and (2) this is presumably due to a lesser accretion in lean body mass in the first few weeks of extra-uterine life, particularly in boys.

**Key words:** Sex differences: Preterm infants: Newborn infants: Body composition: Fat mass: Lean body mass

Throughout life, fat mass is higher in females than in males. This holds true for full-term newborn infants<sup>(1–3)</sup>. Whether this is true in preterm infants is unknown. Besides, adults born with a very low birth weight are less sensitive to insulin and are at higher risk of developing CVD<sup>(4,5)</sup>, and fat mass accretion contributes to the pathophysiology of insulin resistance<sup>(6)</sup>. As nutritional status early in life may determine the risk of chronic disease in adulthood, differences in neonatal body composition in early life may contribute to differences in outcome between males and females and also between term and preterm infants. It is therefore urgent to improve our understanding of term- and sex-related differences in body composition in the first few weeks of life. The aim of the present study was to determine the impact of term of birth and sex on infant body composition at the time of hospital discharge.

### Materials and methods

We conducted a prospective, observational study among two groups of infants admitted to Nantes University Hospital: (1) full-term neonates with a birth weight above the 10th

percentile of Olsen's curves born between February and April 2009 and (2) preterm neonates with less than 35 weeks of gestation, born between January 2009 and August 2011. Exclusion criteria were presence of congenital disease, unstable medical status at discharge and parent's refusal to participate. The present study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human patients were approved by the Nantes Ethics Committee (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé; GNEDS). Verbal informed consent was obtained from all parents. Verbal consent was witnessed and formally recorded. The trial was registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), under identifier no. NCT00890344.

Premature infants with no respiratory distress and with a birth weight higher than 1800 g were immediately fed through a nasogastric tube with maternal milk or preterm formula (2 g protein/100 ml) at a rate of 70 ml/kg per d. The rest of the preterm infants received parenteral nutrition at the initial rate of 80 ml/kg per d, increased to 160–180 ml/kg per d on the 6th day. For parenterally fed infants, amino acids were started at 1.5 g/kg per d on the 1st day and increased up to 3.5–4.0 g/kg per d on the 4th day. Parenteral nutrition was

\* Corresponding author: Professor J.-C. Rozé, fax +33 2 53 48 20 03, email [jcroze@chu-nantes.fr](mailto:jcroze@chu-nantes.fr)

† These authors contributed equally to the present work.

discontinued once enteral intake reached 140 ml/kg per d. Infants below 1500 g received human milk supplemented with 20–30 g/l Eoprotine® (Milupa). Once their weight reached 1500 g, infants were fed formula if mothers declined to breastfeed. We used a preterm formula containing 2.9 g protein/100 ml until the body weight reached 2000 g, and a formula with 2 g protein/100 ml thereafter.

On the 5th, 10th and 21st day of hospitalisation, the daily volume of milk or formula and parenteral feeding prescribed for each individual premature baby was recorded. The enteral, intravenous and overall glucose, protein, lipid and energy intake (expressed in g or kJ/kg per d) was calculated based on the volumes prescribed, the nutrient content of formula and parenteral admixtures (as reported by the formula manufacturer and the hospital pharmacists, respectively) and on the daily measured infant weight. For infants receiving human milk, we assumed the milk macronutrient content to be the average macronutrient content of human milk collected at the hospital human milk bank. Anthropometric parameters and body composition were assessed at 3 d of life for full-term newborns and during the week before discharge for preterm infants. Body weight was measured twice on an electronic scale accurate to the nearest 0.1 g and the mean value was used. It was expressed as a *Z* score in reference to Olsen's curves. Body length was determined using a graduated ruler and head circumference with a non-stretch measuring tape. Body composition was assessed by air displacement plethysmography (PEA POD®, COSMED)<sup>(7)</sup>. Measurements were performed in duplicate by the same operator, a doctor of the neonatal intensive care unit.

Descriptive data are expressed as mean and standard deviation. Differences in measured fat mass between groups were assessed by ANOVA. Statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ . Nutrient intake during hospital stay was expressed as median and range in percentiles (25th–75th), and comparisons were performed using non-parametric tests (Mann–Whitney). All statistical analyses were performed using SPSS® software (SPSS, version 19; SPSS, Inc.).

## Results

Forty-six full-term infants (twenty-four boys) and 180 preterm infants (eighty-seven boys) were enrolled. Selected clinical characteristics of the infants are reported in Table 1.

For preterm infants, protein and energy intake was 2.6 (2–3.4) *v.* 2.4 (1.8–3.2) g/kg per d ( $P=0.09$ ) and 401 (342–472) *v.* 376 (330–439) kJ/kg per d ( $P=0.11$ ) in girls and boys, respectively, on day 5; and 3.2 (2.9–3.4) *v.* 3 (2.3–3.4) g/kg per d ( $P=0.01$ ) and 505 (468–535) *v.* 472 (447–505) kJ/kg per d at day 21 ( $P=0.001$ ). The length of stay in the neonatal unit tended to be longer in female than male preterm infants (51 (SD 27) *v.* 43 (SD 26) d;  $P=0.06$ ), but the duration of respiratory support (18 (SD 26) *v.* 15 (SD 24) d;  $P=0.44$ ) or parenteral nutrition (13 (SD 18) *v.* 11 (SD 18) d;  $P=0.35$ ) did not differ. Growth deficit was observed between birth and discharge with a loss (negative change) in weight *Z* score using Olsen's curves ( $-0.88$  (SD 0.75) *Z* score). The degree of extra-uterine growth retardation did not differ between girls ( $-0.94$  (SD 0.8)) and boys ( $-0.82$  (SD 0.62)) ( $P=0.29$ ).

Full-term infants had a significantly lower percentage of fat mass than preterm infants (10.1 (SD 3.7) *v.* 13.4 (SD 4.2)%;  $P<0.001$ ) (Fig. 1). Among full-term infants, fat mass percentage was higher in females than in males (11.1 (SD 3.7) *v.* 9.0 (SD 3.3)%;  $P=0.047$ ), whereas we did not observe any sex difference in preterm newborns (13.5 (SD 4.1) *v.* 13.4 (SD 4.3)%;  $P=0.89$ ). Moreover, the absolute amount of fat mass did not differ between preterm and full-term newborns (323 (SD 126) *v.* 335 (SD 138) g;  $P=0.58$ ), whereas lean body mass was lower in preterm (2055 (SD 280) g) than term infants (2937 (SD 259) g;  $P<0.001$ ).

## Discussion

Consistent with earlier studies<sup>(8,9)</sup>, the present study confirms the higher accretion of fat mass, and lesser accretion of lean body mass in preterm babies at the time of discharge, compared with term infants. Whether the higher percentage of fat mass is a primary phenomenon or is secondary to the

**Table 1.** Clinical characteristics of the population (Mean values and standard deviations)

	Full-term infants ( <i>n</i> 46)				Preterm infants ( <i>n</i> 180)			
	Females ( <i>n</i> 22)		Males ( <i>n</i> 24)		Females ( <i>n</i> 93)		Males ( <i>n</i> 87)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>At birth</b>								
Gestational age (weeks)	40.3	0.9	40.0	0.9	31.2	2.8	31.7	2.4
Weight (g)	3345	321	3551	343	1410	484	1645	501
Length (cm)	48.9	1.7	49.7	1.9	38.6	4.4	40.7	3.9
Head circumference (cm)	34.1	0.8	35.4	1.6	27.5	2.8	28.7	2.6
<b>At the time of body composition determination</b>								
Postnatal age (weeks)	0.4	0.1	0.4	0.2	6.8	3.7	6.0	3.6
Postmenstrual age (weeks)	40.7	0.9	40.4	1.0	37.9	1.6	37.7	1.9
Weight (g)	3166	315	3360	328	2271	289	2492	349
Length (cm)	48.9	1.7	49.7	1.9	44.3	1.8	45.5	2.1
Head circumference (cm)	34.1	0.8	35.4	1.6	32.4	1.1	33.0	1.1

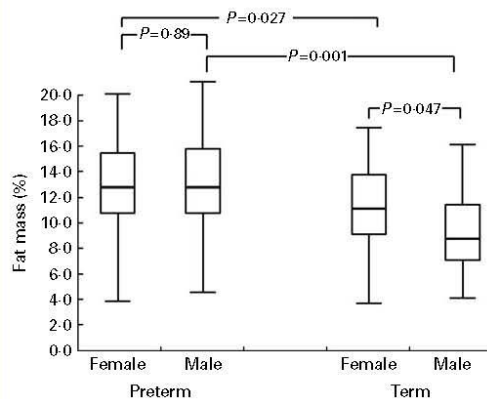


Fig. 1. Fat mass percentage in term and preterm infants, according to infant sex.

lesser accretion of lean body mass cannot be ascertained from our data. In addition, to the best of our knowledge, the present study was the first to address the additional issue of sex differences in response to inadequate early nutrition.

In the present study, body composition was not assessed at the same gestational age in preterm (37 weeks) and term infants (40 weeks). Fat mass, however, is known to increase steadily during the first few months of postnatal life, from about 10% at birth to about 26% at 6 months of age in term infants<sup>(1)</sup>. So, the different timing of measurement could underestimate the difference of percentage of fat mass between preterm and term babies. The fact that fat mass percentage was higher in the preterm group therefore is all the more significant.

The higher proportion of fat mass observed in preterm infants than in term newborns may actually simply be the mirror image of the lower amount of lean body mass of preterm infants. In neonatal intensive care units, the failure to implement the recommended dietary intakes in the 1st weeks of life<sup>(10)</sup> and the difficulties in estimating the high rates of energy expenditure of premature babies near discharge<sup>(11)</sup> could explain the lack of accretion of lean body mass in preterm population.

Among full-term infants, lean body mass was higher in males than in females. This is consistent with the literature<sup>(12,13)</sup>. Sex differences in body composition are primarily attributed to the action of sex steroid hormones *in utero*<sup>(13)</sup>. *In utero* testes produce testosterone, which is assumed to enhance lean body mass in fetal life. In male infants, during the 1st weeks of life, testosterone increases considerably and increases to the range of concentrations reached in adult men<sup>(14)</sup>, whereas ovaries remain relatively quiescent regarding oestrogen production, and do not secrete significant amounts of testosterone during perinatal development.

In contrast, among preterm infants, no significant difference was observed in the percentage lean body mass according to sex, due to a lower lean body mass in preterm males.

The relative lack of lean body mass observed in preterm boys, compared with full-term boys, is surprising as androgen secretion is known to be higher in preterm infants<sup>(15)</sup>. Numerous factors could contribute to the difference in lean body mass accretion between intra- and extra-uterine lives. Preterm males are known to be more severely ill than females during hospitalisation<sup>(16)</sup>, and thus nutritional support could be less optimal in boys than girls, as was observed in the present study. In addition, although Forest *et al.*<sup>(14)</sup> found no difference in plasma cortisol levels between male and female preterm infants, cortisol could contribute to the increased nutritional risk in male preterm infants if boys are exposed to a higher degree of stress in neonatal life<sup>(8,9)</sup>. Preterm boys may thus be exposed, not only to the cumulative nutrient deficit commonly experienced during the first few weeks of postnatal life, but also to higher levels of stress-induced cortisol secretion. Elevated cortisol may in turn elicit higher rates of protein breakdown and energy expenditure, and lower rates of protein synthesis, precluding optimal lean body mass accretion.

### Conclusion

Compared to term infants, preterm infants have a higher percentage of fat mass, presumably because of a lesser accretion in lean body mass, particularly in preterm boys.

### Acknowledgements

There is no conflict of interest. L. S. was supported, in part, by fellowship grants from the 'Société Française de Pédiatrie' (French Society of Pediatrics) and the 'Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatrique' (French Speaking Group of Pediatric Hepato-Gastroenterology and Nutrition). A. C.-F., D. D. and J.-C. R. contributed to the study design; L. S., P. B., A. L. and A. C.-F. to the acquisition of data; L. S., P. B., D. D., A. L., J.-C. R. and A. C.-F. to the analysis and interpretation of data. Statistical analysis was performed by J.-C. R. and A. L. The manuscript was drafted by L. S., A. C.-F., D. D. and J.-C. R. and critically revised by all the authors. J.-C. R., A. C.-F. and D. D. were in charge of the overall supervision of the study.

### References

1. Fomon SJ (1967) Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics* **40**, 863–870.
2. Hawkes CP, Hounhane JO, Kenny LC, *et al.* (2011) Gender and gestational age specific body fat percentage at birth. *Pediatrics* **128**, E645–E651.
3. Koo WW, Walters JC & Hockman EM (2000) Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr* **130**, 2188–2194.
4. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, *et al.* (2007) Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* **356**, 2053–2063.
5. Barker DJ (2004) The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* **23**, Suppl. 6, S588–S595.





6. Leunissen RW, Oosterbeek P, Hol LK, *et al.* (2008) Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 445–451.
7. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, *et al.* (2007) Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* **85**, 90–95.
8. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, *et al.* (2011) Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **53**, 333–338.
9. Roggero P, Gianni ML, Amato O, *et al.* (2009) Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* **85**, 349–352.
10. Embleton NE, Pang N & Cooke RJ (2001) Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* **107**, 270–273.
11. Guilfooy VM, Wright-Coltart S, Leitch CA, *et al.* (2008) Energy expenditure in extremely low birth weight infants near time of hospital discharge. *J Pediatr* **153**, 612–615.
12. Andersen GS, Girma T, Wells JC, *et al.* (2011) Fat and fat-free mass at birth: air displacement plethysmography measurements on 350 Ethiopian newborns. *Pediatr Res* **70**, 501–506.
13. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, *et al.* (2008) Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol* **198**, 416e1–416e6.
14. Forest MG, de Peretti E & Bertrand J (1980) Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, 4-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. *J Steroid Biochem* **12**, 25–36.
15. Kuirri-Hanninen T, Seuri R, Tyrvaïnen E, *et al.* (2011) Increased activity of the hypothalamic–pituitary–testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 98–105.
16. Lee HC, Green C, Hintz SR, *et al.* (2010) Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics* **126**, E644–E650.

## II.2. Quels autres facteurs sont associés à la composition corporelle des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation ?

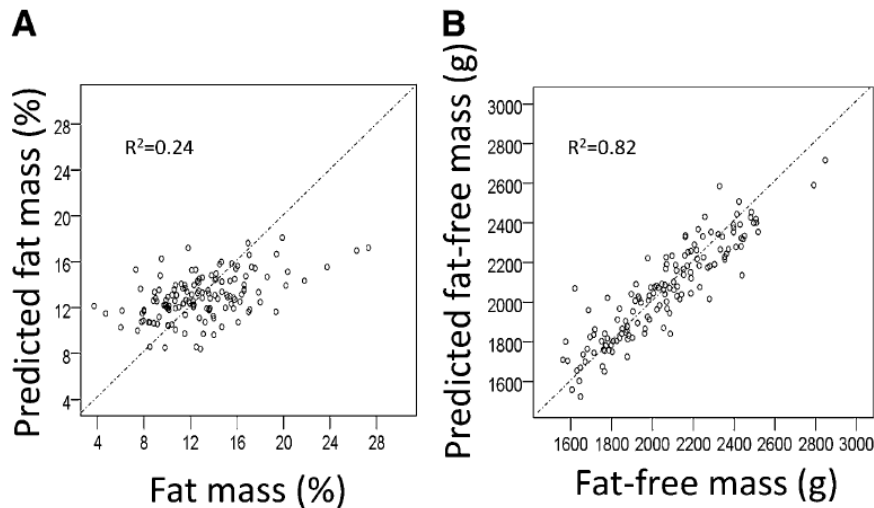
### *II.2.a. (Article 2) American Journal of Clinical Nutrition. 2014*

Nous avons étudié l'association d'autres facteurs avec la composition corporelle des enfants nés prématurés lorsqu'ils atteignent l'âge de la sortie du service de néonatalogie : des facteurs intrinsèques comme un PAG (Petit Poids pour l'Age gestationnel), le terme de naissance, l'IMC maternel avant la grossesse, et des facteurs nutritionnels : apports caloriques, protéiques, lipidiques, glucidiques, hydriques reçus dans les premières semaines, allaitement.

L'objectif de cette étude menée au CHU de Nantes était de déterminer les facteurs associés au pourcentage de masse grasse et à la masse maigre absolue des nouveau-nés prématurés évalués à l'âge du terme. Un total de 141 enfants prématurés d'âge gestationnel <35 semaines d'aménorrhée admis en néonatalogie au CHU de Nantes sur une période de 2 ans entre janvier 2009 et août 2011 ont été inclus. La mesure de la composition corporelle était réalisée en sortie d'hospitalisation par PDA.

Le pourcentage de masse grasse des nouveau-nés prématurés est le paramètre de la composition corporelle le plus souvent étudié. Or dans cette étude observationnelle, le modèle de régression linéaire pour prédire la masse maigre absolue en fonction des données périnatales et nutritionnelles est bien meilleur ( $R^2=0.82$ ) que le modèle prédisant le pourcentage de masse grasse ( $R^2=0.24$ ) (**Figure 3**). La masse maigre absolue des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation est donc mieux corrélée aux paramètres cliniques

habituels que le pourcentage de masse grasse. Pour évaluer la qualité de croissance des nouveau-nés, la masse maigre absolue pourrait donc être plus pertinente que le poids ou le pourcentage de masse grasse. En particulier, une ‘vraie’ restriction de croissance extra-utérine pourrait être définie comme un déficit d’accrétion de masse maigre.



**FIGURE 1.** Predicted fat mass (A) and predicted fat-free mass (B) as a function of gestational age, birth weight  $z$  score, postnatal age, antenatal corticosteroid treatment, change in weight  $z$  score between birth and day 5 and between day 5 and discharge, and duration of parenteral nutrition and ventilatory support. The dotted line represents the line of identity.  $n = 141$  preterm infants.

**Figure 3:** *Pourcentage de masse grasse (A) et masse maigre absolue (B) prédits en fonction de l’âge gestationnel, du Z-score de poids de naissance, de l’âge postnatal, de la corticothérapie anténatale, la variation de Z-score de poids entre la naissance et J5, et entre J5 et la sortie, la durée de nutrition parentérale et d’assistance respiratoire.*

Dans notre étude, les principaux déterminants de la masse maigre à terme sont la croissance anténatale, la croissance postnatale, aussi bien initiale que secondaire, l’âge gestationnel et l’âge postnatal. La croissance pondérale depuis la naissance jusqu’à J5 et celle entre J5 et la sortie d’hospitalisation, influencent de façon quasiment identique la masse maigre en sortie d’hospitalisation. Chaque semaine d’âge gestationnel ou d’âge postnatal augmente de façon

très similaire la masse maigre absolue en sortie d'hospitalisation. Chaque cure de corticothérapie anténatale diminue la masse maigre absolue en sortie d'hospitalisation.

Cette étude a abouti à la construction d'une formule qui permet d'estimer la masse maigre des nouveau-nés prématurés à l'âge du terme à partir des paramètres cliniques habituels.

$$\begin{aligned} \text{Masse maigre absolue (g)} = & 349 \times \text{Z-score de poids de naissance} \\ & + 305 \times \text{variation de Z-score de poids entre la naissance et J5} \\ & + 287 \times \text{variation de Z-score de poids entre J5 et la sortie} \\ & + 143 \times \text{âge gestationnel (semaines)} \\ & + 137 \times \text{âge postnatal (semaines)} \\ & - 44 \times \text{nombre de cures de corticothérapie anténatale}^1 \\ & - 8 \times \text{durée de nutrition parentérale (semaines)} \\ & - 7 \times \text{durée d'assistance ventilatoire (semaines)} \\ & - 105 \times \text{sexe}^2 \\ & - 2702 \end{aligned}$$

<sup>1</sup> Une cure est constituée de deux injections

<sup>2</sup> Le sexe = 0 pour les garçons et sexe = 1 pour les filles

Une corticothérapie anténatale et le sexe masculin sont associés à un risque accru de déficit de masse maigre à terme, en comparaison aux données de Hawkes, alors qu'un rapport protéino-énergétique plus élevé à J10 et J21 diminue le risque de déficit de masse maigre.

Il est particulièrement intéressant de relever que la variation de Z-score de poids entre la naissance et J5 influence autant la masse maigre absolue à terme que la variation de Z-score



entre J5 et la sortie d'hospitalisation. Un catabolisme protéique important dans la première semaine de vie induit donc des modifications durables de composition corporelle et entraîne ainsi une perte plus importante en masse maigre en sortie d'hospitalisation.

# Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge<sup>1-3</sup>

Laure Simon, Anne Frondas-Chauty, Thibault Senterre, Cyril Flamant, Dominique Darmaun, and Jean-Christophe Roze'

## ABSTRACT

**Background:** Preterm infants have a higher fat mass (FM) percentage and a lower fat-free mass (FFM) than do term infants at the time of hospital discharge.

**Objective:** We determined perinatal and nutritional factors that affect the body composition of preterm infants at discharge.

**Design:** A total of 141 preterm infants born at <35 wk of gestation and admitted to Nantes University Hospital Neonatology Unit over a period of 2 y were enrolled. Nutritional intake and growth were monitored during hospitalization. Body composition was assessed by using air-displacement plethysmography at discharge. FFM was compared with reference data in term infants according to sex and gestational age.

**Results:** Linear regression produced an excellent model to predict absolute FFM from perinatal characteristics and nutrition ( $R^2 = 0.82$ ) but not the FM percentage ( $R^2 = 0.24$ ). Gestational and postnatal ages played an equal role in absolute FFM accretion, as did the initial growth (between birth and day 5) and growth between day 5 and discharge. Antenatal corticosteroid treatment slightly reduced FFM accretion. As concerns nutritional intake, a higher protein:energy ratio at days 10 and 21 was significantly associated with decreased risk of an FFM deficit when preterm infants were compared with reference values for term infants. Boys had higher risk of an FFM deficit than did girls.

**Conclusion:** The initial growth and quality of nutrition were significantly associated with absolute FFM accretion during a hospital stay in preterm infants. This trial was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) as NCT01450436. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.113.080945.

## INTRODUCTION

Growth in the perinatal period (ie, the last trimester of pregnancy and first few months of postnatal life) dramatically affects the development of most tissues and particularly affects the neurocognitive outcome (1). Moreover, alterations in the perinatal growth pattern have been associated with increased risk of developing metabolic syndrome and cardiovascular diseases later in life (2). Because of insufficient or inadequate postnatal nutritional intake, extrauterine growth restriction very commonly occurs in premature infants and is generally characterized by insufficient fat-free mass (FFM)<sup>4</sup> accretion and excessive fat mass (FM) deposition (3). Extrauterine growth restriction, which is defined as a loss of weight  $z$  score between birth and discharge, has been linked with impaired neurodevelopment (1). Therefore, the optimization of nutritional management to improve the postnatal growth of premature infants represents a top priority for neonatologists.

Weight gain is often the sole variable used to assess early growth (4). However, literature evidence has suggested that the composition of weight gain may be a key determinant of later metabolic outcome (5). Therefore, there is keen interest among neonatologists in the accurate determination of body FM and FFM to optimize the nutritional management of preterm infants. Over the past decade, air-displacement plethysmography has emerged as a noninvasive technique that is based on the measurement of body volume by using gas laws (6), and several studies have confirmed the reliability and accuracy of air-displacement plethysmography in animals (7), infants, and neonates (8).

Therefore, the main objective of the current study was to determine factors (both intrinsic and nutritional) that influence the FM percentage and FFM deficit measured at the time of hospital discharge in preterm infants born at <35 wk of gestation.

## SUBJECTS AND METHODS

### Patients

Enrolled subjects were preterm infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit at Nantes University Hospital over a period of 2 y when the equipment for air-displacement plethysmography (Peapod) and clinical research staff were available. Inclusion criteria were as follows: gestational age <35 wk, length of hospitalization >2 wk, and body-composition

<sup>1</sup>From the Department of Neonatology, CHU de Nantes, Nantes, France (LS, AF-C, CF, and J-CR); Institut National de Recherche Agronomique, Unité Mixte de Recherche 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Université de Nantes, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Ouest, Nantes, France (LS, AF-C, CF, DD, and J-CR); the Department of Neonatology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, University of Liège, Liège, Belgium (TS); and the Clinical Research Center, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Centre d'Investigation Clinique 004, University Hospital, Nantes, France (LS, AF-C, CF, and J-CR).

<sup>2</sup>Supported in part by fellowship grants from the "Société Française de Pédiatrie" (French Society of Pediatrics), and the "Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatrique" (French Speaking Group of Pediatric Hepato-Gastroenterology and Nutrition).

<sup>3</sup>Address correspondence to L. Simon, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Service de Réanimation Néonatale, 38 boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 1, France. E-mail: [laure.simon@chu-nantes.fr](mailto:laure.simon@chu-nantes.fr).

<sup>4</sup>Abbreviations used: FFM, fat-free mass; FM, fat mass; HC, head circumference.

Received November 28, 2013. Accepted for publication April 15, 2014.  
doi: 10.3945/ajcn.113.080945.

measurement performed between 36 and 38 wk postmenstrual age. Exclusion criteria were as follows: the presence of severe malformation, the use of supplemental oxygen or intravenous infusion at the time of hospital discharge, a transfer to another hospital before discharge, or the parent's refusal to participate. This trial was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) as NCT01450436.

### Ethics

The study was approved by the Nantes Ethics Committee. Verbal consent was obtained from parents, and a statement of nonopposition was recorded in the infant's clinical chart as required by French law for this kind of observational study.

### Design

In this prospective, observational study, subject characteristics were recorded at birth [ie, birth weight, length, head circumference (HC), gestational age, and sex]. Gestational age was calculated on the basis of the date of last menstrual period and first-trimester ultrasound. Postmenstrual age was calculated as the sum of gestational age and postnatal age. Therapeutic regimens received (such as ventilatory support and parenteral and enteral nutrition), and events that occurred during the hospital stay (eg, infections) were also recorded along with growth measurements.

Body weight, length, and HC were measured according to standard procedures. Body weight was measured twice on an electronic scale accurate to the nearest 0.1g, and the mean value was used. Body length was measured on an infant-length board to the nearest 1 mm. HC was measured in the largest frontooccipital plane to the nearest 1 mm with a nonstretch measuring tape. Because newborn infants normally experience an initial weight loss during the first few days of life as a result of physiologic water loss and the contraction of extracellular volume, postnatal weight gain was assessed between birth and day 5 and between day 5 and discharge (9). Growth  $z$  scores were calculated according to sex with Olsen's intrauterine curves (10). The change in weight  $z$  score was calculated by subtracting the weight  $z$  score at birth from the weight  $z$  score at the time of body-composition assessment. Body composition was assessed during the last week before discharge by using air-displacement plethysmography (PEA POD Infant Body Composition System; COSMED). Air-displacement plethysmography is a densitometric technique. Infants were assessed nude in the PEA POD device. Body mass was assessed on the high-precision electronic scale. Body volume was determined measured in the test chamber of the PEA POD device by applying gas laws that relate pressure changes to volumes of air in the enclosed chamber. Measurements were performed in duplicate by the same operator. The PEA POD device has been validated for the measurement of body composition of neonates and young children in the unit (7).

Concerning FFM, we used reference data obtained by Hawkes (11) on term infants according to sex and range of gestational age (36–37, 38–39, and 40–41 wk). This reference population was made of 743 healthy term infants born in Ireland between March 2008 and October 2010. Body composition was assessed within the first 4 d of life by using air-displacement plethysmography.

An FFM deficit was defined as a measured FFM  $>2$  SD below the mean FFM in reference data of Hawkes (11).

Daily energy ( $\text{kcal} \cdot \text{kg body weight}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), fat, carbohydrate, and protein intakes ( $\text{g} \cdot \text{kg body weight}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) provided by parenteral and enteral nutrition during the hospital stay were obtained from medical records at postnatal days 5, 10, and 21 and discharge. In previous unpublished work (12), we observed a tight correlation between nutritional intakes assessed at days 5, 10, and 21 and intakes assessed day by day over the entire period between birth and 21 d of life. Energy and protein contents in preterm formula were 720 kcal/L and 20 g/L, respectively, and assumed to be 650 kcal/L and 13 g/L, respectively, in breast milk. Because human milk composition is highly variable, macronutrient intakes were calculated from mean macronutrient concentrations determined by the human milk analyzer (Miris) in 206 samples obtained in our milk bank (CY Boquien and C Boscher, personal communication, 2014). Calculated intake takes into account nutrients added by fortification. Sixty percent of infants were receiving their own mother's milk.

### Statistics

The analysis was performed in 2 steps. In the first step, we considered the FM percentage as a primary endpoint. Infants were classified into 3 tertiles of FM percentage because, to our knowledge, no reference values have been published. A comparison of perinatal characteristics, nutritional and ventilatory support, and growth between the 3 tertiles was performed by using the chi-square test or ANOVA. Risk factors of being in the upper tertile of the FM percentage were analyzed by logistic regression. Moreover, we performed a linear regression model with the FM percentage as a linear function of sex, gestational age, postnatal age, birth weight  $z$  score, antenatal corticosteroid treatment, change in weight  $z$  score between birth and day 5 and between day 5 and discharge, length of parenteral nutrition, and length of respiratory assistance. In the second step, we considered absolute FFM as the endpoint. First, we performed a linear regression model with absolute FFM as a linear function of the same factors. These factors were included in the linear regression because they were associated with FFM at discharge in the univariate analysis. Because gestational age and postnatal age are 2 very dependent variables, we performed 4 other models with the omission of specific variables [without gestational age, without postnatal age, without postnatal or gestational ages, and with postmenstrual age (sum of gestational and postnatal age)]. Second, we determined factors associated with a deficit of absolute FFM according to the reference of Hawkes (11) by performing univariate and multivariate analyses with logistic regression.

Descriptive data were expressed as the mean ( $\pm$ SD) or number (percentage) of observations. Statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ . All statistical analyses were performed with SPSS software (version 19; SPSS Inc).

### RESULTS

One hundred forty-one preterm newborns (71 boys) were enrolled in the study. Gestational age ranged between 25 and 34 wk, and birth weight ranged between 700 and 2660 g. Characteristics of the population are described in **Table 1**.

**TABLE 1**  
Comparison of perinatal characteristics and growth during neonatal hospitalization between tertiles of FM percentage assessed at discharge<sup>1</sup>

	Total (n = 141)	Tertile 1 (n = 47)	Tertile 2 (n = 47)	Tertile 3 (n = 47)	P
FM percentage at discharge	3.7–27.3	3.7–11.0	11.1–14.1	14.2–27.3	—
At birth					
Antenatal corticosteroid treatment [n (%)]	114 (80.9)	32 (68.1)	41 (87.2)	41 (87.2)	0.020
Multiple pregnancies (%)	52 (36.9)	19 (40.4)	21 (44.7)	12 (25.5)	0.233
Gestational age (wk)	31.5 ± 2.5 <sup>2</sup>	32.3 ± 1.9	31.9 ± 2.1	30.3 ± 3.0	0.001
Birth weight z score	-0.32 ± 0.98	-0.51 ± 1.0	-0.52 ± 0.8	0.08 ± 1.0	0.002
Birth length z score	-0.48 ± 1.1	-0.56 ± 1.1	-0.76 ± 0.9	-0.14 ± 1.1	0.016
Birth HC z score	-0.25 ± 1.1	-0.31 ± 1.2	-0.51 ± 0.7	-0.05 ± 1.2	0.036
M [n (%)]	71 (50.4)	23 (48.9)	24 (51.1)	24 (51.1)	0.970
Data at hospital discharge					
Postnatal age at discharge (wk)	5.4 ± 2.7	4.5 ± 2.1	5.1 ± 2.2	6.6 ± 3.3	0.001
Postmenstrual age at discharge (wk)	37.3 ± 0.7	37.2 ± 0.7	37.3 ± 0.7	37.2 ± 0.7	0.610
Weight at discharge (g)	2366 ± 303	2313 ± 283	2346 ± 303	2439 ± 314	0.110
Length at discharge (cm)	44.9 ± 2	44.9 ± 2	44.9 ± 2.1	44.9 ± 1.9	0.986
HC at discharge (cm)	32.6 ± 1.1	32.5 ± 1	32.6 ± 1	32.8 ± 1.2	0.360
FM percentage at discharge	12.9 ± 3.9	9 ± 1.6	12.6 ± 0.9	17.1 ± 2.9	0.001
FM at discharge (g)	308 ± 107	208 ± 42	296 ± 43	417 ± 92	0.001
FFM at discharge (g)	2059 ± 267	2104 ± 267	2050 ± 266	2022 ± 267	0.315
Growth during hospital stay					
Change in weight z score between birth and day 5	-0.73 ± 0.45	-0.67 ± 0.39	-0.63 ± 0.26	-0.88 ± 0.6	0.018
Change in weight z score between day 5 and discharge	-0.09 ± 0.53	-0.02 ± 0.57	-0.07 ± 0.52	-0.17 ± 0.49	0.360
Change in weight z score between birth and discharge	-0.81 ± 0.7	-0.69 ± 0.7	-0.7 ± 0.6	-1.0 ± 0.8	0.016
Change in length z score between birth and discharge	-0.87 ± 1.1	-0.76 ± 1.2	-0.67 ± 0.8	-1.2 ± 1.1	0.040
Change in HC z score between birth and discharge	-0.22 ± 1	-0.22 ± 1.1	-0.01 ± 0.7	-0.41 ± 1.1	0.150

<sup>1</sup>Change in weight z score between birth and day 5 was calculated as the weight z score at day 5 minus the weight z score at birth; change in weight z score between day 5 and discharge was calculated as the weight z score at discharge minus the weight z score at day 5. P values are from ANOVA or the chi-square test. FFM, fat-free mass; FM, fat mass; HC, head circumference.

<sup>2</sup>Mean ± SD (all such values).

As concerns nutritional intake (see supplemental Table 1 under "Supplemental data" in the online issue), at day 5, mean energy intake was  $92 \pm 18 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , protein intake was  $2.4 \pm 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , fat intake was  $3.9 \pm 1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , and carbohydrate intake was  $11.3 \pm 3.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ . The protein:energy ratio was  $2.6 \pm 0.5 \text{ g protein/100 kcal}$ . At day 10, mean energy, protein, fat, and carbohydrate intakes were  $112 \pm 13 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $2.8 \pm 0.7$ ,  $5.1 \pm 1$ , and  $12.7 \pm 2.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , respectively. The protein:energy ratio was  $2.5 \pm 0.5 \text{ g protein/100 kcal}$ . At day 21, mean energy, protein, fat, and carbohydrate intakes were  $118 \pm 16 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $3 \pm 0.5$ ,  $5.5 \pm 1$ , and  $13.3 \pm 2.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , respectively. The protein:energy ratio was  $2.5 \pm 0.4 \text{ g/100 kcal}$ . The mean length of parenteral nutrition was  $7.5 \pm 13 \text{ d}$ . At birth (Table 1), the mean weight z score was  $-0.32 \pm 0.98$ , mean length z score was  $-0.48 \pm 1.1$ , and mean HC z score was  $-0.25 \pm 1.1$ . Postnatal growth was defined by the difference of z scores between birth and the day when body composition was measured. The change in weight z score between birth and discharge was  $-0.81 \pm 0.7$ , the change in length z score was  $-0.87 \pm 1.1$ , and the change in HC z score was  $-0.22 \pm 1$ .

#### FM percentage

Within the population enrolled, there was a >7-fold range in the FM percentage at discharge (from 3.7% to 27.3%) despite similar body weights in the 3 FM tertile groups at discharge (Table 1). In the univariate analysis (Table 1), low gestational age and high postnatal age (ie, the length of hospital stay) were

positively associated with being in the upper FM tertile at discharge. Maternal BMI (data not shown) was not associated with risk of being in the upper FM tertile at discharge. Antenatal corticosteroid treatment was significantly associated with risk of being in the upper FM tertile at discharge. The birth weight z score was significantly associated with the upper FM tertile (ie, the higher the birth weight z score, the higher the FM percentage at discharge). A greater loss in weight z score between birth and discharge, particularly a greater decline in the weight z score between birth and day 5, was associated with risk of being in the upper FM tertile. The weight z score change between day 5 and discharge was not different in the 3 tertiles of FM percentage. A higher length z score loss during the hospital stay was associated with risk of being in the upper FM tertile. There was no difference of the HC z score change between the 3 tertiles.

In the multivariate analysis, each increase by 1 birth weight z score increased risk of being in the upper FM tertile by a factor of 2.9 (Table 2); thus, an infant who was born with a low birth weight had decreased risk of being in the upper FM tertile at discharge. Antenatal corticosteroid treatment more than tripled the risk of being in the upper FM tertile. After adjustment for gestational age, the duration of parenteral nutrition was not associated with risk of being in the upper FM tertile. No difference was observed between enteral and parenteral intakes for risk of being in the upper FM tertile (data not shown). The increase in weight z score between day 5 and discharge was significantly associated with risk of being in the upper FM tertile after adjustment. In contrast, the loss of weight z score between day 5 and discharge was not associated with risk of being in the upper

**TABLE 2**  
Multivariate analysis for risk of being in the upper fat-mass percentage tertile by using logistic regression<sup>†</sup>

	Adjusted OR (95% CI)	P
Birth weight z score (/1 z score)	2.9 (1.5, 5.6)	0.001
Antenatal corticosteroid treatment	3.9 (1.1, 12.5)	0.03
Length of parenteral nutrition (/wk)	1.4 (0.93, 2.2)	0.11
Respiratory assistance (wk)	1.0 (0.80, 1.4)	0.75
Change in weight z score between birth and day 5	1.4 (0.4, 4.4)	0.59
Change in weight z score between day 5 and discharge	3.5 (1.2, 10.3)	0.02
Gestational age (/wk of gestation)	0.9 (0.63, 1.2)	0.45
Sex (F)	1.0 (0.44, 2.2)	0.99

<sup>†</sup>Change in weight z score between birth and day 5 was calculated as the weight z score at day 5 minus the weight z score at birth; change in weight z score between day 5 and discharge was calculated as the weight z score at discharge minus the weight z score at day 5.

FM tertile at discharge. After adjustment for the birth weight z score and postnatal growth, gestational age was no longer associated with risk of being in the upper FM tertile.

A poor correlation ( $R^2 = 0.24$ ) was obtained when a linear regression model was applied with the FM percentage as a linear function of sex, gestational age, postnatal age, birth weight z score, antenatal corticosteroid treatment, change in weight z score between birth and day 5 and between day 5 and discharge, length of parenteral nutrition, and length of respiratory assistance (Figure 1A).

#### Absolute FFM

When linear regression was used with absolute FFM as a linear function of the same factors as previously described, a strong correlation was shown ( $R^2 = 0.82$ ) (Figure 1B). Factors tightly linked with absolute FFM (Table 3) were birth weight z score and the change in weight z score between birth and discharge, particularly between birth and day 5. Each loss of 1 weight z score between birth and day 5 decreased absolute FFM at discharge by 349 g. Gestational and postnatal ages were significantly associated with absolute FFM. Each week of gestational and postnatal ages increased FFM by 143 and 137 g, respectively. Antenatal and postnatal growth equally affected FFM. Girls had a significantly lower FFM than boys at discharge. Each full course of antenatal corticosteroid treatment decreased absolute FFM by 44 g. The 4 other models, with the omission of gestational and/or postnatal age, were very stable and yielded similar coefficients.

The relevant equation, represented in Figure 1B, was

$$\begin{aligned} \text{FFM(g)} = & 349 \times \text{birth weight z score} + 305 \\ & \times (\text{change in weight z score between birth and day 5}) \\ & + 287 \times (\text{change in weight z score between day 5 and discharge}) \\ & + 143 \times [\text{gestational age (wk)}] + 137 \times [\text{postnatal age (wk)}] - 44 \\ & \times (\text{number of antenatal corticosteroid course}^*) \\ & - 8 \times [(\text{length of parenteral nutrition (wk)}) - 7] \\ & \times [\text{ventilatory assistance (wk)}] - 105 \times \text{sex}^{**} \end{aligned} \quad (1)$$

[Note: \*One course of antenatal corticosteroid treatment is made of 2 injections (this variable ranged from 0.5 to 2); \*\*sex = 0 for boys, and sex = 1 for girls.]

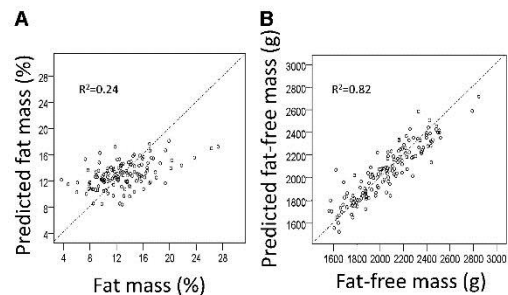
In the multivariate analysis (Table 4), factors associated with risk of absolute FFM deficit according to reference values of

Hawkes (11) were lower gestational age, lower birth weight z score, and male sex. Nutritional intake at day 5 was not associated with risk of FFM deficit. In contrast, an increased protein:energy ratio at days 10 and 21 significantly reduced risk of FFM deficit after adjustment for gestational age and birth weight z score. After adjustment for gestational age, sex, birth weight z score, and protein:energy ratio, the parenteral nutrition duration was not associated with risk of FFM deficit.

#### DISCUSSION

In our population of preterm infants, clinical variables were highly correlated with FFM at discharge: the main determinants were antenatal growth (judged from the birth weight z score), gestational age and postnatal age (both of which played an equal role), and initial growth rate (between birth and day 5) and growth between day 5 and discharge, both of which equally affected FFM. Finally, a higher protein:energy ratio was a major determinant of improved FFM at the time of hospital discharge. The relation between clinical variables and FM was not as striking.

The FM percentage at discharge was poorly influenced by nutritional intake in the current cohort study. There was an association of being in the upper FM tertile with both antenatal and postnatal growth patterns. As concerns antenatal status, this result was consistent with the lower FM observed by Roggero et al (13)



**FIGURE 1.** Predicted fat mass (A) and predicted fat-free mass (B) as a function of gestational age, birth weight z score, postnatal age, antenatal corticosteroid treatment, change in weight z score between birth and day 5 and between day 5 and discharge, and duration of parenteral nutrition and ventilatory support. The dotted line represents the line of identity.  $n = 141$  preterm infants.

**TABLE 3**

Linear regression model with predicted absolute FFM as a function of birth weight z score, change in weight z score between birth and day 5 and between day 5 and discharge, gestational age, postnatal age, sex, antenatal corticosteroid treatment, and duration of parenteral nutrition and ventilatory support<sup>1</sup>

	Difference in FFM (95% CI)	P
	$\beta$	
Birth weight z score	349 (315, 383)	0.001
Change in weight z score between birth and day 5 (1 z score)	305 (243, 367)	0.001
Change in weight z score between day 5 and discharge (1 z score)	287 (231, 343)	0.001
Gestational age (wk of gestation)	143 (109, 177)	0.001
Postnatal age (wk of postnatal life)	137 (105, 169)	0.001
Sex		
M	0 (reference)	—
F	-105 (-145, -65)	0.001
Antenatal corticosteroid treatment (1 one full course)	-44 (-74, -14)	0.006
Length of parenteral nutrition (1 wk)	-8 (-28, -12)	0.419
Ventilatory assistance (1 wk)	-7 (-21, 7)	0.334

<sup>1</sup>  $R^2$  of the model = 0.82. FFM, fat-free mass.

in preterm infants born small for gestational age. The increase in weight z score between day 5 and discharge was associated with risk of being in the upper FM tertile at discharge, which suggested that the protein:energy ratio might have been insufficient in the nutritional regimen administered to this cohort. Several previous studies have also shown that very premature infants are relatively fatter at discharge than are term infants (3, 14, 15). Whether this early postnatal FM deposition should also be considered adequate for premature infants is not known. Indeed, FM should not be viewed solely as an energy store but as an organ per se with important metabolic and endocrine functions.

Both preterm and term infants normally lose weight over the first week of life. In our study, the maximum weight loss had been reached, on average, by 5 d of life. Because this initial weight loss was attributable to obligatory water loss, the weight z score measured at day 5 may have been a more-appropriate benchmark to assess fetal and postnatal growth (9). Such data suggest that a rapid, early growth rate, both in utero and during the first few weeks of neonatal life, is a key determinant of early FM accretion. Nevertheless, the linear regression model was a relatively poor predictor of FM, and such factors did not completely explain the FM percentage. In term infants, the FM percentage increases physiologically with postnatal age (16). We speculate that, in more-preterm infants, the steep, physiologic rise in FM accretion may begin soon after birth rather than at a term equivalent age. Moreover, we do not know the impact of the wide range of FM observed in preterm infants at the time of discharge on long term metabolic and neurologic outcomes. The relation between the FM percentage at the time of discharge and long-term neurodevelopmental outcome is complex. Multiple and conflicting factors influence both variables. Although intrauterine growth restriction is associated with low FM and higher risk of impaired neurodevelopment in childhood (17), preterm birth increases the body FM percentage and decreases the developmental quotient at 5 y of age (18), whereas breast-feeding tends to decrease FM accretion and improve the developmental quotient at 2 y of age (19, 20). Therefore, the FM percentage does not appear to be the best benchmark to assess the quality of growth in preterm infants.

In severely ill adults, absolute FFM has a better prognostic value than does FM (21). In our study, absolute FFM was tightly correlated with classic clinical variables ( $R^2 = 0.82$ ), which, in turn, were correlated with growth and are known to be associated with the long-term outcome (22). Therefore, we speculate that FFM may be a better prognostic marker for metabolic and neurologic outcomes of preterm infants than is FM. Antenatal and postnatal weeks affected absolute FFM to the same extent.

**TABLE 4**

Multivariate analysis for risk of FFM deficit at term equivalent age according to reference of Hawkes (11) by logistic regression<sup>1</sup>

	Adjusted OR (95% CI)	P
Model 1		
Gestational age (wk)	0.64 (0.46, 0.90)	0.011
Birth weight z score	0.14 (0.07, 0.29)	0.001
M	4.1 (1.6, 10)	0.003
Antenatal corticosteroid treatment	3.5 (0.83, 15)	0.087
Protein intake at day 5 ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )	0.48 (0.16, 1.4)	0.187
Protein:energy ratio at day 5 (g/100 kcal)	1.8 (0.40, 8.0)	0.447
Length of parenteral nutrition (wk)	1.1 (0.71, 1.7)	0.668
Model 2		
Gestational age (wk)	0.68 (0.48, 0.97)	0.034
Birth weight z score	0.14 (0.06, 0.29)	0.001
M	4.4 (1.7, 12)	0.003
Antenatal corticosteroid treatment	2.5 (0.60, 11)	0.207
Protein intake at day 10 ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )	6.7 (1.3, 33)	0.020
Protein:energy ratio at day 10 (g/100 kcal)	0.04 (0.01, 0.42)	0.008
Length of parenteral nutrition (wk)	1.2 (0.73, 2.1)	0.410
Model 3		
Gestational age (wk)	0.61 (0.42, 0.89)	0.011
Birth weight z score	0.15 (0.07, 0.33)	0.001
M	6.9 (2.2, 22)	0.001
Antenatal corticosteroid treatment	3.4 (0.75, 15)	0.113
Protein intake at day 21 ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )	1.4 (0.39, 5.4)	0.582
Protein:energy ratio at day 21 (g/100 kcal)	0.11 (0.01, 0.95)	0.045
Length of parenteral nutrition (wk)	1.07 (0.69, 1.7)	0.774

<sup>1</sup> Three models were performed because protein intakes at days 5, 10, and 21 were linked together and could not be included in the same model. FFM, fat-free mass.

Therefore, we felt it was legitimate to compare absolute FFM of term and preterm infants at the term equivalent age by using reference values of Hawkes (11). Gestational age was associated with absolute FFM at discharge. In parallel, in the first few days of life, the FFM of preterm infants increases when gestational age increases (23). A low gestational age was positively associated with risk of an FFM deficit according to the reference of Hawkes (11), as was consistent with reports by Roggero et al (14). This lesser accretion of FFM illustrates the magnitude of postnatal growth restriction in premature infants. It suggests that postnatal nutritional intake is either insufficient or inadequate to promote adequate growth in such infants. In this study, a higher protein:energy ratio at days 10 and 21 was associated with lower risk of having an FFM deficit at discharge. This result was concordant with several earlier studies that suggested that a higher protein:energy ratio may improve FFM accretion and decrease FM deposition (24).

Sex also influences body composition, and boys are usually heavier with lower FM than that of girls. Nevertheless, this study showed that boys have higher risk of an absolute FFM deficit at discharge as judged by comparison with reference values of Hawkes (11). Consistent with our previous study (25), preterm infants had a lesser accretion in FFM, particularly in preterm boys.

Antenatal corticosteroid treatment had a dramatic impact on risk of being in the upper FM tertile and risk of lower FFM. We are not aware of any published data on the effect of glucocorticoids on adipose tissue development in preterm infants. However, corticosteroids have long been known to impair protein gain and produce growth failure. For instance, fetuses exposed to multiple courses of antenatal corticosteroid treatment are smaller at birth (26), and postnatal glucocorticoid treatment increases the protein breakdown in preterm infants (27). Thus, the greater FM deposition associated with antenatal corticosteroid treatment may be secondary to impaired FFM accretion in neonatal period. Long-term metabolic risks of antenatal corticosteroid treatment remain unclear. Although Dalziel et al (28) documented insulin resistance in young adults who had received antenatal corticosteroid treatment, Finken et al (29) did not report any adverse metabolic effect, and the long-term effect of antenatal glucocorticoids on abdominal fat in adulthood may depend on glucocorticoid receptor gene polymorphism (30).

What is the optimal body composition in preterm infants at a term equivalent age? The ultimate aim of neonatologists has long been to enhance early growth in an effort to mimic the growth pattern of a normal fetus at the same gestational age in terms of weight gain. However, during postnatal life, a sharp rise in the FM percentage is physiologic in term infants (16), and probably is in preterm infants as well. In contrast, a deficit in absolute FFM should be prevented at all costs. We speculate that extrauterine growth failure during a hospital stay should be redefined as an acquired deficit in FFM. Whether an FFM deficit correlates with impaired neurologic and metabolic outcomes must be validated by prospective observational studies with long-term follow-ups and the assessment of neurodevelopment and metabolic health.

The main limitation of the current study stemmed from its observational nature. In the current study, nutritional intakes are only fair estimates because 1) it is difficult to measure actual milk intake because of gastric residuals, forgotten feedings, and

the lack of suitable methods for the evaluation of the exact amount of milk suckled from the breast, and 2) the human milk macronutrient content was not measured in individual milk samples. Taking into account the macronutrient composition of each individual, human milk may provide additional information. Moreover, nutritional intakes were assessed on the basis of intakes recorded only at days 5, 10, and 21 rather than on every single day, and we put enteral and parenteral intakes together. Controlled trials with widely different intakes would be needed to determine, for instance, the effect of enhancing protein intakes on body FM and FFM at the time of discharge. The second limitation of this study was the choice of the reference population because of the lack of body-composition data obtained in a large cohort of term infants in our region. Nevertheless, the reference population of Irish newborn infants should have been an acceptable surrogate because it was comparable with our small regional population of term infants published in 2011 (25). Moreover, the reference population was mostly of European white descent and with a socioeconomic status comparable to that in Western France.

In conclusion, in this observational study, absolute FFM in preterm infants at discharge correlates better with classic clinical variables reflecting perinatal growth and the severity of illness than does the FM percentage. We speculate that FFM may be more suitable than body weight or the FM percentage to assess the quality of growth in preterm infants. Antenatal growth and gestational and postnatal ages were the main determinants of FFM. Antenatal corticosteroid treatment and male sex were associated with higher risk of a FFM deficit at discharge, whereas a high protein:energy ratio at days 10 and 21 decreased risk of an FFM deficit at the time of discharge. Interventional studies would be needed to confirm such an effect. The model developed for predicting absolute FFM in the current study needs to be confirmed in a larger population of preterm infants. Whether FFM accretion during a hospital stay correlates with subsequent neurodevelopmental and metabolic outcomes at 2 and 5 y of age warrants additional long-term follow-up studies.

We gratefully acknowledge the infants and their parents for their contribution to this study. We acknowledge Clair-Yves Boquien for the communication of data about the human milk composition in our milk bank.

The authors' responsibilities were as follows—AF-C, DD, and J-CR: conceptualized and designed the study; LS, AF-C, CF, and J-CR: conducted the research; LS, J-CR, TS, and CF: analyzed data; LS, DD, and J-CR: wrote the manuscript; J-CR: had the primary responsibility for the final content of the manuscript; and all authors: read and approved the final manuscript. None of the authors had a conflict of interest.

## REFERENCES

- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–61.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:588S–95S.
- Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;130:e640–9.
- Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, Ziegler EE, Strom BL. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005;111:1897–903.



5. Leunissen RW, Oosterbeek P, Hol LK, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:445–51.
6. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53:486–92.
7. Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Rozé JC, Darmaun D. Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res* 2012;72:26–31.
8. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 2007;85:90–5.
9. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e64–70.
10. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–24.
11. Hawkes CP. Gender- and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics* 2011;128:e645–51.
12. Desrobert C. Solution parentérale standardisée chez le grand prématuré. MD thesis. Nantes University, Nantes, France, 2001.
13. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, Morlacchi L, Piemontese P, Agosti M, Mosca F. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS ONE* 2011;6:e14489.
14. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, Mosca F. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* 2009;85:349–52.
15. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:333–8.
16. Fields DA, Gilchrist JM, Catalano PM, Gianni ML, Roggero PM, Mosca F. Longitudinal body composition data in exclusively breast-fed infants: a multicenter study. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1887–91.
17. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, Vieux R, Monique K, Ancel PY. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011;127:e883–91.
18. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Amaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813–20.
19. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, Poole WK. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007;120:e953–9.
20. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, Claris O, Lapillonne A, Mitanchez D, Branger B, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.
21. Martín-González C, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Fernandez-Rodriguez C, Garcia-Valdecasas-Campelo E, Gonzalez-Diaz A, Alvisa-Negrin J, Martínez Riera A. Prognostic value of changes in lean and fat mass in alcoholics. *Clin Nutr* 2011;30:822–30.
22. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006;117:357–66.
23. Ramel SE, Gray HL, Davern BA, Demerath EW. Body composition at birth in preterm infants between 30 and 36 weeks gestation. *Pediatr Obes* (Epub ahead of print 27 January 2014).
24. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:1563–8.
25. Simon L, Borrego P, Darmaun D, Legrand A, Roze JC, Chauty-Fronidas A. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *Br J Nutr* 2013;109:1105–8.
26. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012;119:917–23.
27. Van Goudoever JB, Wattimena JD, Carnielli VP, Sulkers EJ, Degenhart HJ, Sauer PJ. Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994;124:112–8.
28. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856–62.
29. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Fröhlich M, Walther FJ, Romijn JA, van der Heijden BJ, Wit JM. Antenatal glucocorticoid treatment is not associated with long-term metabolic risks in individuals born before 32 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F442–7.
30. Finken MJ, Meulenbelt I, Dekker FW, Fröhlich M, Walther FJ, Romijn JA, Slagboom PE, Wit JM; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Abdominal fat accumulation in adults born preterm exposed antenatally to maternal glucocorticoid treatment is dependent on glucocorticoid receptor gene variation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1650–5.



L'équipe lyonnaise du Professeur Jean-Charles Picaud a validé notre formule d'estimation de la masse maigre en sortie d'hospitalisation sur une population de 240 nouveau-nés prématurés hospitalisés au CHU de Lyon (61). La validation de cette formule permet d'estimer la composition corporelle des nouveau-nés prématurés à l'âge du terme sur de larges cohortes, sans avoir besoin d'un appareillage complexe de mesure de composition corporelle.

### **II.3. Quelle association existe-t-il entre les variations de composition corporelle en sortie d'hospitalisation des nouveau-nés prématurés et le développement neurologique à 2 ans ?**

Les travaux classiques d'Ehrenkranz ont montré qu'il existe une association entre croissance pondérale pendant l'hospitalisation néonatale et développement psychomoteur. Toutefois, cette étude n'avait pas exploré l'effet de la 'qualité' de la croissance -définie par la proportion relative de gain de masse maigre et de masse grasse- sur le développement psychomoteur. Il est légitime de rechercher si la composition corporelle en fin d'hospitalisation est associée au devenir neurologique dans l'enfance.

#### ***II.3.a. (Article 3) Journal of Pediatrics. 2018***

Notre équipe nantaise s'est intéressée à ce sujet et a inclus une plus vaste cohorte d'enfants nés avant 33 SA. Une mesure de la composition corporelle était réalisée la semaine précédant la sortie, par PDA. Le Z-score de masse maigre était calculé en fonction de l'âge corrigé et du sexe. Les enfants étaient inclus dans un réseau de suivi pédiatrique régional, le Réseau Grandir Ensemble ou *Loire Infant Follow Up Team* (LIFT). Ce réseau de suivi regroupe trois maternités de niveau 3 (incluant une réanimation néonatale) et 10 maternités de niveau 2 (incluant des soins intensifs néonataux) dans la région des Pays de Loire. Les enfants étaient

évalués à 2 ans à l'aide d'un questionnaire parental l'*Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) (Annexe 3). Ce questionnaire est rempli par les parents. Il comporte cinq domaines d'évaluation : la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes et les interactions sociales. Pour chaque domaine, les parents doivent répondre par « non » (0 point), « parfois » (5 points) ou « oui » (10 points). Le score maximal est de 300. Un score < 185 est corrélé avec un score de Brunet Lézine < 85 (62). Les enfants ont été classés en 3 groupes selon leur ASQ à 2 ans : ASQ sous-optimal ≤185, ASQ intermédiaire entre 186 et 220 et ASQ optimal > 220.

Nous avons évalué 157 enfants sur les 172 inclus. Les enfants ayant un ASQ sous-optimal à 2 ans ont un âge gestationnel significativement plus faible (en moyenne  $28.3 \pm 2.4$  SA vs  $29.7 \pm 2.1$  SA pour le groupe d'enfants ayant un ASQ entre 186 et 220 et  $30.2 \pm 2.1$  SA pour les enfants ayant un ASQ >220) et une diminution du Z-score de masse maigre en sortie d'hospitalisation (Z-score en moyenne à  $-3.08 \pm 1.77$  vs  $-2.51 \pm 0.86$  pour le groupe d'enfants ayant un ASQ entre 186 et 220 et  $-2.11 \pm 1.06$  pour les enfants ayant un ASQ > 220) (Table 1).

**Table 1 :** Description des enfants en fonction de leur questionnaire ASQ à 2 ans d'âge corrigé

Table. Characteristics of included children according to their ASQ score at 2 years of age				
	ASQ <186 (n = 19)	ASQ: 186-220 (n = 25)	ASQ >220 (n = 113)	P value
<b>Global ASQ scores</b>	<b>154 ± 33.6</b>	<b>207 ± 10.2</b>	<b>254 ± 18.9</b>	<b>.001</b>
<b>At birth</b>				
Sex, male n (%)	9 (47.3)	10 (40)	61 (54.0)	.425
Gestational age (wk)	$28.3 \pm 2.4$	$29.7 \pm 2.1$	$30.2 \pm 2.1$	.003
Birth weight z score	$-0.70 \pm 1.11$	$-0.25 \pm 1.22$	$-0.21 \pm 0.95$	.165
<b>At discharge</b>				
Postmenstrual age at discharge (wk)	$39.2 \pm 3$	$38 \pm 2.4$	$37.6 \pm 1.8$	.007
Weight at discharge (g)	$2370 \pm 298$	$2386 \pm 287$	$2408 \pm 361$	.881
Fat mass at discharge (g)	$398 \pm 148$	$384 \pm 132$	$343 \pm 133$	.148
FFM at discharge (g)	$1971 \pm 238$	$2002 \pm 217$	$2064 \pm 287$	.278
Fat mass percentage at discharge (%)	$16.58 \pm 4.90$	$15.83 \pm 4.46$	$14.06 \pm 4.08$	.02
Z score of FFM at discharge (z score)	$-3.08 \pm 1.77$	$-2.51 \pm 0.86$	$-2.11 \pm 1.06$	.002

Data are presented as n (%) or mean ±SD.

Deux facteurs de risque ont été identifiés comme étant associés à un ASQ sous-optimal à 2 ans : un âge gestationnel plus faible et une diminution du Z-score de masse maigre en sortie d'hospitalisation. Ces résultats confirment que l'accrétion de masse maigre pendant l'hospitalisation néonatale des enfants prématurés est associée au développement psychomoteur entre 0 et 2 ans.



## Deficit of Fat Free Mass in Very Preterm Infants at Discharge is Associated with Neurological Impairment at Age 2 Years

Anne Frondas-Chauty, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Laure Simon, MD<sup>1,2</sup>, Cyril Flamant, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Matthieu Hanf, PhD<sup>3,4</sup>,  
Dominique Darmaun, MD, PhD<sup>2,5</sup>, and Jean-Christophe Rozé, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

Preterm infants have a deficit of fat-free mass accretion during hospitalization. This study suggests that z score of fat-free mass at discharge is associated with neurologic outcome ( $P = .003$ ) at 2 years of age, independent of sex, gestational age, and birth weight z score. Interventions to promote quality of growth should be considered. (*J Pediatr* 2018;196:301-4).

Ehrenkranz et al described an association between growth velocity between birth and hospital discharge and neurologic outcome at 2 years in very preterm infants.<sup>1</sup> As a consequence, early growth is monitored more closely in the neonatal intensive care unit, and prevention of extra-uterine growth restriction is now among the top priorities in neonatal care.<sup>2</sup>

Body weight gain can result from gains in fat mass fat-free mass (FFM), or a combination of both. In addition, whole body weight gain does not necessarily reflect organ growth, particularly brain growth, which presumably determines neurodevelopmental outcome. We hypothesized that lean body mass accretion would reflect organ growth (including brain growth) more adequately than weight gain alone.<sup>3</sup> In earlier studies, we found that preterm infants, particularly male infants, experience insufficient FFM accretion during hospitalization.<sup>4</sup> This finding leads to consideration of whether lack of lean body mass, rather than poor weight gain, influences long-term outcome. Monitoring not only weight gain but the quality of growth during hospitalization along with assessment of body composition has, thus, become more common among neonatologists.<sup>5</sup> Our study aimed to determine whether the neurologic outcome of preterm infants at 2 years of age was associated with the deficit in FFM accretion during their initial hospital stay.

### Methods

Eligible subjects were preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit of Nantes Hospital between September 2008 and November 2013, participating in the prospective observational study, EPIPOD (NCT01450436).<sup>4,5</sup> Inclusion criteria were as follows: gestational age less than 33 weeks and enrollment discharge into our regional follow-up cohort, the Loire Infant Follow-up Team cohort at discharge.<sup>6</sup> Exclusion criteria were the presence of severe malformation, the use of supplemental oxygen or intravenous infusion at discharge, which did not allow placing the infant into the air-displacement

plethysmography device, a transfer to another hospital before discharge, or the parents' refusal to participate.

This study is a part of the EPIPOD Study, approved by the Nantes Ethics Committee.<sup>4,5</sup> Written parental consent was obtained for each patient enrollment into the Loire Infant Follow-up Team cohort.<sup>6</sup>

### Body Composition Assessment

In this prospective, observational study, each subject's characteristics (ie, birth weight, gestational age, and sex) were recorded at birth. The week before discharge, body composition was assessed on each child by using air-displacement plethysmography (PEA POD Infant Body Composition System; COSMED, Rome, Italy).

Air-displacement plethysmography is a densitometric technique in which body density ( $d$ ) is determined from the ratio of body mass ( $m$ ) to body volume ( $v$ ) as  $d = m/v$ . Body mass is measured by weighing the infant on a high-precision electronic scale; body volume is measured by placing the infant in the enclosed chamber of the PEA-POD device, and by applying gas laws that relate pressure changes to air volume. The proportion of body fat is then deduced from body density.<sup>7</sup> In earlier work on the same cohort of preterm infants,<sup>5</sup> we demonstrated that absolute FFM at discharge was better associated than the fat mass percentage with classic clinical variables reflecting perinatal growth and the severity of illness. We, therefore, focused on FFM in the current study. We assumed a normal distribution of FFM in the data published by Hawkes et al for each range of gestational age according to sex, and calculated z score of FFM from the mean FFM and SD in their article as follows: z score of FFM =  $(\text{FFM} - \text{mean of FFM})/\text{SD}$ .<sup>8</sup>

### Neurodevelopmental Assessment

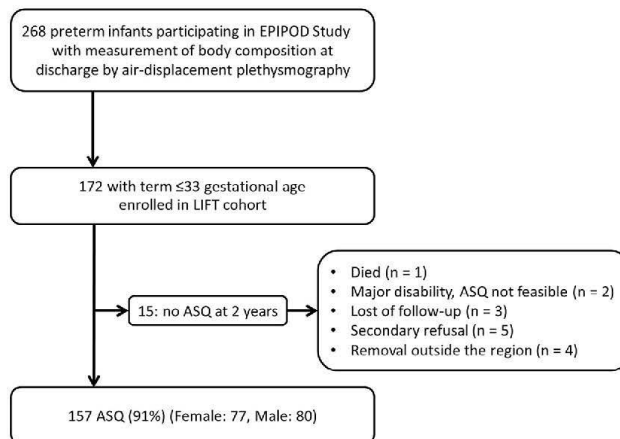
Neurodevelopment was assessed at age 24 months corrected, using the Ages and Stages Questionnaire (ASQ). ASQ is a

ASQ Ages and Stages Questionnaire  
FFM Fat-free mass

From the <sup>1</sup>Department of Neonatal Medicine, University Hospital of Nantes; <sup>2</sup>INRA UMR 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, IMAD, CRNH Ouest; <sup>3</sup>INSERM CIC 1413, Clinical Investigation Center, Nantes University Hospital, Nantes; <sup>4</sup>INSERM UMR 1181 Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Versailles Saint Quentin University, Villejuif; and <sup>5</sup>Nantes University, IMAD, Nantes, France

Supported in part by grants from Nantes University Hospital. The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.017>



**Figure.** Flow chart of subjects. *LIFT*, Loire Infant Follow-up Team.

parent-completed questionnaire that assesses development in 5 areas (communication, overall and fine motor skills, problem solving, and personal-social skills). Parents were asked to complete the ASQ while in the waiting room before the child's physical examination. The maximal overall ASQ score is 300.

### Statistical Analyses

First, to assess the relation between body composition at discharge and neurodevelopment at 2 years of age, we calculated correlations between z score of FFM, percentage of fat mass at discharge, and ASQ score as a continuous variable without and with adjustment for gestational age, sex, birth weight z score, and postconceptional age at discharge.

Second, to assess the risk of suboptimal neurodevelopment at 2 years of age, we ranked children into 3 classes depending on their global ASQ score (suboptimal ASQ score <186; intermediate ASQ score between 186 and 220, and optimal ASQ score >220). In earlier studies, we showed that an ASQ score <186 had a specificity of 0.92 and a positive likelihood ratio of 8 to predict a developmental quotient below 85.<sup>9</sup> An ASQ score >220 had a specificity of 0.96 and a positive likelihood ratio of 16 to predict a developmental quotient above 85.<sup>10</sup> We compared main perinatal characteristics in relation to body composition at discharge (sex, gestational age, birth weight z score, postmenstrual age)<sup>5</sup> between the 3 classes of ASQ score using  $\chi^2$  test for categorical values or ANOVA for continuous ones. We also compared weight at discharge, fat mass, FFM, percentage of fat mass, and z score of FFM.

Third, a stepwise logistic regression approach was performed involving forward inclusion and backward elimination of risk factors to determine whether sex, gestational age, birth weight z score, percentage of fat mass, and z score of FFM could be significant predictors of suboptimal ASQ. Inclusion (or exclusion) of a variable was deemed to be statistically significant at  $P < .05$  ( $P > .10$ ).<sup>11</sup> With the final model, we

estimated the aOR of significant predictors for 24-month suboptimal ASQ score. All statistical analyses were performed with SPSS software v 24 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

### Results

Body composition measurement was performed on 172 preterm newborns (Figure). Mean gestational age was 29.9 weeks ( $\pm 2.2$ ), birth-weight z score:  $-0.28$  ( $\pm 1.02$ ) and z score of FFM at discharge  $-2.29$  ( $\pm 1.18$ ). Among those 172 infants, 157 were assessed at 2 years of age using the ASQ.

ASQ score correlated significantly with the z score of FFM ( $R^2 = 0.10$ ,  $n = 157$ ) before ( $P = .001$ ) and after adjustment for gestational age, sex, birth weight z score, and postmenstrual age at discharge ( $P = .003$ ). ASQ score also correlated significantly with the percentage of fat mass ( $R^2 = 0.04$ ,  $n = 157$ ) before ( $P = .015$ ) but not after adjustment ( $P = .46$ ).

Suboptimal ASQ score was associated with lower gestational age ( $P = .003$ ), higher postmenstrual age at discharge ( $P = .007$ ), higher fat mass percentage ( $P = .02$ ), and lower z score of FFM ( $P = .002$ ) (Table). Forward and backward stepwise logistic regression selected 2 risk factors for suboptimal ASQ score: gestational age and z score of FFM. Risk of suboptimal ASQ score decreased when gestational age increased (aOR 0.7, 95% CI 0.5-0.9,  $P = .006$ ) and when z score of FFM increased (aOR 0.6, 95% CI 0.4-0.9,  $P = .014$ ).

### Discussion

In contrast to prior approaches, our study identified an association between z score of FFM at discharge and ASQ score at 2 years of age. Earlier studies addressing the neurologic outcome of preterm born infants at 2 years of age focused on a relationship between change in weight and weight z score



**Table.** Characteristics of included children according to their ASQ score at 2 years of age

Global ASQ scores	ASQ <186 (n = 19)	ASQ: 186-220 (n = 25)	ASQ >220 (n = 113)	P value
<b>At birth</b>				
Sex, male n (%)	9 (47.3)	10 (40)	61 (54.0)	.425
Gestational age (wk)	28.3 ± 2.4	29.7 ± 2.1	30.2 ± 2.1	.003
Birth weight z score	-0.70 ± 1.11	-0.25 ± 1.22	-0.21 ± 0.95	.165
<b>At discharge</b>				
Postmenstrual age at discharge (wk)	39.2 ± 3	38 ± 2.4	37.6 ± 1.8	.007
Weight at discharge (g)	2370 ± 298	2386 ± 287	2408 ± 361	.881
Fat mass at discharge (g)	398 ± 148	384 ± 132	343 ± 133	.148
FFM at discharge (g)	1971 ± 238	2002 ± 217	2064 ± 287	.278
Fat mass percentage at discharge (%)	16.58 ± 4.90	15.83 ± 4.46	14.06 ± 4.08	.02
Z score of FFM at discharge (z score)	-3.08 ± 1.77	-2.51 ± 0.86	-2.11 ± 1.06	.002

Data are presented as n (%) or mean ± SD.

during hospital stay and nonoptimal outcome.<sup>19</sup> A few studies have explored the relationship between neurodevelopment and quality of growth using change in head circumference<sup>12</sup> or in body mass index.<sup>13</sup> Our findings confirm data from Ramel et al, who showed a relationship between gain of FFM during hospital stay and neurodevelopment at 1 year of age.<sup>14</sup>

To explain such association, it is essential to understand better the determinants of body composition. Protein and caloric intake during the first week are positively associated with gain of FFM during hospitalization, and also with attenuation of FFM deficit measured at discharge, independent of sex, gestational age, and birth weight z score.<sup>5,14</sup> Thus, relative undernutrition in early, postnatal life could possibly hinder tissue protein accretion and neuronal development.<sup>3</sup> Recent nutritional guidelines propose to optimize early nutrition in order to reduce the incidence of postnatal growth restriction.<sup>2</sup> Increasing early protein intake may result in decreased incidence of neurologic impairment.<sup>15</sup> However, reaching a consensus regarding early nutritional regimens to improve FFM and neurologic outcome would likely require performing a randomized controlled trial.<sup>16</sup>

The main limitation of the current study stems from its observational nature. Another limitation, because of our sample size, is the fact that the influence of illness (duration of ventilatory assistance, duration of parenteral nutrition support, nosocomial infection) was not considered even though both acute and chronic inflammation have been associated with impaired neurodevelopment.<sup>3</sup> Another limitation is that the postmenstrual age at which body composition was measured differed between classes of ASQ, although the reference for body composition depends on postmenstrual age. Adjustment for postmenstrual age at discharge may in part offset the latter 2 limitations because the more ill the preterm infant, the higher the postmenstrual age at discharge. Moreover, the use of z score of FFM compensated for differences in postmenstrual age. In addition, the high rate of follow-up at 2 years of age (91%) makes the findings of the current study notable.

We conclude that the neurologic outcome of very low birth weight preterm at 2 years of age is associated with the z score of FFM at discharge from the neonatal intensive care unit. Non-invasive measurement of body composition at discharge could

be useful to develop nutritional strategies aimed at limiting the risk of neurological impairment. Future interventional trials are warranted to establish such approach. ■

Submitted for publication Jun 21, 2017; last revision received Oct 11, 2017; accepted Dec 6, 2017

Reprint requests: Anne Frondas-Chauty, MD, PhD, Neonatal Intensive Care Unit, Nantes University Hospital, 38 bd Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 1, France. E-mail: anne.frondas@chu-nantes.fr

## References

- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61.
- Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:536-42.
- Pfister KM, Ramel SE. Linear growth and neurodevelopmental outcomes. *Clin Perinatol* 2014;41:309-21.
- Simon L, Borrego P, Darmaun D, Legrand A, Roze JC, Chauty-Frondas A. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *Br J Nutr* 2013;109:1105-8.
- Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, Flamant C, Darmaun D, Roze JC. Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr* 2014;100:98-104.
- Hanf M, Nusinovic S, Rouger V, Olivier M, Berlie I, Flamant C, et al. Cohort profile: longitudinal study in preterm infants in the Pays de la Loire region of France (LIPT cohort). *Int J Epidemiol* 2017;46:1396-7.
- Fronidas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Roze JC, Darmaun D. Air displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res* 2012;72:26-31.
- Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics* 2011;128:e645-51.
- Fronidas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel PY, et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F366-72.
- Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS ONE* 2011;6:e20004.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2013.

12. Vinall J, Grunau RE, Brant R, Chau V, Poskitt KJ, Symnes AR, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med* 2013;5:168ra8.
13. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e899-906.
14. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2016;173:108-15.
15. Stephens BE, Vohr BR. Protein intake and neurodevelopmental outcomes. *Clin Perinatol* 2014;41:323-9.
16. Uthaya S, Liu X, Babalis D, Dore CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1443-52.

## **II.4. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et le développement neurologique à 2 ans ?**

### ***II.4.a. (Article 4) Neonatology. 2018***

La mesure de la composition corporelle étant complexe et nécessitant un appareillage coûteux (comme la PDA), il serait souhaitable d'utiliser des marqueurs cliniques plus simples d'accrétion de masse maigre. Nous avons émis l'hypothèse que la croissance initiale en taille durant l'hospitalisation pourrait être un critère pertinent et simple. Nous avons donc mené une première étude avec pour objectif principal de déterminer l'influence de la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale de nouveau-nés prématurés nés avant 35 SA sur le développement psychomoteur à 2 ans. La croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale étant très liée à l'âge gestationnel, nous introduisons le concept de croissance en taille attendue pendant l'hospitalisation néonatale (*Expected Length Growth ELG*). Nous faisons l'hypothèse que la différence entre croissance en taille observée et croissance en taille attendue pendant l'hospitalisation néonatale est indépendante de l'âge gestationnel et serait donc un bon marqueur de la qualité de la croissance. Ce paramètre calculé pourrait venir enrichir les outils dont nous disposons pour explorer la relation entre croissance pondérale et développement neurologique.

Les nouveau-nés prématurés nés avant 35 SA, hospitalisés au CHU de Nantes entre janvier 2003 et décembre 2012 et suivis dans le Réseau de suivi Grandir Ensemble ont été inclus. Un devenir neurologique non optimal à 2 ans était défini comme un test de Brunet Lézine < 85 ou un questionnaire parental ASQ < 185. Le poids et la taille ont initialement été exprimés en Z-



scores selon les courbes de croissance d'Olsen. Dans la mesure où les courbes d'Olsen étaient des courbes de croissance fœtale, nous avons également demandé au Dr Tannis Fenton ses données : elle nous a envoyé les paramètres LMS de ses courbes de croissance. La méthode des LMS est une méthode statistique permettant, à partir des 3 paramètres spécifiques à l'âge, l'asymétrie (L), la moyenne (M) et le coefficient de variation (S) de calculer un écart à la moyenne. La formule suivante est utilisée :

$Z\text{-score} = [(X/M)^L - 1]/LS$ , où X est la valeur mesurée du poids, de la taille ou du périmètre crânien (63). Cette formule nous a permis de calculer les Z-scores de poids, taille et périmètre crânien selon ses courbes publiées en 2013 (64) (*Annexes 4 et 5*).

Dans un premier temps, la relation entre la croissance en taille observée et l'âge gestationnel, le Z-score de poids de naissance, le Z-score de taille de naissance et la croissance pondérale hospitalière a été analysée. Ensuite, la croissance en taille attendue a été calculée, exprimée en Z-score par régression linéaire, en incluant les paramètres classiques (y compris le sexe), puis la différence entre croissance en taille observée et croissance en taille attendue.


Dans cette étude, 2036 enfants prématurés ont été inclus. Nous avons observé que la croissance en taille attendue est indépendante de l'âge gestationnel, contrairement à la croissance en taille observée. La croissance en taille attendue est bien prédite par le modèle avec un  $R^2$  à 0.73 ( $p = 0,001$ ).

$$\begin{aligned} \text{Croissance en taille attendue (Z-score)} = & -5.5 + 0.16 \times \text{âge gestationnel} \\ & -0.80 \times \text{Z-score de taille de naissance} \\ & +0.80 \times \text{Z-score de poids de naissance} \\ & +0.67 \times \text{croissance pondérale néonatale} \\ & -0.12 \times \text{sexe} \end{aligned}$$

Sexe = 1 pour les garçons et sexe = 0 pour les filles

**Table 2 :** *Calculateur publié pour permettre de calculer les paramètres présentés, la croissance en taille observée et attendue, et la différence entre ces deux croissances*

Values to be entered					
Gestational age (weeks)	Birth length Z-score according to Fenton curves	birth weight Z-score according to Fenton curves	discharge length Z-score according to Fenton curves	discharge weight Z-score according to Fenton curves	sex 1 for boys and 0 for girls
30	0,5	0,3	-0,5	-0,6	0,0

Results of calculation					
	NEONATAL WEIGHT GROWTH (Zscore)	EXPECTED LENGTH GROWTH (Zscore)	OBSERVED LENGTH GROWTH (Zscore)	$\Delta_{OLG-ELG}$	
	-0,90	-1,46	-1,00	 0,463	

Ce calculateur est téléchargeable dans les données supplémentaires de l'article avec le lien suivant :

[https://figshare.com/articles/Supplementary\\_Material\\_for\\_In\\_Preterm\\_Infants\\_Length\\_Growth\\_below\\_Expected\\_Growth\\_during\\_Hospital\\_Stay\\_Predicts\\_Poor\\_Neurodevelopment\\_at\\_2\\_Years/6390599](https://figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_In_Preterm_Infants_Length_Growth_below_Expected_Growth_during_Hospital_Stay_Predicts_Poor_Neurodevelopment_at_2_Years/6390599)

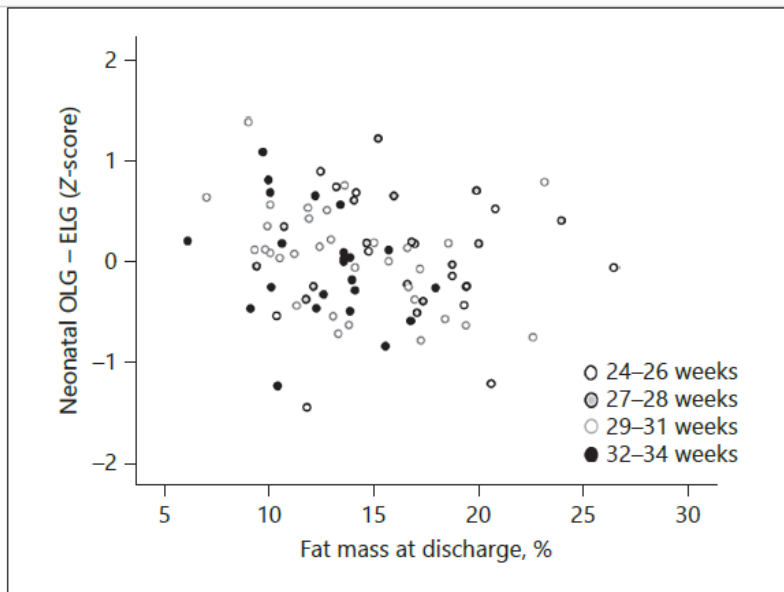
Le développement psychomoteur à 2 ans est significativement différent entre les 3 groupes d'enfants classés selon la différence entre croissance en taille observée et attendue. Les enfants du premier tercile (forte différence entre croissance attendue et croissance observée) avaient 21.1% de risque de développement non optimal à 2 ans, *versus* 14% dans le dernier tercile. Une différence entre croissance en taille observée et attendue  $<-0.5$  Z-score est corrélée de façon statistiquement significative avec un risque augmenté de développement neurologique sub-optimal à l'âge de 2 ans, même après ajustement sur les paramètres périnataux. Après ajustement sur la croissance pondérale néonatale, il existe une tendance à l'augmentation de risque de développement sub optimal (**Table 2**).

**Table 2 :** *Facteurs de risque de développement neurologique non optimal dans les modèles avant et après ajustement*

**Table 2.** Risk factors for a nonoptimal neurological outcome in the models with and without adjustments

Risk factors and adjustments	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i><math>\Delta_{OLG-ELG}</math> less than -0.50 Z-score as risk factor for 2-year nonoptimal outcome</i>		
No adjustment	1.63 (1.10–2.40)	0.014
For gestational age, birth weight Z-score, sex, and multiple pregnancy	1.56 (1.05–2.33)	0.028
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, and oxygen therapy	1.50 (1.01–2.24)	0.049
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, oxygen therapy, and neonatal weight growth	1.45 (0.97–2.18)	0.071
<i><math>\Delta_{OLG-ELG}</math> between -0.49 and 0.49 Z-score as risk factor for 2-year nonoptimal outcome</i>		
No adjustment	1.16 (0.83–1.60)	0.390
For gestational age, birth weight Z-score, sex, and multiple pregnancy	1.21 (0.86–1.70)	0.269
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, and oxygen therapy	1.18 (0.84–1.65)	0.348
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, oxygen therapy, and neonatal weight growth	1.16 (0.83–1.63)	0.384
$\Delta_{OLG-ELG}$ is the difference between observed and expected length growth.		

Enfin, nous avons exploré par régression linéaire la relation entre la différence entre croissance en taille observée et attendue d'une part, et le pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation d'autre part. La différence entre croissance en taille observée et attendue est corrélée négativement au pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation (**Figure 4**). En d'autres termes, plus le prématuré a eu une croissance en taille insuffisante par rapport à son potentiel de croissance, plus sa masse grasse est élevée en sortie d'hospitalisation.



**Fig. 3.** Relationship between fat mass percentage of body mass and difference between the neonatal OLG and ELG.  $R^2 = 0.29$ ,  $p = 0.06$ , adjusted for gestational age.

**Figure 4 :** *Relation entre le pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation et la différence entre croissance en taille observée et attendue.*

Deux limites à notre étude : 1) la taille des parents n'était pas disponible, or c'est un facteur déterminant bien établi de la taille dans l'enfance et de la taille finale à l'âge adulte ; 2) la mesure de la taille est sujette à des imprécisions. Cependant ces imprécisions sont atténuées par la taille importante de la population de l'étude. Dans notre service, la mesure de taille est réalisée avec un mètre ruban pour les enfants de moins de 1000g. En pratique, il serait plus pertinent d'utiliser des toises pour prématurés adaptées aux incubateurs fermés.

## In Preterm Infants, Length Growth below Expected Growth during Hospital Stay Predicts Poor Neurodevelopment at 2 Years

Laure Simon<sup>a,b</sup> Camille Théveniaut<sup>a</sup> Cyril Flamant<sup>a,b</sup>  
Anne Frondas-Chauty<sup>a,b</sup> Dominique Darmaun<sup>c</sup> Jean-Christophe Rozé<sup>a-c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neonatal Medicine, Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>b</sup>Epidemiologie Clinique, Centre d'Investigation Clinique (CIC004), Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>c</sup>INRA, UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Nantes University Hospital, Nantes, France

### Keywords

Observed length growth · Expected length growth · Neurological outcome · Preterm infants

### Abstract

**Background:** In preterm infants, neonatal weight growth is associated with neurodevelopmental outcome but is a poor indicator of growth quality. **Objective:** The aim of this work was to measure the relationship between neonatal length growth and the 2-year neurological outcome in preterm infants. **Methods:** A total of 2,403 infants enrolled in the LIFT cohort with gestational age less than 34 weeks were studied. Neonatal observed length growth (OLG) was calculated as the change in length Z-score between birth and discharge. Expected length growth (ELG) was estimated based on gestational age, birth weight Z-score, birth length Z-score, gender, and observed neonatal weight growth. The difference between OLG and ELG ( $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ ) was calculated as  $\text{OLG} - \text{ELG}$ , and infants were ranked into 3 classes depending on their  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  ( $\leq -0.5$ ,  $-0.49$  to  $0.49$ ,  $\geq 0.50$  Z-score). We explored the relationship between  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and 2-year neurodevelopmental outcome ( $n = 2,036$ ), and, in a subgroup ( $n = 85$ ), between  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and body composition at discharge. **Results:** ELG was strongly predicted from the above-men-

tioned parameters ( $R^2 = 0.73$ ,  $p = 0.001$ ). OLG correlated closely with gestational age ( $p = 0.001$ ) but  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  did not ( $p = 1.0$ ). OLG was not associated with a 2-year nonoptimal outcome after adjustment for gestational age, but  $\Delta_{\text{OLG-ELG}} \leq -0.5$  was; the crude and adjusted odds ratios were 1.63 and 1.56, respectively.  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  correlated negatively with fat mass ( $R^2 = 0.29$ ,  $p = 0.006$ ) before and after adjustment for gestational age. **Conclusion:**  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  is a marker of neonatal growth that does not depend on gestational age, and may reflect quality of growth. A  $\Delta_{\text{OLG-ELG}} \leq -0.5$  Z-score is associated with a higher risk for 2-year nonoptimal neurodevelopmental outcome.

© 2018 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Neurodevelopmental outcome is a major concern for neonatologists since a suboptimal neurological outcome affects 20–45% of preterm infants [1]. It has been known for several decades that a poor growth velocity in hospital is associated with a poor neurodevelopmental outcome in preterm infants [2, 3]. This association is significantly stronger in boys than girls [4, 5].

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/neo

Laure Simon  
Hopital Mere Enfant  
38 Boulevard Jean Monnet  
FR-44000 Nantes (France)  
E-Mail laure.simon@chu-nantes.fr

In most studies, extra-uterine growth restriction is only defined as a loss of weight Z-score between birth and discharge. Yet neonatal weight gain alone is unlikely to reflect the quality of growth. Despite adequate neonatal weight gain, preterm infants may have an altered body composition, with a higher fat mass at discharge, compared with term infants [6, 7]. Body composition can be measured using air-displacement plethysmography, but requires equipment (such as the PEA POD® Infant Body Composition System; COSMED, Concord, CA, USA). There is therefore a dire need for a simpler index of neonatal growth quality.

Poor length growth during neonatal hospitalization correlates with an increase in fat mass at discharge, but such an association is weak [8]. Moreover, initial length growth is known to be heavily dependent on the gestational age and birth weight Z-score [9]. To get rid of this association between length growth and perinatal parameters, we have developed the concept of expected length growth (ELG). We hypothesized that the difference between observed and ELG would be independent of gestational age, and therefore be an appropriate indicator of quality of growth, which can enrich the relationship between weight growth and neurodevelopmental outcome. The primary aim of the present study was to calculate the difference between ELG and observed length growth (OLG), and to assess the relationship between this difference ( $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ ) and neurodevelopmental outcome at 2 years of age in a large birth cohort of preterm infants. The secondary aim was to determine the relationship between  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and body composition at discharge in a subgroup of preterm infants.

## Subjects and Methods

### Patients

This study included all preterm infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Nantes University Hospital between January 2003 and December 2012, with a gestational age <35 weeks, and enrolled in the "Loire Infant Follow-Up Team" (LIFT) network, in Western France [10]. We excluded infants with missing data on length growth.

### Outcomes

Children were evaluated at 2 years of corrected age. Assessment to define neurodevelopmental outcome included a physical and psychomotor examination. Neuromotor evaluation was regarded as nonoptimal in cases involving cerebral palsy or a physical examination according to the criteria of Amiel-Tison [11]. Psychomotor evaluation was assessed using the revised Brunet-Lézine test [12], including movement/posture, coordination, language, and socialization. Each domain is graded separately, and when com-

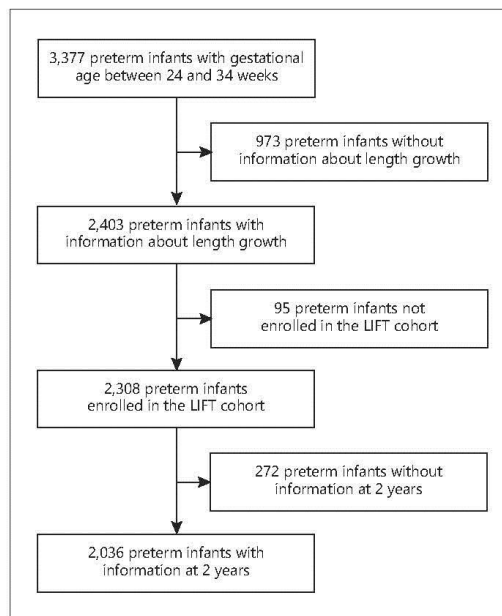


Fig. 1. Flow chart.

bined they yield a global developmental quotient. Values <85 were considered to define nonoptimal psychomotor development. In the absence of a psychological evaluation, the neurodevelopmental outcome was assessed using the Ages and States Questionnaire. This parent-completed questionnaire assesses development in 5 areas: communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social skills. For each of the 30 items, parents indicate "yes" (10 points), "sometimes" (5 points), or "not" (0 points). The maximal overall ASQ is 300 and a score <185 is considered as non-optimal (an ASQ score of <185 had a specificity of 0.9 and a positive likelihood ratio of 8 to predict a Brunet-Lézine test below 85) [13]. The ASQ is a simple, valid, and cost-effective means of screening for normal neurodevelopmental outcome among infants who were premature [13]. All children were examined by a pediatrician at 2 years of corrected age. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age was treated as a binary variable: optimal or nonoptimal neurological outcome.

### Growth Assessment

Weight and length were recorded at birth and discharge. Weight was measured with an electronic scale, accurate to the nearest 0.1 g. Length was measured by a graduated tape in the incubator when infants weighed less than 1,000 g, and with an infant length board to the nearest 1 mm when the weight was >1,000 g. Z-scores were calculated using the  $\lambda$ - $\mu$ - $\sigma$  (LMS) method. We con-

**Table 1.** Comparison of perinatal characteristics and growth between the 3 classes of difference between OLG and ELG during neonatal hospitalization

	Class 1 (n = 426)	Class 2 (n = 1,551)	Class 3 (n = 426)	Total (n = 2,403)	p
$\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ (Z-score)	$\leq -0.5$	-0.49 to 0.49	$\geq 0.5$		
<i>At birth</i>					
Gestational age, weeks	31.08±2.62	31.23±2.42	31.10±2.49	31.18±2.47	0.43
Weight, g	1,564±562	1,569±476	1,574±453	1,569±489	0.95
Length, cm	39.91±4.23	40.23±3.71	39.99±4.20	40.13±3.90	0.23
Weight Z-score	-0.26±1.07	-0.28±0.89	-0.23±0.82	-0.27±0.92	0.50
Length Z-score	-0.44±1.23	-0.39±1.03	-0.43±1.17	-0.41±1.10	0.62
<i>At discharge</i>					
Weight Z-score	-1.11±1.33	-1.06±1.04	-1.02±0.95	-1.06±1.08	0.47
Length Z-score	-2.30±1.30	-1.39±1.05	-0.57±0.96	-1.41±1.20	0.001
<i>Growth between birth and discharge</i>					
Neonatal weight growth	-0.85±1.00	-0.78±0.72	-0.79±0.76	-0.79±0.78	0.23
Z-score OLG	-1.86±1.17	-1.00±0.93	-0.14±1.14	-1.00±1.14	0.001
Z-score ELG	-1.02±1.13	-1.01±0.90	-0.95±1.04	-1.0±0.97	0.55
<i>Clinical characteristics</i>					
Male gender	231 (54.2)	804 (51.8)	237 (55.6)	1,272 (52.9)	0.45
Multiple fetus pregnancy	136 (31.9)	568 (36.6)	182 (42.7)	886 (36.9)	0.05
Oxygenotherapy, %					
No oxygen therapy	295 (69.2)	1,092 (70.4)	289 (67.8)	1,676 (69.7)	0.08
Oxygenotherapy <28 days	101 (23.7)	386 (24.9)	122 (28.6)	609 (25.3)	0.08
Oxygenotherapy >28 days	30 (7.0)	73 (4.7)	15 (3.5)	118 (4.9)	0.08
<i>At 2 years</i>					
Examined at 2 years	361 (84.7)	1,306 (84.2)	369 (86.6)	2,036	
Nonoptimal neurological outcome	76/361 (21.1)	208/1,306 (15.9)	52/369 (14.0)	336/2,036 (16.5)	0.03

Data are expressed as n (%) or the mean ± SD. Observed length growth (OLG) was calculated by subtracting the birth length Z-score from the discharge length Z-score. Expected length growth (ELG) was obtained by a linear regression model with gestational age, birth weight, and length Z-score, sex, and multiple pregnancy as independent variables.  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  is the difference between OLG and ELG.

sidered the Z-scores according to Fenton curves, which are according to gender and gestational age [14]. Weight and length Z-scores were calculated at birth and discharge. Neonatal weight growth was defined by the difference between the birth weight Z-score and discharge weight Z-score. OLG was defined as the change in length Z-score between birth and discharge.

Body composition was measured in a subgroup of preterm infants by air-displacement plethysmography (PEA POD<sup>®</sup>, COSMED) according to availability of the PEA POD<sup>®</sup> and the research staff. The measurements were performed by a trained nurse. Air-displacement plethysmography is a densitometry technique where body density is determined from the ratio of body mass to body volume. The PEA POD<sup>®</sup> device has been validated for newborns [15, 16]. This part of the study was registered at www.clinicaltrials.gov as NCT01450436.

#### Statistical Analysis

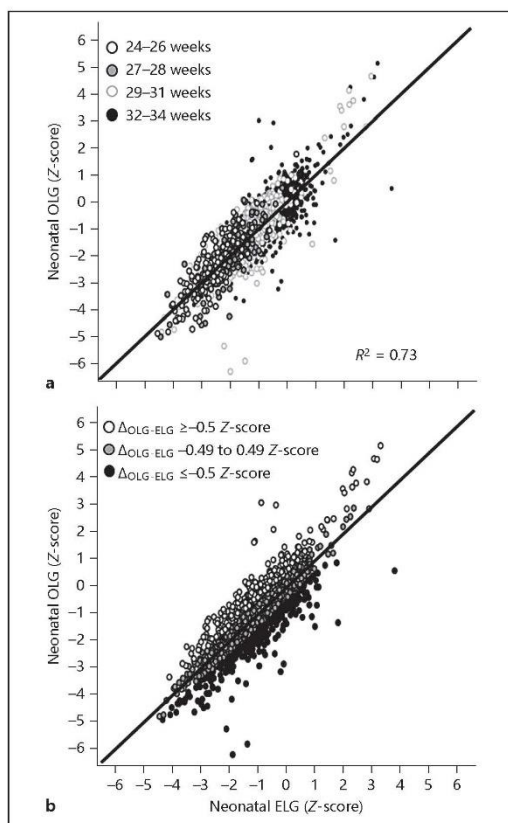
We first analyzed the relationship between OLG and gestational age, birth weight Z-score, birth length Z-score, and neonatal weight growth. From this relationship, we deduced the ELG, expressed as

the Z-score, by using a linear regression model including gestational age, birth weight Z-score, birth length Z-score, neonatal weight growth during hospital stay, and gender. Secondly, we calculated the difference ( $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ ) between OLG and ELG. We then split the population into 3 classes depending on their  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  ( $\leq -0.5$ , -0.49 to 0.49,  $\geq 0.50$  Z-score). Thirdly, we analyzed the relationship between the 2-year nonoptimal outcome and a low  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ . The relationship was assessed between the first class of  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and neurodevelopmental outcome using logistic regression without and after adjustment. The third class of  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  was the reference. Finally, we performed an ancillary analysis to assess the relationship between fat mass at discharge and  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  using a linear regression. Statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ . All statistical analyses were performed using SPSS V24.0.

#### Ethics

This study was approved by the Nantes Ethics Committee. This follow-up network was registered with the French CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; No. 915452). Written consent was obtained from each parent before infant inclusion.





**Fig. 2.** Relationship between neonatal ELG and neonatal OLG according to gestational age (a) and  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  Z-score (b).

## Results

From January 2003 and December 2012, there were 3,377 preterm infants born <35 weeks of gestational age and surviving at discharge from Nantes University Hospital NICU. Among them, 2,403 were enrolled in this study (Fig. 1). The characteristics of the study population are described in Table 1. Among those enrolled, 2,036 infants were examined at 2 years.

OLG was dependent on gestational age ( $p = 0.001$ ), birth weight, and length Z-score ( $p = 0.001$  and  $p = 0.001$ , respectively), gender ( $p = 0.001$ ), and weight growth dur-

ing hospitalization ( $p = 0.001$ ). ELG was strongly predicted by the model ( $R^2 = 0.73$ ,  $p = 0.001$ ; Fig. 2). The relationship is described by the following equation: ELG Z-score =  $-5.5 + 0.16 \times (\text{gestational age [weeks]}) - 0.80 \times (\text{birth length Z-score}) + 0.80 \times (\text{birth weight Z-score}) + 0.67 \times (\text{neonatal weight growth}) - 0.12 \times \text{sex}$ , where sex = 1 for boys and 0 for girls. A calculator is available in the online supplementary material (for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000487663](http://www.karger.com/doi/10.1159/000487663)), with which input of preterm infant values calculates the ELG, OLG, and  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ .

No relationship existed between  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and gestational age ( $R^2 = 0$ ,  $p = 1.0$ ; Fig. 2b). After adjustment for sex, gestational age, birth weight Z-score, and neonatal weight growth, multiple pregnancies significantly decreases the risk of a  $\Delta_{\text{OLG-ELG}} \leq -0.5$  Z-score (OR 0.78,  $p = 0.03$ ). The potential mechanism involved remains unclear. In contrast, oxygen therapy >28 days, a marker of impaired lung function, tended to increase the risk of a  $\Delta_{\text{OLG-ELG}} \leq -0.5$  Z-score after adjustment (OR 1.55,  $p = 0.08$ ). The 2-year neurodevelopmental outcome was significantly different between the 3 classes of  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  (Table 1).  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  below  $-0.5$  is significantly associated with a nonoptimal neurological outcome before and after adjustment for gestational age, sex, birth weight Z-score, and oxygen therapy, and trended to significance after adjustment for neonatal weight growth (Table 2).

Regarding the nutritional intake of the subgroup of preterm infants in whom body composition was determined at discharge, the mean energy intake on days 5, 10, and 21 was 98.3, 112.7, and 118.6 kcal/kg/day, respectively. Protein intake was 2.9, 3.1, and 3.1 g/kg/day, fat intake was 3.6, 4.6, and 5.1 g/kg/day, and carbohydrate intake was 13.3, 13.9, and 14 g/kg/day, respectively. The protein/energy ratio was 3.3, 3.1, and 3.0 g protein/100 kcal on day 5, 10, and 21, respectively.  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  correlated negatively with fat mass at discharge, expressed as the percentage of body weight, ( $R^2 = 0.29$ ,  $p < 0.006$ ; Fig. 3).

## Discussion

The current study demonstrates that  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ : (1) does not depend on gestational age, and (2) correlates negatively with the percent of fat mass at hospital discharge, suggesting  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  reflects lean body mass accretion and may thus be a simple, reliable indicator of growth quality. The current study further shows that a  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  less than  $-0.5$  is associated with a significant increase in the risk of nonoptimal outcome at 2 years of

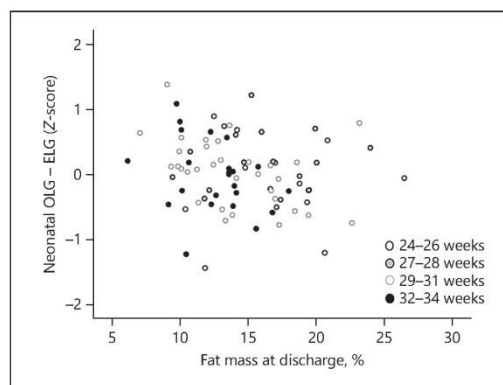


**Table 2.** Risk factors for a nonoptimal neurological outcome in the models with and without adjustments

Risk factors and adjustments	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i>Δ<sub>OLG-ELG</sub> less than -0.50 Z-score as risk factor for 2-year nonoptimal outcome</i>		
No adjustment	1.63 (1.10–2.40)	0.014
For gestational age, birth weight Z-score, sex, and multiple pregnancy	1.56 (1.05–2.33)	0.028
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, and oxygen therapy	1.50 (1.01–2.24)	0.049
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, oxygen therapy, and neonatal weight growth	1.45 (0.97–2.18)	0.071
<i>Δ<sub>OLG-ELG</sub> between -0.49 and 0.49 Z-score as risk factor for 2-year nonoptimal outcome</i>		
No adjustment	1.16 (0.83–1.60)	0.390
For gestational age, birth weight Z-score, sex, and multiple pregnancy	1.21 (0.86–1.70)	0.269
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, and oxygen therapy	1.18 (0.84–1.65)	0.348
For gestational age, birth weight Z-score, sex, multiple pregnancy, oxygen therapy, and neonatal weight growth	1.16 (0.83–1.63)	0.384

$\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  is the difference between observed and expected length growth.

age before and after adjustment for perinatal characteristics and neonatal weight growth. Such an observation complements the relationship between neonatal weight growth and 2-year neurodevelopmental outcome already documented in that cohort [4]. Although  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  clearly is not a screening test, its calculation may allow for an early detection of infants who are at an increased risk of long-term neurologic impairment. The impact of length growth during neonatal hospital stay has received scant attention in the literature. Ramel et al. [17] demonstrated for preterm infants born <30 weeks of gestation that a lower length Z-score at 4 and 12 months corrected age was associated with lower cognitive function scores at 24 months corrected age, and that the birth and discharge length Z-score were positively related to speech scores at 24 months. The group of infants enrolled in the current study was more mature than those in their study. Other studies demonstrated the relationship between rapid linear growth from term to 4 months in preterm infants and the intelligence quotient at age 8 years, as well as the relationship between length Z-score and Bayley scores at 9 and 24 months [18, 19]. Compared to our study, they showed an association of early life linear growth during the first years of life with neurological outcome in preterm infants. The relationship between gestational age and length was demonstrated, with preterm infants being significantly shorter than term infants [20]. Moreover, many studies showed a link between gestational age at birth and cognitive outcomes at various ages: preterm infants were at risk for reduced cognitive test scores [21]. In the EPICure study, a gradua-

**Fig. 3.** Relationship between fat mass percentage of body mass and difference between the neonatal OLG and ELG.  $R^2 = 0.29$ ,  $p = 0.06$ , adjusted for gestational age.

tion of disabilities according to the gestational age was demonstrated [1]. The Epipage study showed that only 41% of very preterm infants at 8 years were in the appropriate grade level at school without support or special care [22].

In the current study, we provide evidence for an impact of a loss of length growth, expressed as  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$ , superimposed on the impact of weight growth and on the neurodevelopmental outcome of preterm infants at 2 years of age. The association between weight gain during

neonatal hospital stay and neurodevelopmental outcome in preterm infants has already been documented. Belfort showed that a gain of weight Z-score between 1 week postnatal to term is associated with a higher Bayley score at 18 months of corrected age [2]. In the current study, we demonstrate that the relationship between  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  and 2-year neurodevelopmental outcome is independent from neonatal weight growth.

Body composition is an area of emerging interest for pediatricians because: (1) preterm infants have been found to have an altered body composition with a higher fat mass at discharge [6], (2) altered body composition is associated with increased risk for cardiovascular diseases, and (3) body fat mass is a major determinant of insulin sensitivity in adulthood [23]. Recently, Ramel et al. [24] showed, in a small cohort of preterm infants, that greater early gains in fat-free mass were associated with improved cognition at 12 months corrected age. Another study showed that, in preterm infants, a lower fat-free mass is associated with a slower neuronal speed of processing at 4 months corrected age, independent of sex and gestational age [25]. Such evidence suggests that fat-free mass could be an ideal biomarker to predict cognitive outcome, but the determination of body composition by air-displacement plethysmography is not routinely accessible. In contrast, the measuring tape or length board is universally accessible. In the current study,  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  was significantly negatively related to fat mass at discharge expressed as percent of body weight, and correlated with neurodevelopmental outcome at 2 years of age. The current findings therefore suggest  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  warrants further investigation as a putative predictor of lean body mass accretion during hospital stay and neurodevelopmental outcome in the clinical routine.

There are several limitations associated with this study. Lengths were measured by a graduated tape in the incubator when infants weighed less than 1,000 g. We are aware that this is not very accurate. However, the large sample of infants enrolled reduced the impact of potential measurement errors. This was a retrospective study and we did not collect maternal and paternal heights, which are a strong determinant of adult size. Moreover, the formula for ELG is based only on our database and needs to be validated using other databases. The loss of follow-up was 15.3% at 2 years of age. Another limitation is the use of the Ages and Stages questionnaire rather than a neuropsychological test. Nevertheless, the main strength was the large sample of preterm infants with follow-up until 2 years of corrected age.

## Conclusion

The current findings suggest  $\Delta_{\text{OLG-ELG}}$  may be a marker of growth quality during hospital stay in preterm infants. In a subgroup, these preterm infants had a higher fat mass percentage at discharge. The results encourage pediatricians to focus not only on weight growth, but also on length growth, which is much easier to monitor than body composition, during neonatal hospital stay. An increasing length growth may optimize the neurodevelopmental outcome in preterm infants at 2 years. Whether neonatal length growth correlates with subsequent neurodevelopmental outcome at 5 years of age and beyond warrants additional long-term follow-up studies.

## Acknowledgments

We sincerely thank Dr. Fenton for sharing the LMS of the growth curves she published in 2013.

## Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## Funding Sources

The LIFT (Loire Infant Follow-Up Team) cohort is supported by grants from the Regional Health Agency of Pays de la Loire.

## Author Contributions

The authors' responsibilities were as follows: Laure Simon, Camille Théveniaut, and Jean-Christophe Rozé conceptualized the study, conducted the research, and analyzed data; Laure Simon, Camille Théveniaut, Jean-Christophe Rozé, Cyril Flamant, and Dominique Darmaun wrote the paper; Jean-Christophe Rozé had the primary responsibility for the final content of the manuscript, and all authors read and approved the final report.

## References

- 1 Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N: Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345:e7961.
- 2 Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, Kleinman KP, Gillman MW, Gibson RA, Makrides M: Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e899–e906.

- 3 Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261.
- 4 Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel PY, Darmaun D, Rozé JC: Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F366–F372.
- 5 Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N: Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2015;169:1162–1172.
- 6 Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA: Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;130:e640–e649.
- 7 Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, Flamant C, Darmaun D, Rozé J-C: Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr* 2014;100:98–104.
- 8 Cooke RJ, Griffin I: Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 2009;98:1269–1273.
- 9 Goisbault M, Simon L, Hanf M, Darmaun D, Rozé J-C, Flamant C: Neonatal length growth and height at two years. *Neonatology* 2016;110:125–128.
- 10 Hanf M, Nusinovic S, Rouger V, Olivier M, Berlie I, Flamant C, Gascoin G, van Bogaert P, Rozé JC: Cohort profile: longitudinal study of preterm infants in the Pays de la Loire region of France (LIFT cohort). *Int J Epidemiol* 2017;46:1396–1397.
- 11 Amiel-Tison C: Update of the Amiel-Tison Neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002;27:196–212.
- 12 Josse D: Revised Brunet-Lezine Scale of Psychomotor Development of First Childhood. Paris, Etablissement d'Applications Psychotechniques, 1997.
- 13 Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, Rozé JC: Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6:e20004.
- 14 Fenton TR, Kim JH: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
- 15 Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Urlando A, Wong WW, Nommsen-Rivers L, Dewey KG: Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr* 2004;79:653–660.
- 16 Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Rozé J-C, Darmaun D: Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res* 2012;72:26–31.
- 17 Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK: The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012;102:19–24.
- 18 Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC: Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013;163:1564–1569.e2.
- 19 Scharf RJ, Stroustrup A, Conaway MR, De-Boer MD: Growth and development in children born very low birthweight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F433–F438.
- 20 Cooke RWI, Foulder-Hughes L: Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 2003;88:482–487.
- 21 Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS: Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:728–737.
- 22 Larroque B, Ancel P-Y, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, Rozé JC, Marpeau L, Thiriez G, Alberge C, Bréart G, Kaminski M, Marret S; Epipage Study Group: Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One* 2011;6:e21361.
- 23 Leunissen RWJ, Oosterbeek P, Hol LKM, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS: Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:445–451.
- 24 Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW: Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2016;173:108–115.
- 25 Pfister KM, Gray HL, Miller NC, Demerath EW, Georgieff MK, Ramel SE: Exploratory study of the relationship of fat-free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr Res* 2013;74:576–583.

Ce paramètre de ‘croissance en taille attendue’ peut sembler complexe. Cependant il représente en quelque sorte le ‘potentiel de croissance’, il inclut des données cliniques simples et permet de s’affranchir de l’âge gestationnel. Les enfants qui ont une croissance en taille observée inférieure à la croissance attendue ont un pourcentage de masse grasse supérieur en sortie d’hospitalisation. Ceci étaye l’hypothèse que la croissance en taille reflète l’accrétion de masse maigre. Par ailleurs, une croissance en taille observée inférieure à la croissance attendue augmente le risque de retard psychomoteur à 2 ans. Ces données confirment que l’accrétion de masse maigre est associée au devenir neurologique dans l’enfance.

## **II.5. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l’hospitalisation néonatale et la taille à 2 ans ?**

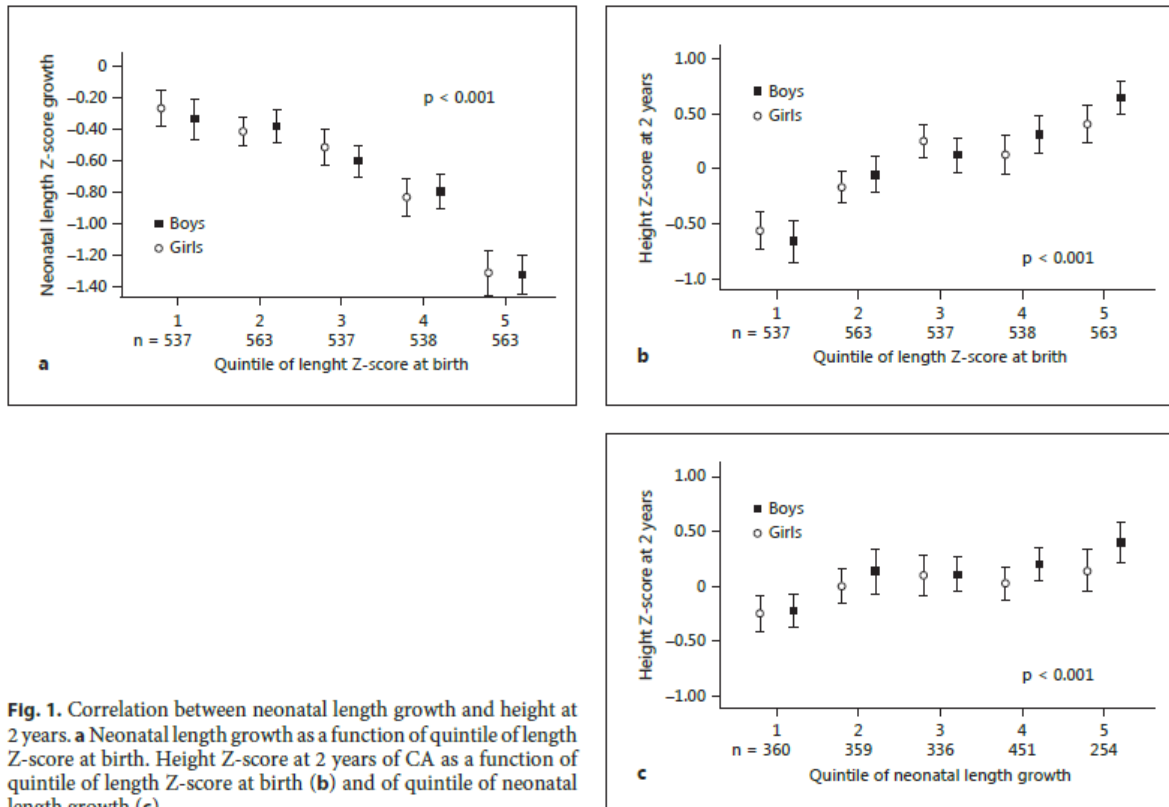
### ***II.5.a. (Article 5) Neonatology. 2016***

Outre le développement psychomoteur à long terme, la taille du futur grand enfant et adulte est un enjeu important de la prise en charge néonatale des prématurés. Or il est montré que la taille à l’âge de 2 ans est associée à la taille du futur adulte (42).

Nous avons donc réalisé une seconde étude avec pour objectif principal de déterminer l’association entre la croissance en taille pendant l’hospitalisation néonatale des nouveau-nés prématurés, et leur taille à l’âge de 2 ans. Les prématurés nés avant 35 SA, hospitalisés au CHU de Nantes entre janvier 2003 et décembre 2012 et suivis dans le Réseau Grandir Ensemble ont été inclus. Les données de croissance étaient recueillies à la naissance, en sortie d’hospitalisation et enfin à la visite médicale des 24 mois, c’est-à-dire entre 22 et 26 mois d’âge corrigé. La taille de naissance était mesurée dans les 48 premières heures, soit avec une toise ayant une précision de 1 mm, soit avec un mètre ruban non extensible pour les nouveau-

nés de moins de 1000g en incubateur fermé. Le poids et la taille étaient convertis en Z-score selon les courbes d'Olsen jusqu'au terme, puis selon les courbes OMS à 2 ans. La croissance en taille néonatale était définie ainsi : Z-score de taille à la sortie – Z-score de taille à la naissance. Nous avons classé les enfants dans des quintiles de Z-score de taille de naissance, de croissance en taille néonatale et de Z-score de taille à 2 ans.

Les données complètes de taille étaient disponibles pour 1760 enfants. La population a été divisée en quintiles selon la croissance en taille durant la période d'hospitalisation néonatale. Nous avons observé que les enfants du 1<sup>er</sup> quintile de croissance en taille néonatale (correspondant à la croissance la plus basse) ont un âge gestationnel significativement plus faible ( $p < 0,001$ ), ont plus fréquemment reçu de l'Ibuprofène pour le traitement d'un canal artériel ( $p < 0,001$ ), reçu une nutrition parentérale plus longue ( $p < 0,001$ ), et plus fréquemment présenté une dysplasie bronchopulmonaire ( $p < 0,001$ ). Les enfants les plus gravement malades grandissent moins bien pendant l'hospitalisation. En revanche, les jumeaux sont davantage représentés dans le 5<sup>ème</sup> quintile de croissance en taille en période néonatale ( $p < 0,001$ ) comme s'ils rattrapaient la croissance en taille qui avait été restreinte *in utero*. Plus le Z-score de taille de naissance est élevé, moins le quintile de croissance en taille néonatale l'est ( $p < 0,001$ ). Au contraire, le Z-score de taille à 2 ans est positivement corrélé au Z-score de taille de naissance ( $p < 0,001$ ) et au quintile de croissance en taille néonatale ( $p < 0,001$ ) (**Figure 5**). Le Z-score de taille à la naissance, et le Z-score de la croissance en taille durant l'hospitalisation néonatale, ont un impact indépendant (par eux-mêmes) sur la taille atteinte à l'âge de 2 ans.



**Figure 5 :** *Corrélation entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et la taille à 2 ans (a) Croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale en tant que fonction du Z-score de taille de naissance. (b) Z-score de taille à 2 ans en fonction du quintile de Z-score de taille de naissance (c) et du quintile de la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale.*

Les facteurs de risque d'être petit à 2 ans ont été étudiés, avant et après ajustement. Le risque d'être dans le premier quintile de Z-score de taille à 2 ans est significativement associé au Z-score de taille de naissance (OR ajusté = 0,43 ; IC95% 0,38-0,49) et avec la croissance en taille en période néonatale (OR ajusté = 0,66 ; IC95% 0,56-0,76).

## Neonatal Length Growth and Height at Two Years

Manon Goisbault<sup>a</sup> Laure Simon<sup>a, b</sup> Mathieu Hanf<sup>c</sup> Dominique Darmaun<sup>b, c</sup>  
Jean-Christophe Rozé<sup>a-c</sup> Cyril Flamant<sup>a-c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neonatal Medicine, Hôpital Mère et Enfant, CHU de Nantes, <sup>b</sup>INRA UMR 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Université de Nantes, CRNH Nantes, IMAD, and <sup>c</sup>Centre d'Investigation Clinique INSERM, CIC004, CHU de Nantes, Nantes, France

### Key Words

Preterm infants · Length growth · Height at 2 years

### Abstract

**Background:** Birth length is correlated to height at 2 years and is a predictor of adult height. However, little is known about the relationship between length growth during neonatal hospitalization and height at 2 years. **Objectives:** The objective was to determine the relationship between length growth during neonatal hospitalization and height at 2 years in preterm infants. **Methods:** A total of 1,760 preterm infants of less than 35 weeks of gestational age were included. Neonatal length growth was defined by the difference between length Z-scores at discharge and at birth according to Olsen curves. We calculated the odds ratios (OR) before and after adjustment for the risk of being in the 1st quintile of the height Z-score at 2 years. **Results:** Height at 2 years was positively associated with birth length ( $p < 0.001$ ) and with neonatal length growth ( $p < 0.001$ ), whereas birth length and neonatal length growth were inversely correlated ( $p < 0.001$ ). The risk of being in the 1st quintile of the height Z-score at 2 years was significantly associated with birth length (adjusted OR = 0.43, 95% CI: 0.38–0.49, for one Z-score) and with neonatal length growth (adjusted OR = 0.66, 95% CI: 0.56–0.76,

for one Z-score) before and after adjustment for perinatal variables. **Conclusions:** In addition to birth length, neonatal length growth was associated with height at 2 years. These findings point to the need for a close follow-up of the length of preterm infants during hospitalization, so as to start an early management of those patients. © 2016 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Intrauterine and early postnatal growth has consequences throughout life [1–3]. Short stature in childhood correlates with short stature in adulthood in children born small for gestational age, as well as in preterm children born appropriate for gestational age who experience postnatal growth restraint in the first few weeks after birth, with a prevalence of short stature close to 20% in adulthood [4, 5]. Little is known about the impact of initial length growth during neonatal hospitalization on height at 2 years of corrected age (CA).

M.G. and L.S. contributed equally to this work.

KARGER

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/neo

© 2016 S. Karger A.G., Basel  
1661–7800/16/1102–0125\$39.50/0

Laure Simon  
Réanimation Néonatale, Hôpital Mère et Enfant  
CHU de Nantes, 38 boulevard Jean Monnet  
FR-44000 Nantes (France)  
E-Mail laure.simon@chu-nantes.fr



**Table 1.** Characteristics of the study population

	Quintiles of neonatal length growth					p value
	quintile 1	quintile 2	quintile 3	quintile 4	quintile 5	
Preterm infants	546	549	550	719	374	
Neonatal length growth	-2.28 (0.73)	-1.07 (0.21)	-0.43 (0.17)	-0.01 (0.03)	0.62 (0.73)	0.001
At birth						
Gestational age, weeks	28.9 (2.4)	31.1 (2.1)	32.3 (1.7)	31.9 (2.2)	32.8 (1.4)	0.001
Weight Z-score	-0.15±1.11	-0.40±1.11	-0.41±1.11	-0.34±1.0	-0.42±1.03	0.001
Length Z-score	0.20±1.10	-0.37±0.92	-0.70±0.90	-0.56±0.98	-1.11±1.0	0.001
At discharge						
Weight Z-score	-1.29±1.06	-0.99±0.92	-0.86±0.91	-1.01±0.96	-0.42±1.08	0.001
Length Z-score	-1.97±1.04	-1.47±0.93	-1.13±0.87	-0.57±0.98	-0.49±1.05	0.001
Clinical characteristics						
Male gender	313 (57.3)	291 (53)	293 (53.3)	378 (52.6)	196 (52.4)	0.455
Twin	176 (32.2)	191 (34.8)	222 (40.4)	311 (43.3)	171 (45.7)	0.001
Fetal growth restriction	63 (11.5)	92 (16.8)	84 (15.3)	95 (13.2)	52 (13.9)	0.123
Hypertension during pregnancy	83 (15.2)	90 (16.4)	69 (12.5)	104 (14.5)	60 (16.0)	0.419
No antenatal corticotherapy	190 (34.8)	194 (35.3)	197 (35.8)	289 (40.2)	141 (37.7)	0.254
Apgar <7 at 5 min	62 (11.4)	29 (5.3)	23 (4.2)	40 (5.6)	9 (2.4)	0.001
Ibuprofen treatment for PDA	127 (22.6)	23 (4.1)	9 (1.7)	22 (3.1)	2 (0.5)	0.001
Length of parenteral nutrition, days	22.3 (20.8)	12.0 (12.1)	6.7 (9.9)	7.8 (13.1)	4.5 (6.8)	0.001
Bronchopulmonary dysplasia						
No oxygen therapy	292 (53.5)	364 (66.3)	412 (74.9)	583 (81.1)	305 (81.6)	0.001
O <sub>2</sub> <28 days	172 (31.5)	163 (29.7)	128 (23.3)	118 (16.4)	67 (17.9)	0.001
28 days to 36 weeks	63 (11.5)	16 (2.9)	6 (1.1)	16 (2.2)	0 (0)	0.001
>36 weeks	19 (3.5)	6 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.5)	0.001
Examined between 22 and 26 months of CA	450 (82.4)	439 (80.0)	430 (78.2)	545 (75.8)	305 (81.6)	0.04
Height assessed between 22 and 26 months of CA	360 (65.9)	359 (65.4)	336 (61.1)	451 (62.7)	254 (67.9)	0.17
Height Z-score	-0.22±1.22	0.07±1.25	0.09±1.14	0.13±1.14	0.28±1.10	0.001

Data are expressed as n (%) or means ± SD. Neonatal length growth is the difference between length Z-scores at discharge and at birth.

Our objectives were (1) to determine the relationship between length growth during neonatal hospitalization in preterm infants less than 35 weeks of gestational age, and height at 2 years of CA and (2) to assess the relationship between neonatal length growth and the risk of reduced height at 2 years before and after adjustment for perinatal factors.

### Study Design

#### Patients

We included all preterm infants of less than 35 weeks of gestational age hospitalized at the neonatal intensive care unit of Nantes Hospital, between January 2003 and December 2012, who were alive at discharge and enrolled in the regional Loire Infant Follow-up Team (LIFT) cohort (France). Gestational age was calculated from the date of the last menstrual period and from the first-tri-

mester ultrasound. The cohort was registered at the French CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (No. 851117). The children's parents provided written informed consent before inclusion in the LIFT cohort.

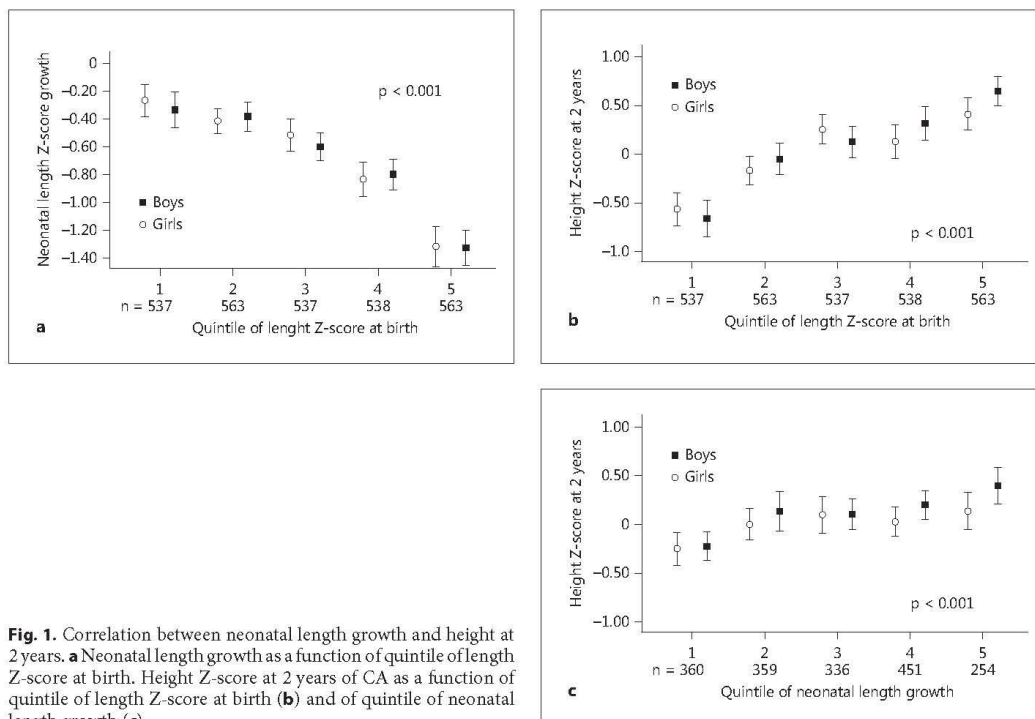
#### Evaluation of Growth

Data on growth were recorded at birth, at discharge and at 2 years of age (between 22 and 26 months of CA). Body weight was measured on an electronic scale accurate to the nearest 1 g. Birth length was measured within 48 h of birth on an infant-length board to the nearest 1 mm or with a nonstretch measuring tape for very preterm infants in a closed incubator. Head circumference was measured in the largest frontooccipital plane to the nearest 1 mm with a nonstretch measuring tape. Weight, length and head circumference were converted to standardized Z-scores according to Olsen curves at birth and to 'WHO child growth standards' at 2 years [6].

#### Statistical Analysis

Neonatal length growth was defined by the difference between length Z-scores at discharge and at birth. Quintiles of birth length





**Fig. 1.** Correlation between neonatal length growth and height at 2 years. **a** Neonatal length growth as a function of quintile of length Z-score at birth. Height Z-score at 2 years of CA as a function of quintile of length Z-score at birth (**b**) and of quintile of neonatal length growth (**c**).

Z-score, of neonatal length growth and of height Z-score at 2 years were defined using SPSS® Statistics 22.0 (Chicago, Ill., USA). Firstly, we compared clinical characteristics of preterm infants according to quintiles of neonatal length growth. Secondly, we compared neonatal length growth and height Z-score at 2 years between quintiles of birth length Z-score by ANOVA. Then we compared height Z-score at 2 years between quintiles of neonatal length growth. Finally, we calculated the odds ratios (OR) before and after adjustment for the risk of being in the 1st quintile of height Z-score at 2 years using logistic regression. Significance was assigned for  $p < 0.05$ . Data are presented as means  $\pm$  SD.

## Results

Among 2,838 preterm infants enrolled in the LIFT cohort follow-up, neonatal length growth was known for 2,738 infants. Among them, 2,244 were examined at 2 years (between 22 and 26 months) of CA, and the height of 1,760 children was recorded (table 1).

The median neonatal length growth was  $-0.44$  (interquartile range:  $-1.25$  to  $0$ ). Characteristics of infants organized into quintiles of neonatal length growth are shown in table 1. In the 1st quintile of neonatal length growth, infants have a significantly lower gestational age, longer parenteral nutrition, more ibuprofen treatment for PDA and more bronchopulmonary dysplasia. Adverse neonatal events are associated with poor neonatal length growth. As expected, the higher the length Z-score quintile at birth, the lower the rate of neonatal length growth (fig. 1a). In contrast, height Z-score at 2 years increased linearly as birth length Z-score quintiles increased, and also as a function of neonatal length growth quintile (fig. 1b, c).

Poor neonatal length growth was significantly associated with the risk of being in the 1st quintile of height Z-score at 2 years before adjustment (OR =  $0.79$ , 95% CI:  $0.71$ – $0.88$ ). The association persisted after adjustment for gestational age, birth length Z-score and sex (adjusted

OR = 0.64, 95% CI: 0.59–0.74), and after adjustment for all variables examined except measurement at discharge and at 2 years (OR = 0.66, 95% CI: 0.56–0.76, per one Z-score).

### Discussion

In the current cohort of preterm infants, length growth between birth and hospital discharge was associated with the risk of being short at 2 years both before and after adjustment for perinatal events, whereas poor neonatal length growth was associated with adverse neonatal events. Both birth length (an index of antenatal growth) and postnatal length growth were independently associated with height Z-score at 2 years, with a negative relationship between antenatal and postnatal length growth.

Birth length is known to be the best predictor of adult height and correlates with height at 2 years [7]. Ninety percent of the preterm children achieve a height over  $-2$  SD, since the catch-up process is complete by 2 years for most infants [8]. Finken et al. [4] showed that a short stature at 5 years of age predicts short final adult stature, and that this trend was already present at 2 years, with the same height median Z-score at 2 and at 19 years. As mean adult height Z-score is very close to mean height Z-score during childhood and as height at 2 years is linked to length at discharge, a small length at discharge therefore could predict short stature in adulthood.

Small length at hospital discharge correlates with later growth failure in preterm infants. Indeed, Pampanini et

al. [9] found that very low birth weight infants with postnatal growth restriction at hospital discharge were at higher risk of later growth failure, but birth length and neonatal length growth were not distinguished. To the best of our knowledge, the current report is the first to show the impact of antenatal and postnatal length growth on height at 2 years. We found that both length at birth (an index of antenatal growth) and gain in length during the first few weeks of life affect height at 2 years of age. The fact that there is a negative relationship between birth length and neonatal length growth suggests that the impact of each on height at 2 years is independent.

There are several limitations to our study. We collected neither maternal socioeconomic status nor maternal or paternal height, which are also known to be strong determinants of adult stature. Height at 2 years was unknown in 493 children, but the populations with or without height assessment at age 2 were comparable. Nevertheless, the major strength of this study stems from the large sample of preterm infants, with follow-up until 2 years of CA. These findings point to the need for a close follow-up of the length of preterm infants during hospitalization, so as to adjust early management strategies in those patients.

### Disclosure Statement

No source of funding was used for this study. The authors have no conflicts of interest to declare.

### References

- 1 Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E: Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112:30–38.
- 2 Baumgardt M, Bucher HU, Mieth RA, Fauchère JC: Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatr* 2012;101:59–63.
- 3 Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C: Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol* 2010; 34:207–210.
- 4 Finken M, Dekker FW, De Zegher F, Wit JM: Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2006;118:640–643.
- 5 Vohr BR, Oh W: Growth and development in preterm infants small for gestational age. *J Pediatr* 1983;103:941–945.
- 6 Olsen IE, Groveman SA, Lawson L, Clark RH, Zemel BS: New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010; 125:214–224.
- 7 Eide MG, Øyen N, Skjoerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS: Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology* 2005;16:175–181.
- 8 Lee PA, Chernausk 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;111:1253–1261.
- 9 Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, Dini R, Ghirri P, Cianfarani S: Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr* 2015; 174:33–34.

Ces données nous paraissent très importantes pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés. La croissance en taille pendant l'hospitalisation est associée à la taille à 2 ans, qui elle-même est associée à la taille adulte. L'amélioration des protocoles de nutrition dans les services de néonatalogie permet d'améliorer les courbes de croissance pondérale des nouveau-nés mais il est fondamental de s'intéresser régulièrement à la croissance staturale.

## **II.6. Quelle association existe-t-il entre la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale et l'IMC à 15 ans ?**

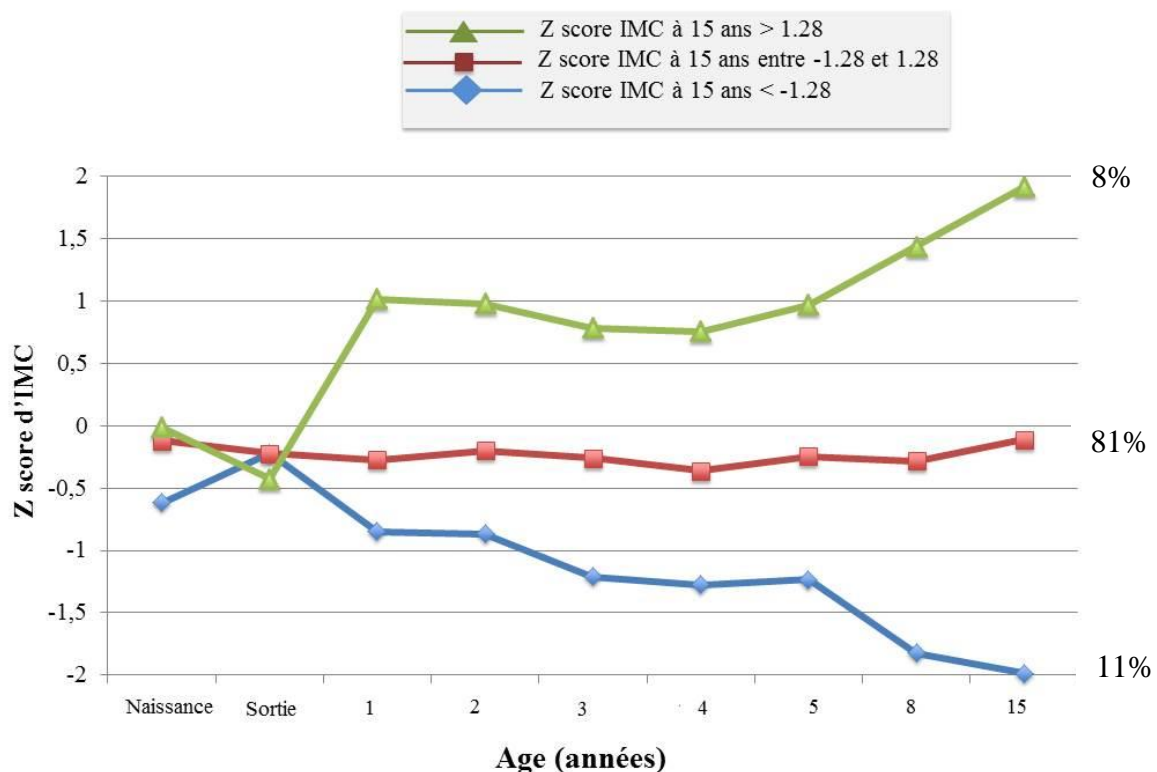
Outre le développement psychomoteur et la croissance staturale, le devenir métabolique des enfants prématurés est un autre enjeu important. En effet des études suggèrent que les enfants prématurés ont plus de risque de développer un syndrome métabolique, avec en particulier une moindre sensibilité à l'insuline (47), que les enfants nés à terme. Mais les données sont discordantes (46,52). Un facteur confondant dans ces études pourrait être la vitesse de croissance post-natale des prématurés. Il semble pertinent de rechercher l'influence de la vitesse de croissance des enfants prématurés sur l'IMC à l'adolescence.

### ***II.6.a. Article en cours de préparation***

Parmi les enfants de la cohorte nationale EPIPAGE 1 qui incluait des enfants prématurés nés en 1997, un sous-groupe d'enfants nés avant 33 semaines a été rappelé pour évaluer leur devenir respiratoire à 15 ans, particulièrement pour ceux qui avaient souffert de dysplasie bronchopulmonaire. Les informations concernant la croissance en période néonatale et les mensurations à 15 ans ont été recueillies. Nous avons tout d'abord analysé la trajectoire d'IMC de ces enfants depuis la naissance, en sortie d'hospitalisation, et à l'âge de 1, 2, 3, 4, 5,

8 et enfin à 15 ans. Nous avons ensuite recherché les facteurs de risque d'atteindre un IMC supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile à l'âge de 15 ans.

Les données de croissance de 223 enfants ont été recueillies. 47 enfants étaient nés <28SA, 87 enfants entre 28 et 30 SA et 98 enfants entre 31 et 32 SA. On ne distingue qu'une seule trajectoire d'IMC entre la naissance et la sortie d'hospitalisation. En revanche, à partir de 1 an et jusqu'à 15 ans, on distingue 3 trajectoires d'IMC significativement différentes entre 3 groupes d'enfants : un groupe avait un Z-score d'IMC proche de 0 (pas de changement de 'couloir' de Z-score), un groupe avait un Z-score d'IMC à 1 entre 1 à 5 ans, puis 1.5 à 8 ans, et enfin 2 à l'âge de 15 ans, le dernier groupe avait un Z-score d'IMC à -1 de 1 à 5 ans, puis -2 à 8 et 15 ans (**Figure 6**).



**Figure 6 :** Trajectoire des Z-scores d'IMC entre la naissance et 15 ans. Les Z-scores sont calculés selon les courbes d'Olsen à la naissance et en sortie d'hospitalisation et selon les courbes OMS à partir de 1 an. La Sortie est la sortie du service de néonatalogie à domicile.

Pour déterminer les facteurs de risque d'IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans, nous avons réalisé une régression linéaire avec ajustement sur les paramètres de croissance. L'IMC maternel est associé à un risque de surpoids de l'enfant à l'âge de 15 ans (aOR= 1,21 (1,03 – 1,42)). La perte d'un Z-score de taille pendant l'hospitalisation néonatale et la variation de Z-score d'IMC entre la sortie et 1 an sont fortement associés avec le risque d'IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans (respectivement OR ajusté = 2,93 (1,31 – 6,55) et 3,92 (1,92 – 8,01)) (**Table 3**).

**Table 3** : Facteurs de risque d'IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans, après ajustement

Facteurs de risque	OR (IC 95%)	p
IMC de la mère	<b>1,21 (1,03 - 1,42)</b>	<b>0,018</b>
Âge gestationnel	1,27 (0,80 - 2,02)	0,311
Z-score de poids de naissance	1,92 (0,76 - 4,88)	0,168
Variation de Z-score de poids pendant l'hospitalisation	1,87 (0,42 - 8,29)	0,413
Perte d'un Z-score de taille	<b>2,93 (1,31 - 6,55)</b>	<b>0,009</b>
Variation de Z-score d'IMC entre la sortie et 1 an	<b>3,92 (1,92 - 8,01)</b>	<b>0,001</b>

Dans la population des enfants nés à terme, on sait de longue date que l'IMC maternel influence la corpulence de l'enfant (65). Une méta-analyse retrouve cependant des résultats discordants (66). Dans cette étude, l'IMC maternel est associé au risque d'IMC >90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans. Mais une mauvaise croissance en taille des prématurés pendant l'hospitalisation néonatale et l'augmentation d'IMC entre la sortie et 1 an sont fortement associés au risque d'avoir un IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans. La croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale doit donc être surveillée attentivement afin d'éviter une perte de Z-score en taille. Les études d'Embleton et de Lapillonne suggèrent que la croissance pondérale entre la sortie d'hospitalisation et 12 mois n'a pas d'effet sur le devenir métabolique (51,52). Nos résultats montrent que la variation d'IMC entre la sortie d'hospitalisation et 12 mois est fortement associée au risque d'IMC supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans. L'IMC étant le rapport poids / taille <sup>2</sup>, ces données suggèrent que le facteur délétère est soit un défaut de

croissance en taille, soit un gain de poids excessif pendant la première année de vie après le retour à domicile sur le risque de surpoids à 15 ans. Ces données incitent à réaliser des études complémentaires sur la composition de l'alimentation reçue après le retour à domicile.

### III. DISCUSSION

Comment les néonatalogistes peuvent-ils mieux prédire le devenir à long terme des nouveau-nés prématurés ? Par devenir des prématurés nous entendons à la fois leur devenir psychomoteur, mais aussi leur taille et enfin leur devenir métabolique à l'âge adulte. Quels sont les paramètres déterminant ce devenir, et les leviers qui permettraient d'agir sur ces paramètres durant la prise en charge, notamment nutritionnelle, de ces enfants durant leur séjour en Néonatalogie ? Telle est la vaste question à l'origine de ce travail, et que nous nous sommes posée tout au long de cette thèse. On sait depuis une vingtaine d'années qu'il existe une association entre la croissance pondérale du nouveau-né prématuré dans les premières semaines de vie post-natale et le développement psychomoteur dans l'enfance, et que cette association est particulièrement marquée chez le garçon (2,3). Cependant, la croissance pondérale semble être un marqueur grossier et il est nécessaire d'avoir des marqueurs plus précis.

Le premier marqueur étudié est la composition corporelle en sortie d'hospitalisation. Nous avons montré que les prématurés en sortie d'hospitalisation ont un pourcentage de masse grasse supérieur aux nouveau-nés à terme, qui pourrait simplement traduire un défaut d'accrétion de masse maigre, plus grave chez les garçons. La masse maigre absolue semble corrélée plus étroitement aux paramètres cliniques périnataux que le pourcentage de masse grasse. La masse maigre absolue est influencée par différents facteurs, intrinsèques et extrinsèques, dont certains peuvent être maîtrisés dans les services de néonatalogie. En effet l'influence de la croissance de la première semaine est majeur. Il semble qu'une perte de poids initiale excessive dans les 5 premiers jours de vie soit associée avec un risque de déficit de masse maigre en sortie d'hospitalisation. Les cliniciens ont donc un rôle à jouer pour limiter ce catabolisme de la première semaine. Par ailleurs un Z-score de masse maigre faible

en fin d'hospitalisation est associé à une augmentation de risque de développement psychomoteur sub-optimal à 2 ans. Ces données suggèrent donc fortement que l'accrétion de masse maigre pendant l'hospitalisation néonatale est associée au pronostic neurologique du futur grand enfant.

Une de nos études a abouti à la construction d'une formule qui permet d'estimer la masse maigre des nouveau-nés prématurés à l'âge du terme à partir de paramètres cliniques habituels. La validation de cette formule permet d'estimer la composition corporelle des nouveau-nés prématurés à l'âge du terme sur de grandes cohortes, en s'affranchissant du besoin de technique complexe spécifique pour la mesure de la composition corporelle. Cette formule ouvre des perspectives très prometteuses pour travailler sur l'influence de la masse maigre sur le devenir neurologique ou métabolique dans la cohorte EPIPAGE 2, étude nationale incluant les nouveau-nés prématurés nés avant 35 SA dans 25 régions de France en 2011. En effet, il est donc désormais possible d'estimer la composition corporelle en fin d'hospitalisation sur un grand nombre d'enfants et de rechercher des facteurs associés à la masse maigre absolue ou au pourcentage de masse grasse de ces prématurés, dont nous connaissons beaucoup de données périnatales.

Le second marqueur que nous avons abordé est la taille, marqueur plus facile d'accès, même si sa mesure est facilement source d'erreur. Une croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale observée inférieure à la croissance attendue est associée à un risque majoré de retard psychomoteur à 2 ans. La différence entre croissance en taille observée et attendue est corrélée négativement au pourcentage de masse grasse en sortie d'hospitalisation. Par ailleurs la croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale est associée à la taille à 2 ans des



enfants prématurés. Il existe un impact indépendant du Z-score de taille à la naissance et de la croissance en taille néonatale sur la taille à 2 ans.

Dans un sous-groupe de la cohorte nationale EPIPAGE 1, menée sur l'ensemble des enfants nés grands prématurés dans 9 régions de France en 1997, l'IMC maternel, mais surtout la perte de Z-score de taille pendant l'hospitalisation néonatale et l'augmentation d'IMC entre la sortie d'hospitalisation et 1 an augmentent le risque d'IMC > 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans. La croissance pondérale après la sortie et jusqu'à 12 mois semblant avoir peu d'effet sur le risque métabolique, il semble que la croissance en taille jusqu'à 12 mois puisse influencer l'évolution de l'IMC jusqu'à 12 mois et le risque de surpoids à 15 ans.

Durant leur hospitalisation en début de vie, les prématurés reçoivent une nutrition très riche en calories et en protéines afin d'assurer 1) une croissance aussi proche que possible de celle du fœtus au cours du troisième trimestre de grossesse et 2) un développement neurologique optimal à 2 ans. Un objectif majeur est d'éviter le RCEU qui nécessite par la suite une croissance de rattrapage. Ce rattrapage pondéral peut avoir des conséquences métaboliques néfastes. Il existe maintenant des arguments pour penser que la croissance en taille, reflétant l'accrétion de masse maigre, doit être surveillée de façon aussi attentive et que sa trajectoire soit associée avec le devenir neurologique et métabolique dans l'enfance.

Toutes ces données résultent d'études observationnelles et mettent en lumière des associations entre nutrition, croissance et devenir, et non des liens de causalité. Il est difficile d'envisager des études interventionnelles dans ce contexte. En effet, le nombre de facteurs périnataux pouvant influencer la croissance et le devenir sont très nombreux, comme le régime alimentaire de la mère allaitante, le niveau d'étude de la mère, la survenue d'une entérocolite

ulcéronecrosante, une dysplasie broncho-pulmonaire, des lésions cérébrales. Ceci rend la limitation des biais très complexe et ne permet que très difficilement des études interventionnelles.

### **III.1. Perspectives**

Dans notre service, la mesure de taille est réalisée avec un mètre ruban pour les enfants de moins de 1000g. Il serait plus pertinent d'utiliser des toises pour prématurés adaptées aux incubateurs fermés. Ces travaux démontrent que la croissance en taille pendant l'hospitalisation des prématurés a une influence à long terme et incitent à adapter notre prise en charge nutritionnelle non pas seulement sur la croissance pondérale, mais également sur la croissance staturale, réévaluée très régulièrement.

Dans ces travaux, nous rapportons la croissance staturale et pondérale en Z-score selon les courbes de croissance d'Olsen ou de Fenton. Cependant dans les services de néonatalogie et les équipes de recherche, il existe une grande hétérogénéité des méthodes d'évaluation de la croissance. Nous avons effectué un travail pour essayer de mettre en lumière l'intérêt de cette méthode en comparaison avec l'utilisation des g/kg/j. Ces travaux sont détaillés dans l'Appendice. Il semble indispensable d'uniformiser les méthodes d'évaluation de la croissance staturo-pondérale afin de pouvoir comparer les travaux de recherche dans ce domaine.

Dans l'avenir, il semble particulièrement intéressant de suivre ces cohortes afin d'évaluer le développement neurologique et la taille à 5 ans. Nous avons des données précises sur la nutrition reçue par les enfants inclus dans ces cohortes, leur croissance et leur composition corporelle néonatale, il est en projet de mesurer leur composition corporelle de façon plus

précise par pléthysmographie par déplacement d'air (BOD POD®) dans l'enfance ainsi que d'évaluer la vitesse de l'onde de pouls, premier marqueur de l'atteinte vasculaire. Ces données devraient nous permettre de mieux cerner les facteurs de risque métabolique chez ces enfants. Cette évaluation sera analysée en fonction des différents paramètres périnataux et du sexe. Le CHU de Nantes dispose pour cela d'une plateforme d'évaluation métabolique pédiatrique (BOD POD®, évaluation de la vitesse de l'onde de pouls).

Après ces travaux, plusieurs questions subsistent. En premier lieu, quel est le mécanisme de l'augmentation précoce du pourcentage de masse grasse des nouveau-nés prématurés avant l'âge du terme ? Est-ce la conséquence d'une malnutrition, puisqu'on observe souvent une accréation de masse grasse lors de la correction d'une dénutrition chez l'adulte ? Ou bien cette accréation de masse grasse est-elle une augmentation physiologique 'programmée' pour démarrer dès la naissance, quel que soit le terme de naissance (pour améliorer en particulier la thermorégulation) ?

Nos résultats montrent que la variation d'IMC entre la sortie d'hospitalisation et 12 mois est fortement associé au risque d'IMC supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile à 15 ans. Ces données suggèrent que le facteur délétère pourrait être un défaut de croissance en taille pendant la première année de vie après le retour à domicile sur le risque de surpoids à 15 ans. Beaucoup de nouveau-nés prématurés connaissent une perte de Z-score de taille pendant l'hospitalisation néonatale. La cinétique 'idéale' de rattrapage de cette perte de croissance en taille n'est pas connue et nécessite des études complémentaires. L'objectif final est l'absence de perte de croissance en taille pendant l'hospitalisation.

Le défaut d'accrétion de masse maigre plus sévère chez les garçons n'est pas bien expliqué. En effet le manque relatif de masse maigre observé chez les garçons prématurés est surprenant car la sécrétion d'androgènes est connue pour être plus élevée chez les prématurés. On sait que les prématurés garçons sont plus sévèrement malades que les filles pendant l'hospitalisation néonatale. Dans ce contexte, les garçons pourraient être exposés à une sécrétion plus importante de cortisol induite par le stress. Le cortisol peut augmenter le catabolisme protéique et la dépense énergétique, rendant difficile l'accrétion de masse maigre. Cette hypothèse demande à être confirmée. Faut-il envisager une nutrition néonatale différente selon le sexe de l'enfant ? C'est là aussi une question ouverte. D'autant plus que physiologiquement la composition du lait maternel est différente selon le sexe de leur enfant allaité. Le contenu énergétique du lait de mères de garçons est plus élevé que celui des mères de filles (67,68).

## **IV. APPENDICE**

### ***IV.1 (Article 6) Pediatrics. Soumis***

Lors de ces différents travaux et lors de discussions avec des chercheurs, nous nous sommes intéressés aux méthodes de mesure de la vitesse de croissance pondérale. En effet, dans la littérature, la vitesse de croissance pendant l'hospitalisation est mesurée par des méthodes très variables selon les équipes. Fenton et al. ont montré en 2017 que de nombreuses méthodes étaient utilisées (69). La méthode des g/kg/j est moins utilisée qu'avant 2005. Elle présente une variabilité selon la date de la première mesure, le dénominateur utilisé, le nombre de subdivisions de périodes. La méthode des g/kg/j peut être utilisée grâce à un modèle exponentiel décrit par Patel. Un modèle exponentiel est souvent utilisé pour estimer la vitesse de croissance des systèmes biologiques. Il suppose que la croissance sur un temps donné est fonction du poids précédent. Ce modèle suit la formule suivante : vitesse de

croissance =  $[1000 \times \ln (\text{poids de sortie/poids de naissance})] / \text{durée d'hospitalisation}$ . Ce modèle exponentiel est considéré comme précis (70,71). Il a été utilisé par plusieurs auteurs (72,73). La méthode des Z-scores est de plus en plus utilisée. Elle présente aussi des variations selon la courbe de référence choisie. A titre d'exemple, Ehrenkranz et al. ont montré une association entre vélocité de croissance en g/kg/j pendant l'hospitalisation de nouveau-nés de moins de 1000g avec le développement neurologique entre 18 et 22 mois (2). Frondas et al. ont mis en évidence une association entre croissance mesurée par différence de Z-score de poids pendant l'hospitalisation et risque de développement neurologique non optimal à 24 mois (3). Il semble indispensable de standardiser les méthodes d'évaluation de la croissance dans les services de néonatalogie (74). Fenton et al. ont comparé plusieurs méthodes de vélocité de croissance mais n'ont pas inclus les variations de Z-scores de poids dans son analyse (75).

Nous avons étudié la concordance chez des prématurés de moins de 32 SA de deux méthodes de mesure de la vélocité de croissance : g/kg/j selon le modèle exponentiel de Patel d'une part, et la variation de Z-score de poids selon les courbes de Fenton d'autre part. L'objectif secondaire était de mettre en évidence les facteurs expliquant un défaut de concordance entre les deux méthodes.

Cette étude est basée sur une cohorte de naissances, incluant les nouveau-nés prématurés  $\leq 32$  SA, entre janvier 2003 et décembre 2015 suivis dans le Réseau Grandir Ensemble. Les données de croissance étaient recueillies à la naissance et en sortie d'hospitalisation. Pour calculer la vélocité de croissance par modèle exponentiel, nous avons calculé la relation exponentielle entre le poids de naissance et le poids de sortie et la durée d'hospitalisation. Un modèle exponentiel présume que la croissance soit à une vitesse constante au cours du temps.

La formule suivante a été utilisée :

Vélocité de croissance par modèle exponentiel =  $[1000 \times \ln (\text{poids de sortie} / \text{poids de naissance})] / \text{durée d'hospitalisation}$

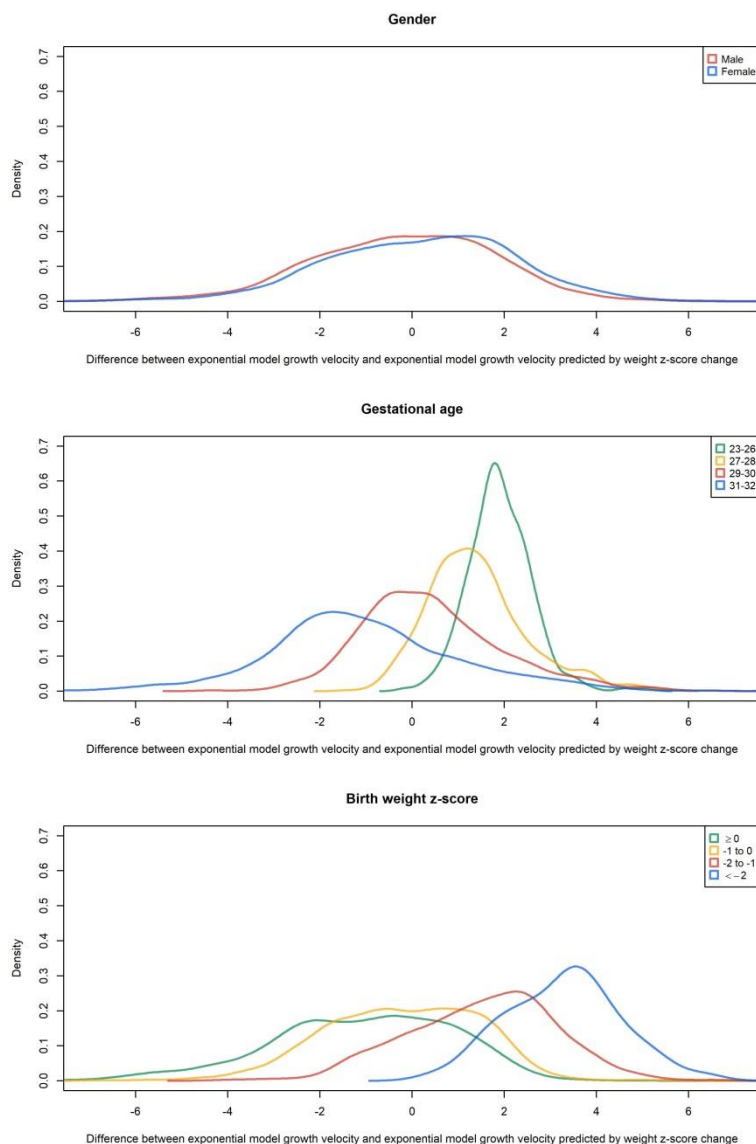
Pour calculer la vélocité de croissance par variation de Z-score, nous avons calculé les Z-scores de poids en utilisant la méthode des LMS selon les courbes de croissance de Fenton. (63).

Vélocité de croissance par variation de Z-score = Z-score de poids de sortie – Z-score de poids de naissance

Ces deux méthodes ayant des unités différentes, un modèle de régression linéaire a été construit pour prédire ce que serait la vélocité de croissance par modèle exponentiel en utilisant la vélocité de croissance par variation de Z-score. La vélocité de croissance par modèle exponentiel et la vélocité de croissance par modèle exponentiel prédite par les variations de Z-score ont été utilisées pour évaluer la concordance entre les deux méthodes. Nous avons choisi arbitrairement des limites de concordance qui nous paraissent pertinentes en pratique clinique. Nous considérons une limite de +/- 2 g/kg/j comme une concordance acceptable, +/- 4 g/kg/j comme une concordance pauvre et au-dessus de 4 g/kg/j une mauvaise concordance.

Nous analysons les données de 3954 enfants. La vélocité de croissance médiane par modèle exponentiel est de 11.4 g/kg/j (IQR 9,9 ; 12,9) et la vélocité de croissance médiane par variation de Z-score est -1,10 (-1,50 ; -0,60). Dans la population, 2471 enfants (62,5%) ont une différence de moins de 2 g/kg/j entre les deux méthodes de vélocités de croissance, 1278 enfants (32,3%) ont une différence entre 2 et 4 g/kg/j et 205 enfants (5,2%) une différence

supérieure à 4 g/kg/j. Dans une analyse multivariée, le sexe féminin, un âge gestationnel faible, un faible Z-score de poids de naissance, une corticothérapie anténatale et l'allaitement maternel sont associés avec une augmentation de la différence entre les deux méthodes de vélocité de croissance. Le Z-score de poids de naissance et l'âge gestationnel expliquent respectivement 31% et 25% de la variance de ces différences (**Figure 7**). Les autres facteurs réunis expliquent moins de 1% de la variance.



**Figure 7 :** *Densité de différences entre le modèle exponentiel de vélocité de croissance et le modèle exponentiel prédit par la variation de Z-score de poids pendant l'hospitalisation néonatale en fonction du sexe, de l'âge gestationnel et du Z-score de poids de naissance (n=3954)*

Les variations de Z-score de poids prennent en considération l'âge gestationnel et le sexe. Cette méthode semble donc plus pertinente pour évaluer la vélocité de croissance d'une

population incluant des enfants d'âge gestationnel différent. Ce résultat nous semble particulièrement intéressant afin de confirmer un choix de méthode de mesure de la vitesse de croissance, qui devrait être appliquée dans l'ensemble des services de néonatalogie et dans l'ensemble des études s'intéressant à la croissance des nouveau-nés prématurés.



## **Neonatal growth velocity of preterm infants: Patel exponential model versus weight Z-score change**

Laure Simon<sup>1,2</sup>, MD, Matthieu Hanf<sup>3</sup>, PhD, Anne Frondas-Chauty<sup>1,2</sup>, PhD, Dominique Darmaun<sup>4</sup>, PhD, Valérie Rouger<sup>5</sup>, PhD, Géraldine Gascoin<sup>6</sup>, PhD, Cyril Flamant<sup>1,2</sup>, PhD, Jean-Christophe Rozé<sup>1,2,4</sup>, PhD

1. Department of Neonatal Medicine, Nantes University Hospital, Nantes, France
2. Epidemiologie Clinique, Centre d'Investigation Clinique (CIC004), Nantes University Hospital, Nantes, France
3. INSERM, Clinical Investigation Center, Nantes University Hospital, Nantes, France.
4. INRA, UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Nantes University Hospital, Nantes, France
5. Réseau "Grandir Ensemble", Nantes University Hospital, Nantes, France.
6. Department of Neonatal Medicine, Angers University Hospital, Angers, France.

**Corresponding author:** Laure Simon

**Short title:** Measuring neonatal growth velocity of preterm infants

**Financial disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Funding source:** The LIFT (Loire Infant Follow-Up Team) cohort is supported by grants from the Regional Health Agency of Pays de la Loire

**Conflict of interests:** The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

### **What's Known on This Subject:**

Different methods are used to assess the growth velocity of preterm infants during neonatal hospital stay. A recent systematic review concludes that more research is needed to identify which methods are preferable to quantify the growth of preterm infants.

### **What's This Study Adds:**

Growth velocity assessed by exponential model and weight Z-score change disagreed substantially. Change of weight Z-score takes into account gestational age and gender and seems to be more suitable to analyze a population of preterm infants with different gestational age.

## ABSTRACT

**Background:** Different methods are used to assess the growth of preterm infants during neonatal hospital stay. The primary objective was to compare two methods for assessing growth velocity: g/kg/d according to the Patel exponential model (EM) and change in weight z-score (ZS) according to Fenton curves. The secondary objective was to highlight factors influencing the level of agreement between the two methods.

**Methods:** Preterm infants born before 33 weeks were included. Growth velocity was computed by EM and ZS methods and linear regression was used to predict what growth velocity by EM method would be obtained using the ZS method. Differences between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method were then used to assess the level of agreement between the two methods. A difference between -2 and +2 g/kg/day was considered as fair agreement, greater than  $\pm 4$  g/kg/day as poor agreement, and as disagreement otherwise.

**Results:** Among the 3954 children included, we observe a fair agreement in 2471 children (62.5%), a poor agreement in 1278 (32.3 %) and a disagreement in 205 children (5.2%). Birth weight and gestational age explained 31% and 25%, respectively, of the variance in the difference between the two methods.

**Conclusions:** In more than a third of enrolled children, the two methods for measuring growth velocity disagreed substantially. As variation of weight Z-score takes into account infant gestational age and gender, it seems to be more suitable to analyze a population of preterm infants with a wide range of gestational age.

## INTRODUCTION

Ensuring adequate growth in very preterm infants during neonatal hospital stay represents a challenge and a top priority for neonatologists. The aim of the nutritional management of preterm infants is to support a growth trajectory which mimics the fetal growth during the 3<sup>rd</sup> trimester of gestation, which is normally associated with a tripling in fetal weight (1,76). Growth rate in the perinatal period is associated with neurologic and metabolic outcomes (53,77). Ehrenkranz et al. showed that a higher weight gain based on g/kg/d measurements

during neonatal hospital stay was associated with better neurologic outcomes between 18 and 22 months of age in preterm infants (2). Frondas et al. drew similar conclusions with a growth analysis based on change in weight Z-score (3).

The measurement of postnatal growth is thus central for the clinical care and investigation of very preterm infants. However, no clear consensus currently exists concerning the methods suitable to quantify growth in this population leading clinicians and researchers to use a variety of methods (7–10). A recent systematic review concludes that more research is clearly needed in the field to identify which methods are preferable to quantify the growth of very preterm infants (69).

Two of the most frequently used methods to calculate weight gain velocity use g/kg/d and change in Z-score relative to an intrauterine or postnatal reference growth chart (69). Over the last decade, growth velocity was frequently assessed by change of weight Z-score in spite of the fact that Patel showed that g/kg/d estimates based on an exponential model were accurate (71,78). The latter model was used to assess the growth of preterm infants during neonatal hospitalization by several authors (72,73). Similarly, Fenton et al. recently examined how well growth velocity recommendations for preterm infants fit with current growth references but did not include Z-score methods in their analysis (75). Although it is necessary to evaluate whether the methodological differences between measurement methods may significantly impact the calculated growth velocity, no clear evaluation of the agreement between g/kg/d and change in Z-score was performed until now.

The aim of this study was thus to determine in preterm infants of less than 33 weeks of gestational age whether the two methods for measuring the growth velocity: g/kg/d according to the Patel exponential model (EM), and change in weight Z-score (ZS) according to Fenton curves, resulted in concordant results. The secondary objective was to highlight factors influencing the level of agreement between these two methods.

## **PATIENTS AND METHODS**

### *Patients*

The study population was composed of preterm infants enrolled in the Loire Infant Follow-up Team (LIFT) cohort, born at <33 weeks of gestation between January 2003 and December

2015. The LIFT network encompasses 24 maternity clinics including 5 neonatal intermediate or intensive care units in the Pays-de-la-Loire region. The children's parents provided (64) written informed consent before inclusion in the LIFT cohort.

#### Evaluation of growth and agreement between the two methods

Data on growth were recorded at birth and at discharge. Body weight was measured on an electronic scale accurate to the nearest 1 g.

Growth velocity was computed by two methods, EM and ZS methods:

[1] To compute growth velocity (g/kg/d) using EM method, we calculated the exponential relationship between initial weight (W1) and weight at the second time point (Wn) as a function of time, with D representing day of life (78). An exponential model assumes that growth occurs at a constant fraction (k) of the previous weight, such that weight changes over time by some fraction of the previous weight. To compute growth velocity by EM method, the following formula was used:

Growth velocity (g/g/d) by EM method =  $[1000 \times \ln(\text{discharge Weight} / \text{birth Weight})] /$  length of hospital stay, where ln is the natural logarithm, and weights are expressed in grams, and length of hospital stay in days.

Growth velocity by EM method was called EM growth velocity.

[2] To compute growth velocity using ZS method, we calculated Z-score by using  $\lambda$ - $\mu$ - $\sigma$  method (LMS). We used Fenton growth chart for birth and discharge (64). The following formula was used:

Growth velocity by ZS method = weight ZS at discharge – weight ZS at birth.

Growth velocity calculated by ZS method was called ZS growth velocity.

Because EM and ZS growth velocities are expressed in different units, linear regression was used to predict what the EM growth velocity would be, given the ZS method. Differences between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method were then used to assess the level of agreement between the two methods.

#### Statistical analysis

To compare differences between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method, the 95% limits of agreement (1.96 standard deviation of the difference) as formalized by Bland and Altman (79) were computed. Normality of the differences was checked. Values obtained by the two methods were plotted against each other with the

calculated 95% limits of agreement. Three limits of agreements were preliminary defined between the two methods based on clinical pertinence and literature. A limit of agreement between  $\pm 2$  g/kg/day was considered as fair agreement, between  $\pm 4$  g/kg/day as poor agreement and as disagreement otherwise.

The difference between the two methods was visually inspected according to gender, gestational age, and birth weight ZS. Multivariable regression analyses were then used to determine the adjusted relationships between the differences and 1) characteristics of the child 2) characteristics of the mother and her pregnancy and 3) characteristics of the neonatal hospital stay as independent variables.

All the analyses were performed with the statistical software R. Significance level was set to  $p < 0.05$ . To describe the study population, medians and interquartile ranges (IQR) were computed for continuous variables and compared between groups using a Mann-Whitney test as well as proportions for categorical variables and chi-square tests for their comparisons.

## RESULTS

### Baseline characteristics

We included 4,652 children born  $< 33$  weeks of gestational age between January 2003 and December 2015, who had been enrolled in the LIFT network. The study population consisted of the 3,954 children (85.0%) with no missing data concerning birth weight and weight at discharge. The baseline characteristics of the patients are described in **Table 1**. In the 3,954 included preterm children, 2099 (53.1%) were male, 278 (7.0%) had a gestational age below 26 weeks of gestation and 1950 (49.3%) above 30 weeks of gestation. Median birth and discharge weights were 1320 g (IQR: 1030 ; 1590 g) and 2500 g (IQR: 2200 ; 2800 g), respectively, with an associated median EM growth velocity of 11.4 g/kg/day (IQR: 9.9 ; 12.9 g/kg/day) and a median ZS growth velocity of -1.10 (-1.50 ; -0.60) during hospital stay.

### Agreement between EM and ZS growth velocity methods

**Figure 1** shows the observed relationship between EM and ZS growth velocity values as well as the 95% limits of agreement computed according to Bland and Altman. The mean difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method was 0.0 g/kg/day with a standard deviation of 2.1 g/kg/day. These differences were observed in

both directions and followed a Gaussian distribution. The calculated 95% limits of agreement was  $\pm 4.2$  g/kg/day meaning that the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method was in 95% of cases within  $\pm 4.2$  g/kg/day of the observed EM growth velocity. According to our predefined cut-offs, this observed agreement between the two methods was classified as disagreement.

In the study population, 62.5% (n = 2471) of children had a difference of less than 2 g/kg/day, 32.3% (n = 1278) a difference of more than  $\pm 2$  g/kg/day, and 5.2% (n = 205) a difference of more than  $\pm 4$  g/kg/day between the two methods for measuring growth velocity.

#### Identification of factors influencing the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method

**Figure 2** shows the density of the differences between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method during neonatal hospitalization according to gender, gestational age and birth weight Z-score. Results of the multiple regression analysis are shown in **Table 2**. On multivariable analysis, child's gender, gestational age, birth weight, socio-economic level, late onset infection and breastfeeding at discharge had a significant impact on the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method ( $p < 0.05$ ). In this multivariable analysis, female gender, low gestational age, low birth weight Z-score, antenatal corticosteroid treatment and no breastfeeding at discharge increased the observed difference between the two methods. Bronchopulmonary dysplasia with oxygen treatment for  $> 28$  days significantly decreased the observed difference between the two methods. Birth weight and gestational age explained 31% and 25%, respectively, of the variance in the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method. All others included variables explained less than 1% of the variance.

## **DISCUSSION**

In this study, we highlight the disagreement between two methods commonly used for neonatal growth assessment, growth velocity by EM and ZS methods. In our population, a fair agreement between the two methods was found in only 62.5% of preterm children, 32.3% had a poor agreement and 5.2% a disagreement. The cut-off of 2 and 4 g/kg/d are arbitrary but they seem to be relevant for clinical practice. Moreover, it corresponds to the change of weight gain quartiles in the study by Ehrenkranz et al (2) (between 2.2 and 3.6 g/kg/d).

Birth weight and gestational age explained 31% and 25%, respectively, of the variance in the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method. All others included variables explained less than 1% of the variance. Difference between the two methods increased when gestational age decreased. Growth velocity during the third trimester of gestation is not linear and highly depends on weeks of gestation (9,57,64,75). The change of weight Z-score takes into account gestational age, and therefore seems more physiologically relevant to assess growth during the third trimester of gestation.

Gender is associated with the difference between EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method. Nutrition and growth may affect boys more dramatically than girls (3,80). Boys may be more vulnerable to the stress associated with birth. Studies on placentae of mothers who delivered prematurely described sex-specific alterations of pro-oxidant/antioxidant balance with a predominantly pro-oxidant status in placentae of male infants (81). Growth trajectories therefore are different for boys and girls. Contrary to EM, ZS growth velocity according to Fenton curves takes into account the known difference between boys and girls.

Fenton standards were used to compute ZS. Other standards exist and could question the validity of our results. There is no consensus on which growth curve should be used. We have chosen to use Fenton curves for several reasons 1) the curves had been established from a large sample of newborns 2) the LMS data used to calculate weight, length and head circumference ZS in her reference curve were kindly provided by Dr Fenton; and 3) the curves are specific for boys and girls. Moreover, similar trends were however observed when using Olsen curves (57) (**Supplementary Figures 1 and 2, Supplementary Table 1**) confirming the robustness of the disagreement between EM and ZS methods.

With a fair agreement between the two methods for 62.5% of preterm children, we understand that clinicians use either of the methods for clinical practice and research (69). Nevertheless, poor agreement or disagreement was observed in 37.5% of children in our cohort. We believe the use of an exponential calculation of weight gain velocity is questionable. The rapid early growth observed in preterm infants indeed does not sustainably follow an exponential trajectory, but rather decreases rapidly after early infancy (82). We fully agree with Fenton et al who recently suggested (75) that ZS growth velocity calculation warrants consideration.

The choice of an appropriate method of growth assessment is important both for clinical practice and research. Postnatal growth is used to guide day-to-day decisions, such as determining the feeding regimen of preterm infants. The lack of standardization of methods of

growth assessment makes comparisons between studies difficult and represents an obstacle for the translation of results from research studies into improved clinical guidelines. It therefore appears urgent to standardize the methods for measuring growth velocity in preterm infants.

Our study suffered several limitations. First, when comparing children included and not included in the analysis, significant differences could be seen (**Supplementary Table 2**). Preterm children with an antenatal corticosteroid treatment, bronchopulmonary dysplasia, and breastfeeding at discharge were indeed overrepresented in those included in the analysis. All these factors were shown to be significantly associated with observed differences between the two methods. However, because 1) our study was based on a large number of children (n=3,954) with a good distribution in all studied variables 2) the number of not included children was relatively small (n=698, 15%), 3) no differences in anthropometric data were observed between included and not included children and 4) this restriction did not result in obvious selection bias (identified factors were indeed both positively and negatively correlated to observed differences), this bias was of limited impact. Nevertheless, the main strength was the large sample of preterm infants enrolled and the population-based birth cohort.

## **CONCLUSION**

A fair agreement between the two methods for assessing growth velocity: EM growth velocity and EM growth velocity predicted by ZS method was observed in only 62.5% of preterm children in our cohort. Birth weight and gestational age explained the bulk of the variance in the difference between the two methods. As variation of weight Z-score takes into account both gestational age and gender, this approach seems to be more suitable to analyze a population with a wide range of gestational age. One standardized method of growth assessment should be adopted, and we propose the use of variation of weight Z-score according to Fenton's revised growth curves.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We sincerely thank Dr Fenton for sharing with us the LMS of the growth curves she published in 2013.



## REFERENCES

1. 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.
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1253–61.
3. Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel PY, et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Sep;99(5):F366-372.
4. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 16;358:j3448.
5. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation.* 2005 Apr 19;111(15):1897–903.
6. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 6 y of age in children born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2018 May 1;107(5):717–24.
7. Leunissen RWJ, Oosterbeek P, Hol LKM, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):445–51.
8. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev.* 2009 Jun;85(6):349–52.
9. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976 Dec;40(4):329–41.

10. Lohman TG, Going SB. Multicomponent models in body composition research: opportunities and pitfalls. *Basic Life Sci.* 1993;60:53–8.
11. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3 Suppl):388S-396S.
12. Lingwood BE. Bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid status and body composition in neonates--the good, the bad and the unknown. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan;67 Suppl 1:S28-33.
13. Ramel SE, Zhang L, Misra S, Anderson CG, Demerath EW. Do anthropometric measures accurately reflect body composition in preterm infants? *Pediatr Obes.* 2017;12 Suppl 1:72–7.
14. Kiger JR, Taylor SN, Wagner CL, Finch C, Katikaneni L. Preterm infant body composition cannot be accurately determined by weight and length. *J Neonatal-Perinat Med.* 2016 Sep 16;9(3):285–90.
15. Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Rozé J-C, Darmaun D. Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res.* 2012 Jul;72(1):26–31.
16. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):90–5.
17. Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Urlando A, et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr.* 2004 Apr;79(4):653–60.
18. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res.* 2000 May;47(5):578–85.
19. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr.* 1982 May;35(5 Suppl):1169–75.
20. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res.* 2003 Mar;53(3):486–92.

21. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PloS One*. 2011 Jan 5;6(1):e14489.
22. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Sep;53(3):333–8.
23. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e640-649.
24. Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender- and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e645-651.
25. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):211–5.
26. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics*. 1967 Nov;40(5):863–70.
27. Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr*. 2000 Sep;130(9):2188–94.
28. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):416.e1-6.
29. Forest MG, de Peretti E, Bertrand J. Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, 4-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. *J Steroid Biochem*. 1980 Jan;12:25–36.

30. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Sep;94(5):F368-372.
31. Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JC, et al. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 May;80(3):F188-191.
32. Aimone A, Rovet J, Ward W, Jefferies A, Campbell DM, Asztalos E, et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Oct;49(4):456–66.
33. Koo WWK, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec;84(6):1357–64.
34. Amesz EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50(2):200–7.
35. Meyers JM, Greecher CP, Shaffer ML, Shenberger JS. Potential influence of total parenteral nutrition on body composition at discharge in preterm infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013 Oct;26(15):1548–53.
36. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:108–15.
37. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012 Dec 4;345:e7961.

38. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e883-891.
39. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD, Nichd Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2006 Oct;95(10):1239-48.
40. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, et al. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):63-70.
41. Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Mar;16(2):175-81.
42. Finken MJJ, Dekker FW, Zegher F de, Wit JM. Long-term Height Gain of Prematurely Born Children With Neonatal Growth Restraint: Parallellism With the Growth Pattern of Short Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*. 2006 Aug 1;118(2):640-3.
43. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr*. 2015 Jan;174(1):33-41.
44. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004 Dec;23(6 Suppl):588S-595S.
45. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1836-45.
46. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):e1240-1263.

47. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007 May 17;356(20):2053–63.
48. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
49. 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.
50. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):1943–9.
51. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101(11):1026–31.
52. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S7-16.
53. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e899-906.
54. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e572-581.
55. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430–40.
56. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2329–37.

57. 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.
58. Andersen GS, Girma T, Wells JCK, Kæstel P, Michaelsen KF, Friis H. Fat and fat-free mass at birth: air displacement plethysmography measurements on 350 Ethiopian newborns. *Pediatr Res*. 2011 Nov;70(5):501–6.
59. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, Turpeinen U, Hämäläinen E, Stenman U-H, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):98–105.
60. Lee HC, Green C, Hintz SR, Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e644-650.
61. Picaud J-C. Croissance et composition corporelle des enfants grands prématurés bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle individualisée. *Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie*; 2017 Dec; Paris.
62. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PloS One*. 2011;6(5):e20004.
63. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992 Jul;11(10):1305–19.
64. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013 Jun 11;13:92.
65. Jääskeläinen A, Pussinen J, Nuutinen O, Schwab U, Pirkola J, Kolehmainen M, et al. Intergenerational transmission of overweight among Finnish adolescents and their parents: a 16-year follow-up study. *Int J Obes* 2005. 2011 Oct;35(10):1289–94.

66. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1–2):32–41.
67. Powe CE, Knott CD, Conklin-Brittain N. Infant sex predicts breast milk energy content. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc.* 2010 Feb;22(1):50–4.
68. Hahn W-H, Song J-H, Song S, Kang NM. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017 Jul;30(13):1608–12.
69. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3).
70. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1466–73.
71. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2009 Sep;29(9):618–22.
72. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e84-92.
73. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jan;101(1):F50-55.
74. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res.* 2016 Jun;79(6):810–20.



75. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants- Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2017 Dec 12;
76. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985 May;75(5):976–86.
77. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Oct;104(10):974–86.
78. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1466–73.
79. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jul;22(1):85–93.
80. Simon L, Borrego P, Darmaun D, Legrand A, Rozé J-C, Chauty-Fronidas A. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *Br J Nutr.* 2013 Mar 28;109(6):1105–8.
81. Stark MJ, Hodyl NA, Wright IMR, Clifton VL. Influence of sex and glucocorticoid exposure on preterm placental pro-oxidant-antioxidant balance. *Placenta.* 2011 Nov;32(11):865–70.
82. de Onis M, Siyam A, Borghi E, Onyango AW, Piwoz E, Garza C. Comparison of the World Health Organization growth velocity standards with existing US reference data. *Pediatrics.* 2011 Jul;128(1):e18-26.

## TABLES AND FIGURES

**Table 1:** Characteristics of the population

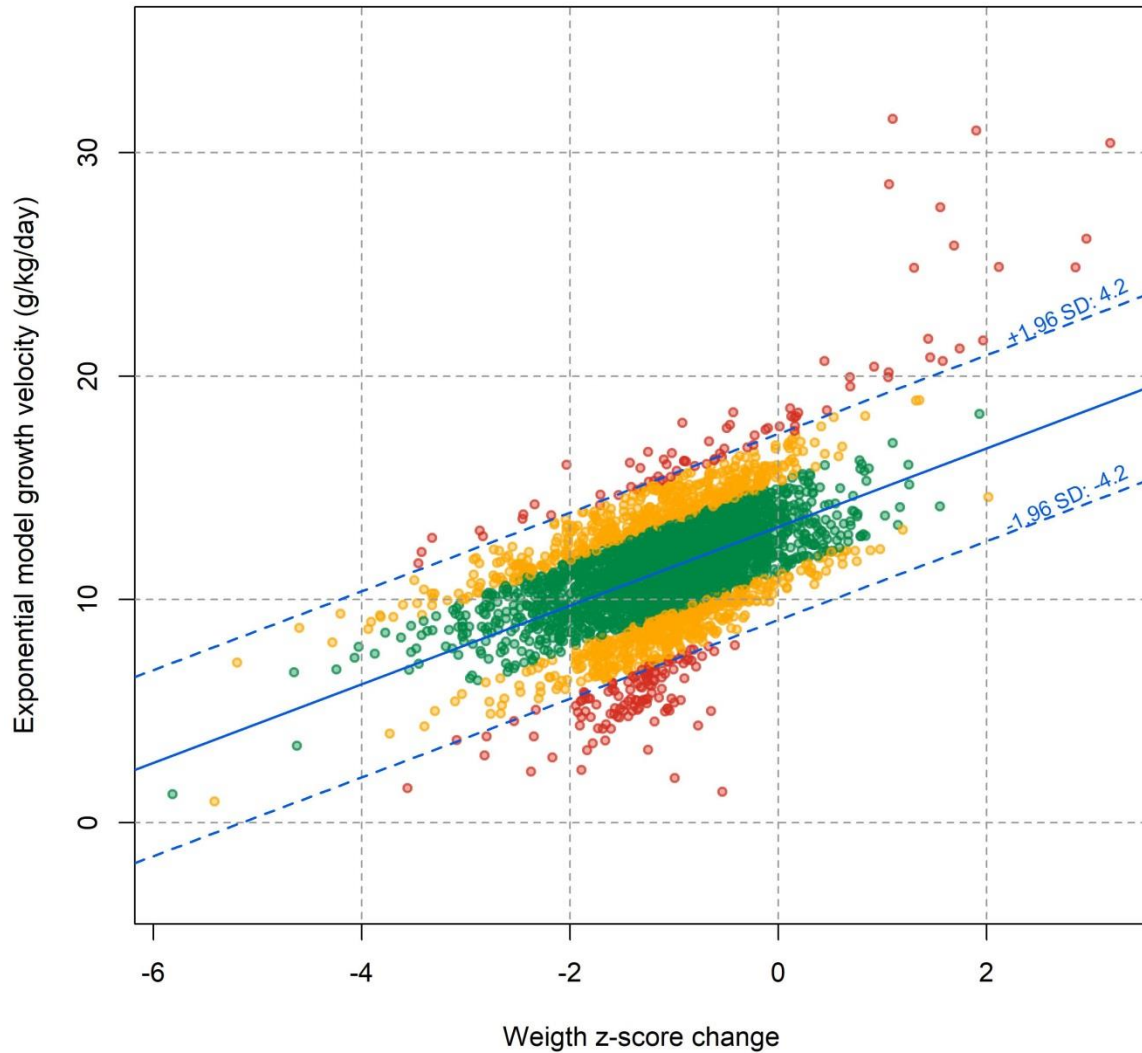
Variable	Category	n (%) N=3,954
<b>Children's characteristics</b>		
Child's gender, n (%)	Male	2099 (53.1)
Gestational age, n (%)	23-26 wks	278 (7.1)
	27-28 wks	685 (17.3)
	29-30 wks	1041 (26.3)
	31-32 wks	1950 (49.3)
Birth weight	< 1000 g	939 (23.7)
	1000-1500 g	1724 (43.6)
	> 1500 g	1291 (32.7)
Birth weight, g	Median (IQR)	1320 (1030,1595)
Birth weight Z-score	Median (IQR)	-0.4 (-1.1,0.1)
Discharge weight, g	Median (IQR)	2520 (2200,2810)
Discharge weight Z-score	Median (IQR)	-1.2 (-1.8,-0.6)
Growth velocity, g/kg/day	Median (IQR)	11.4 (9.9,12.9)
Weight Z-score change	Median (IQR)	-0.7 (-1.2,-0.3)
Parent's socioeconomic level, n (%)	Higher level	514 (13)
<b>Mother and pregnancy characteristics</b>		
Multiple pregnancy, n (%)	Yes	1323 (33.5)
Antenatal corticotherapy, n (%)	Yes	2453 (62)
Hypertension during pregnancy, n (%)	Yes	675 (17.1)
<b>Neonatal hospitalization characteristics</b>		
Apgar score at 5 min, n (%)	<7	363 (9.2)
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	No oxygen therapy	2193 (55.5)
	O <sub>2</sub> <28 days	1350 (34.1)
	O <sub>2</sub> ≥ 28 days	411 (10.4)
Late onset infection	Yes	932 (23.6)
Breastfeeding at discharge, n (%)	Yes	774 (19.6)

Weight Z-score change was calculated as the weight Z-score at hospital discharge minus the weight Z-score at birth.

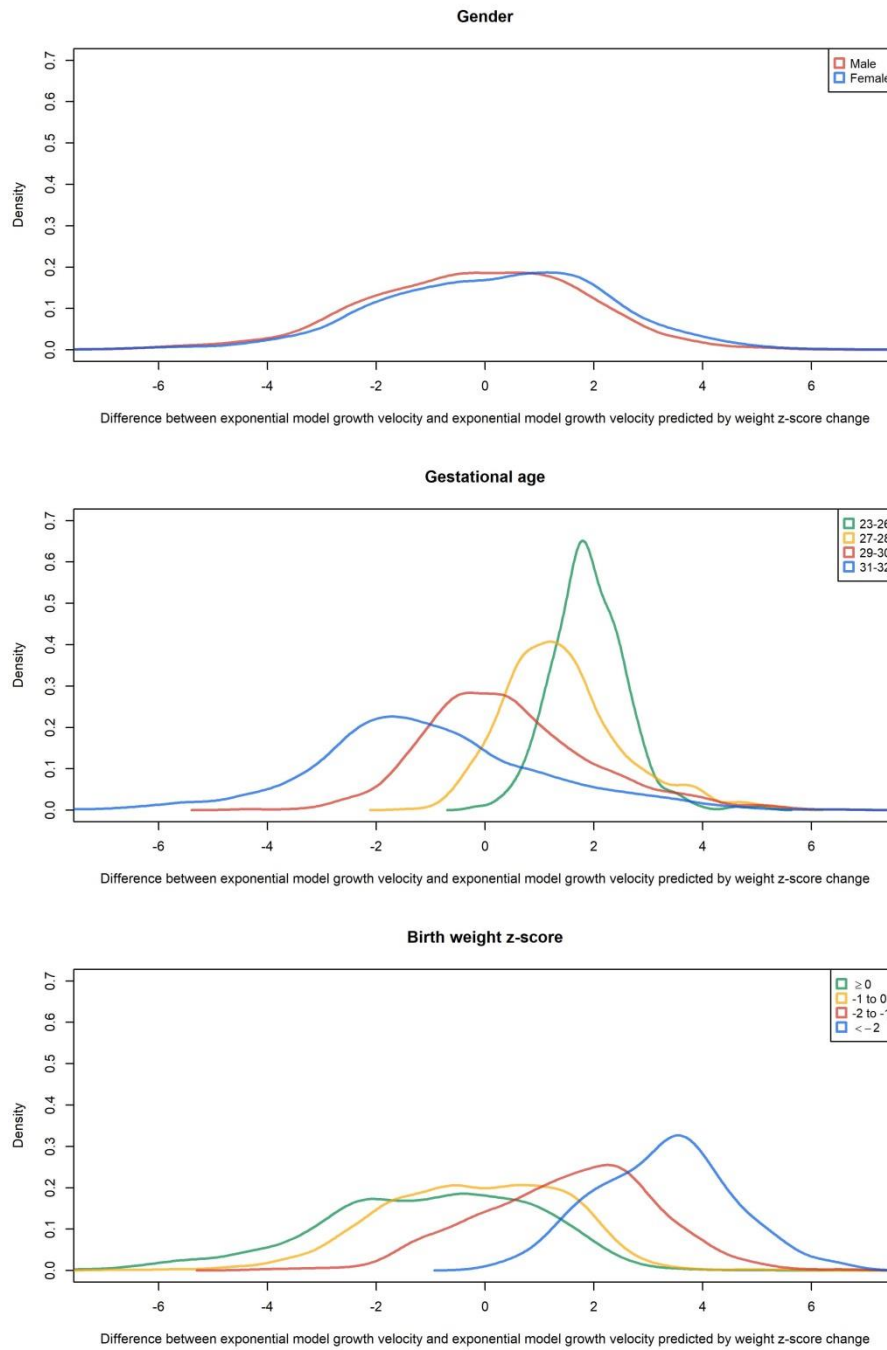
**Table 2:** Multiple regression analysis for factors associated with the difference between exponential model growth velocity and exponential model growth velocity predicted by weight Z-score change according to Fenton curves (n=3,954)

Variable	Category	Estimate (95 %-CI)	P-value
<i>Children's characteristics</i>			
<b>Child's gender</b>	<i>Male</i>	0	-
	<i>Female</i>	0.22 (0.14, 0.3)	< 0.001
<b>Gestational age</b>	<i>23-26 wk</i>	3.53 (3.34, 3.72)	< 0.001
	<i>27-28 wk</i>	2.76 (2.63, 2.89)	< 0.001
	<i>29-30 wk</i>	1.72 (1.62, 1.83)	< 0.001
	<i>31-32 wk</i>	0	-
<b>Birth weight Z-score</b>	< -2	5.09 (4.8, 5.38)	< 0.001
	[-2; -1[	3.02 (2.9, 3.15)	< 0.001
	[-1 ; 0[	1.1 (1, 1.2)	< 0.001
	≥ 0	0	-
<b>Parent's socioeconomic level</b>	<i>Lower level</i>	0.08 (-0.05, 0.02)	0.22
<i>Mother and pregnancy characteristics</i>			
<b>Multiple pregnancy</b>	Yes	0.05 (-0.04, 0.14)	0.27
<b>Antenatal corticotherapy</b>	Yes	0.16 (0.07, 0.24)	< 0.001
<b>Hypertension during pregnancy</b>	Yes	0.09 (-0.02, 0.21)	0.10
<i>Neonatal hospitalization characteristics</i>			
<b>Apgar score at 5 min</b>	<7	-0.05 (-0.19, 0.1)	0.53
<b>Bronchopulmonary dysplasia</b>	No oxygen therapy	0	-
	O2 < 28 days	-0.07 (-0.16, 0.02)	0.14
	O2 ≥ 28 days	-0.16 (-0.32, -0.01)	0.04
<b>Late onset infection</b>	Yes	-0.04 (-0.15, 0.07)	0.50
<b>Breastfeeding at discharge</b>	No	0.37 (0.27, 0.48)	< 0.001

**Figure 1:** Scatterplot and 95% limits of agreement of the relationship between exponential model (EM) growth velocity and EM growth velocity predicted by weight Z-score change according to Fenton curves during neonatal hospital stay (n=3,954)



**Figure 2:** Density of the differences between exponential model growth velocity and exponential model growth velocity predicted by weight Z-score change according to Fenton curves during neonatal hospital stay according to gender, gestational age and birth weight Z-score (n=3,954)



## SUPPLEMENTARY MATERIEL

**Supplementary Table 1:** Multiple regression analysis for factors associated with the difference between exponential model growth velocity and exponential model growth velocity predicted by weight Z-score change according to Olsen curves (n=3,954)

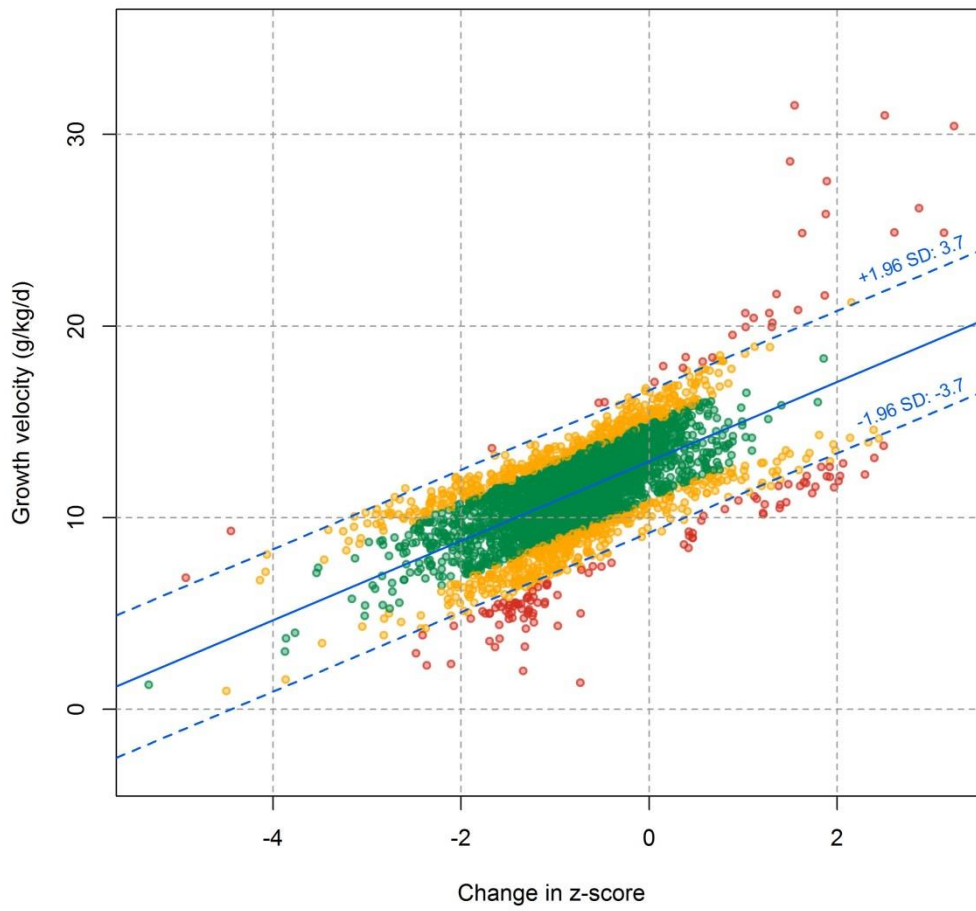
Variable	Category	Estimate (95 %-CI)	P-value
<i>Children's characteristics</i>			
<b>Child's gender</b>	<i>Boys</i>	0	-
	<i>Girls</i>	-0.12 (-0.17, -0.08)	< 0.001
<b>Gestational age</b>	<i>23-26 wk</i>	-0.68 (-0.78, -0.58)	< 0.001
	<i>27-28 wk</i>	-0.4 (-0.47, -0.33)	< 0.001
	<i>29-30 wk</i>	-0.19 (-0.24, -0.13)	< 0.001
	<i>31-32 wk</i>	0	-
<b>Birth weight Z-score</b>	< -2	0.83 (0.74, 0.93)	< 0.001
	[-2; -1[	0.71 (0.65, 0.77)	< 0.001
	[-1 ; 0[	0.47 (0.41, 0.52)	< 0.001
	≥ 0	0	-
<b>Parent's socioeconomic level</b>	<i>Higher level</i>	-0.08 (-0.15, -0.02)	0.014
<i>Mother and pregnancy characteristics</i>			
<b>Multiple pregnancy</b>	Yes	-0.02 (-0.07, 0.03)	0.39
<b>Antenatal corticotherapy</b>	Yes	0.03 (-0.01, 0.08)	0.17
<b>Hypertension during pregnancy</b>	Yes	0.02 (-0.04, 0.08)	0.55
<i>Neonatal hospitalization characteristics</i>			
<b>Apgar score at 5 min</b>	<7	-0.06 (-0.14, 0.02)	0.13
<b>Bronchopulmonary dysplasia</b>	No oxygen therapy	0	-
	O2<28 days	-0.03 (-0.07, 0.02)	0.31
	O2 ≥ 28 days	-0.03 (-0.12, 0.05)	0.42
<b>Late onset infection</b>	Yes	-0.17 (-0.23, -0.11)	< 0.001
<b>Breastfeeding at discharge</b>	Yes	-0.29 (-0.34, -0.23)	< 0.001

**Supplementary Table 2: Comparison of the included and not included population**

	Not included preterm infants n=698	Included preterm infants n=3954	Total n=4652	P value
<b>Total</b>				
<b>Gender</b>				0.78
Boys	366 (52.4)	2099 (53.1)	2465 (53)	
Girls	332 (47.6)	1855 (46.9)	2187 (47)	
<b>Gestational age</b>				0.11
23-26 wks	52 (7.4)	278 (7)	330 (7.1)	
27-28 wks	117 (16.8)	685 (17.3)	802 (17.2)	
29-30 wks	213 (30.5)	1041 (26.3)	1254 (27)	
31-32 wks	316 (45.3)	1950 (49.3)	2266 (48.7)	
<b>Birth weight</b>				0.67
>1500 g	216 (30.9)	1291 (32.7)	1507 (32.4)	
<1000 g	169 (24.2)	939 (23.7)	1108 (23.8)	
1000-1500 g	313 (44.8)	1724 (43.6)	2037 (43.8)	
<b>Parent's socioeconomic level</b>				0.27
Higher level	102 (14.6)	514 (13)	616 (13.2)	
Lower level	596 (85.4)	3440 (87)	4036 (86.8)	
<b>Pregnancy</b>				>0.99
Multiple	234 (33.5)	1323 (33.5)	1557 (33.5)	
Single	464 (66.5)	2631 (66.5)	3095 (66.5)	
<b>Hypertension during pregnancy</b>				0.32
No	590 (84.5)	3279 (82.9)	3869 (83.2)	
Yes	108 (15.5)	675 (17.1)	783 (16.8)	
<b>Antenatal corticosteroid treatment</b>				0.01
No	301 (43.1)	1501 (38)	1802 (38.7)	
Yes	397 (56.9)	2453 (62)	2850 (61.3)	
<b>Mode of delivery</b>				0.15
Cesarean section	413 (59.2)	2458 (62.2)	2871 (61.7)	
Vaginal delivery	285 (40.8)	1496 (37.8)	1781 (38.3)	
<b>Oxygen therapy</b>				< 0.001
No oxygen	467 (66.9)	2193 (55.5)	2660 (57.2)	
<28 days	179 (25.6)	1350 (34.1)	1529 (32.9)	
>=28 days	52 (7.4)	411 (10.4)	463 (10)	
<b>Antibiotic treatment</b>				0.37
No	545 (78.1)	3023 (76.5)	3568 (76.7)	
Yes	153 (21.9)	931 (23.5)	1084 (23.3)	
<b>Apgar at 5 minutes</b>				0.26
>=7	624 (89.4)	3591 (90.8)	4215 (90.6)	
<7	74 (10.6)	363 (9.2)	437 (9.4)	
<b>Breastfeeding at discharge</b>				< 0.001
Yes	50 (7.2)	774 (19.6)	824 (17.7)	
No	648 (92.8)	3180 (80.4)	3828 (82.3)	

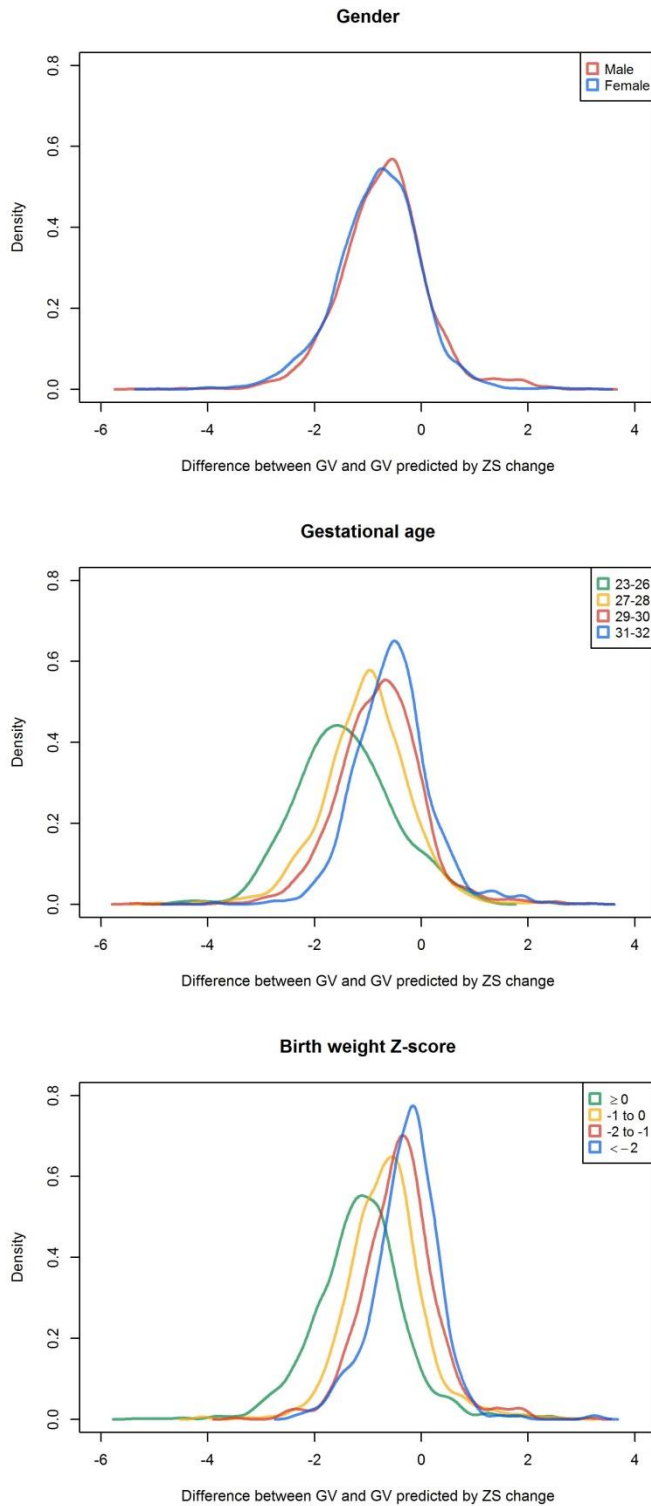
Data are presented as n (%).

**Supplementary Figure 1:** Scatterplot and 95% limits of agreement of the relationship between exponential model (EM) growth velocity and EM growth velocity predict by weight Z-score change according to Olsen curves during neonatal hospital stay (n=3,954)





**Supplementary Figure 2:** Density of the differences between EM growth velocity (GV) and EM growth velocity predicted by ZS change according to Olsen curves during neonatal hospital stay according to gender, gestational age and birth weight Z-score (n=3,954)



## RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1253–61.
3. Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel PY, et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Sep;99(5):F366-372.
4. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 16;358:j3448.
5. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation.* 2005 Apr 19;111(15):1897–903.
6. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 6 y of age in children born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2018 May 1;107(5):717–24.

7. Leunissen RWJ, Oosterbeek P, Hol LKM, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):445–51.
8. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev.* 2009 Jun;85(6):349–52.
9. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976 Dec;40(4):329–41.
10. Lohman TG, Going SB. Multicomponent models in body composition research: opportunities and pitfalls. *Basic Life Sci.* 1993;60:53–8.
11. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3 Suppl):388S-396S.
12. Lingwood BE. Bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid status and body composition in neonates--the good, the bad and the unknown. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan;67 Suppl 1:S28-33.
13. Ramel SE, Zhang L, Misra S, Anderson CG, Demerath EW. Do anthropometric measures accurately reflect body composition in preterm infants? *Pediatr Obes.* 2017;12 Suppl 1:72–7.
14. Kiger JR, Taylor SN, Wagner CL, Finch C, Katikaneni L. Preterm infant body composition cannot be accurately determined by weight and length. *J Neonatal-Perinat Med.* 2016 Sep 16;9(3):285–90.

15. Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Rozé J-C, Darmaun D. Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res*. 2012 Jul;72(1):26–31.
16. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):90–5.
17. Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Urlando A, et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):653–60.
18. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res*. 2000 May;47(5):578–85.
19. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5 Suppl):1169–75.
20. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res*. 2003 Mar;53(3):486–92.
21. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PloS One*. 2011 Jan 5;6(1):e14489.
22. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Sep;53(3):333–8.

23. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e640-649.
24. Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender- and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e645-651.
25. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):211–5.
26. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics*. 1967 Nov;40(5):863–70.
27. Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr*. 2000 Sep;130(9):2188–94.
28. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):416.e1-6.
29. Forest MG, de Peretti E, Bertrand J. Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, 4-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. *J Steroid Biochem*. 1980 Jan;12:25–36.

30. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Sep;94(5):F368-372.
31. Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K. Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient-enriched formula after hospital discharge. *Pediatr Res.* 2010 Jun;67(6):660-4.
32. Aimone A, Rovet J, Ward W, Jefferies A, Campbell DM, Asztalos E, et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Oct;49(4):456–66.
33. Koo WWK, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec;84(6):1357–64.
34. Amesz EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50(2):200–7.
35. Meyers JM, Greecher CP, Shaffer ML, Shenberger JS. Potential influence of total parenteral nutrition on body composition at discharge in preterm infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct;26(15):1548–53.
36. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:108–15.

37. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al.  
Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961.
38. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al.  
Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e883-891.
39. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD, Nichd Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1239–48.
40. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, et al.  
Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):63–70.
41. Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiol*. 2005 Mar;16(2):175–81.
42. Finken MJJ, Dekker FW, Zegher F de, Wit JM. Long-term Height Gain of Prematurely Born Children With Neonatal Growth Restraint: Parallellism With the Growth Pattern of Short Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*. 2006 Aug 1;118(2):640–3.
43. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al.  
Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr*. 2015 Jan;174(1):33–41.

44. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004 Dec;23(6 Suppl):588S-595S.
45. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1836–45.
46. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013 Apr;131(4):e1240-1263.
47. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2053–63.
48. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
49. 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.
50. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):1943–9.



51. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101(11):1026–31.
52. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S7-16.
53. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e899-906.
54. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e572-581.
55. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430–40.
56. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2329–37.
57. 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.
58. Andersen GS, Girma T, Wells JCK, Kæstel P, Michaelsen KF, Friis H. Fat and fat-free mass at birth: air displacement plethysmography measurements on 350 Ethiopian newborns. *Pediatr Res*. 2011 Nov;70(5):501–6.
59. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, Turpeinen U, Hämäläinen E, Stenman U-H, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in

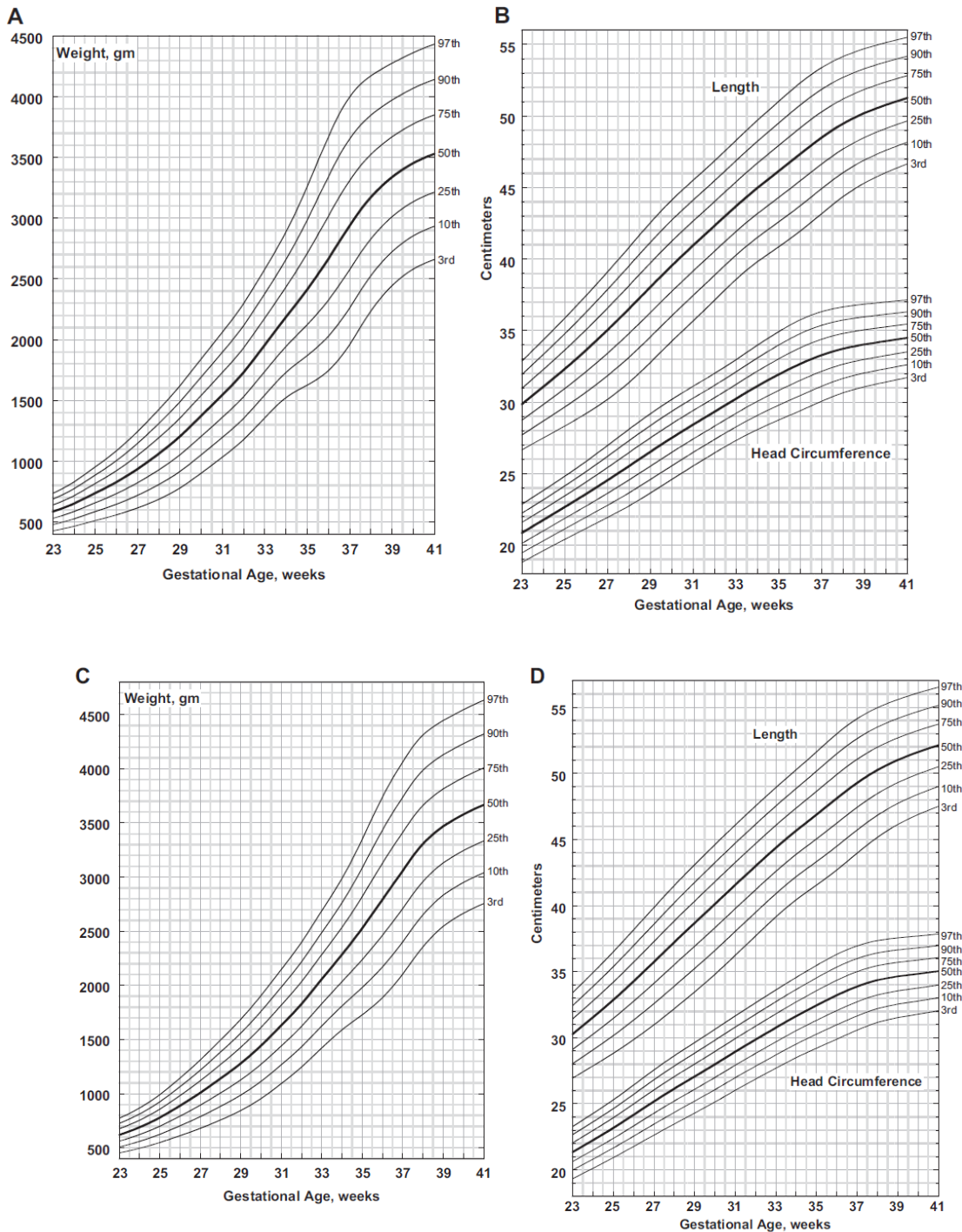
- increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):98–105.
60. Lee HC, Green C, Hintz SR, Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e644-650.
61. Picaud J-C. Croissance et composition corporelle des enfants grands prématurés bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle individualisée. Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie; 2017 Dec; Paris.
62. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PloS One.* 2011;6(5):e20004.
63. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992 Jul;11(10):1305–19.
64. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013 Jun 11;13:92.
65. Jääskeläinen A, Pussinen J, Nuutinen O, Schwab U, Pirkola J, Kolehmainen M, et al. Intergenerational transmission of overweight among Finnish adolescents and their parents: a 16-year follow-up study. *Int J Obes 2005.* 2011 Oct;35(10):1289–94.
66. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1–2):32–41.

67. Powe CE, Knott CD, Conklin-Brittain N. Infant sex predicts breast milk energy content. *Am J Hum Biol.* 2010 Feb;22(1):50–4.
68. Hahn W-H, Song J-H, Song S, Kang NM. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2017 Jul;30(13):1608–12.
69. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3).
70. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1466–73.
71. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J Perinatol.* 2009 Sep;29(9):618–22.
72. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e84-92.
73. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jan;101(1):F50-55.
74. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res.* 2016 Jun;79(6):810–20.

75. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants- Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2017 Dec 12;

# ANNEXES

## Annexe 1. Courbe de croissance d'Olsen pour les filles et les garçons



**FIGURE 1** New gender-specific intrauterine growth curves for girls' weight-for-age (A), girls' length- and HC-for-age (B), boys' weight-for-age (C), and boys' length- and HC-for-age (D). Of note, 3rd and 97th percentiles on all curves for 23 weeks should be interpreted cautiously given the small sample size; for boys' HC curve at 24 weeks, all percentiles should be interpreted cautiously because the distribution of data is skewed left. Adapted from Groveman.<sup>20</sup>

*Annexe 2. Valeurs de masse maigre et de masse grasse en grammes et en pourcentages en fonction du sexe et de l'âge gestationnel dans la cohorte de nouveau-nés à terme de Hawkes*

**TABLE 2** Measurements of Male and Female Infants at Different Gestational Ages

	Male	Female	Total	P
36–37½ wk gestation, n	23	22	45	
Birth weight, g	3009 (340)	2898 (277)	2955 (313)	.24
Fat mass, g	253 (99)	245 (112)	249 (105)	.801
%BF	8.8 (3.2)	8.9 (3.8)	8.9 (3.5)	.968
Fat-free mass, g	2588 (285)	2485 (227)	2548 (261)	.188
Fat-free mass, %	91.2 (3.2)	91.1 (3.8)	91.1 (3.5)	.968
Surface area, cm <sup>2</sup>	2049 (148)	2010 (112)	2030 (132)	.317
Head circumference, cm	33.5 (1.3)	33.3 (1.1)	33.4 (1.2)	.453
Ponderel index, kg/m <sup>3</sup>	27 (3.1)	26 (2.5)	26.5 (2.9)	.241
Length, cm	48.2 (2.5)	48.2 (1.7)	48.2 (2.1)	.973
Abdominal circumference, cm	32.2 (1.9)	31.3 (1.4)	31.7 (1.7)	.085
Midarm circumference, cm	9.8 (0.7)	9.7 (0.8)	9.7 (0.8)	.681
38–39½ wk gestation, n	139	104	243	
Birth weight, g	3362 (436)	3279 (399)	3326 (422)	.13
Fat mass, g	322 (159)	351 (148)	334 (155)	.159
%BF	9.8 (3.9)	11.1 (3.9)	10.3 (4)	.012
Fat-free mass, g	2879 (331)	2757 (311)	2827 (328)	.004
Fat-free mass, %	90.2 (3.9)	88.9 (3.9)	89.7 (4)	.012
Surface area, cm <sup>2</sup>	2203 (172)	2159 (162)	2184 (169)	.043
Head circumference, cm	34.8 (1.4)	34.1 (1.3)	34.5 (1.4)	<.001
Ponderel index, kg/m <sup>3</sup>	27.2 (2.5)	27.7 (2.3)	27.4 (2.5)	.132
Length, cm	49.8 (1.9)	49.1 (1.8)	49.5 (1.9)	.004
Abdominal circumference, cm	33 (2)	32.9 (2)	33 (2)	.806
Midarm circumference, cm	10.4 (1)	10.2 (0.9)	10.3 (1)	.12
40–41½ wk gestation, n	228	227	455	
Birth weight, g	3687 (431)	3598 (440)	3643 (437)	.029
Fat mass, g	358 (171)	437 (188)	397 (184)	<.001
%BF	10 (3.9)	12.5 (4.4)	11.2 (4.3)	<.001
Fat-free mass, g	3122 (348)	2962 (345)	3042 (355)	<.001
Fat-free mass, %	90 (3.9)	87.5 (4.4)	88.8 (4.3)	<.001
Surface area, cm <sup>2</sup>	2335 (160)	2290 (164)	2312 (164)	.003
Head circumference, cm	35.4 (1.3)	34.9 (1.2)	35.1 (1.3)	<.001
Ponderel index, kg/m <sup>3</sup>	27.4 (2.5)	27.9 (2.3)	27.6 (2.4)	.026
Length, cm	51.2 (1.8)	50.5 (1.7)	50.9 (1.8)	<.001
Abdominal circumference, cm	33.9 (1.9)	33.7 (2)	33.8 (2)	.526
Midarm circumference, cm	10.8 (1)	10.8 (1)	10.8 (1)	.397
Total cohort, n	390	351	743	
Birth weight, g	3531 (472)	3460 (466)	3498 (470)	.04
Fat mass, g	339 (165)	400 (182)	368 (176)	<.001
%BF	9.8 (3.9)	11.9 (4.3)	10.8 (4.2)	<.001
Fat-free mass, g	3003 (372)	2872 (355)	2941 (370)	<.001
Fat-free mass, %	90.2 (3.9)	88.1 (4.3)	89.2 (4.2)	<.001
Surface area, cm <sup>2</sup>	2271 (184)	2234 (181)	2254 (183)	.006
Head circumference, cm	35.1 (1.4)	34.6 (1.3)	34.8 (1.4)	<.001
Ponderel index, kg/m <sup>3</sup>	27.3 (2.5)	27.7 (2.4)	27.5 (2.5)	.023
Length, cm	50.5 (2)	50 (1.9)	50.3 (2)	<.001
Abdominal circumference, cm	33.4 (2)	33.3 (2.1)	33.4 (2)	.503
Midarm circumference, cm	10.6 (1)	10.6 (1)	10.6 (1)	.911

Values are given as mean (SD).

## Annexe 3. Questionnaire parental 'Ages and Stages Questionnaires' (ASQ) à 24 mois

### Questionnaires sur les étapes du développement : Évaluation de l'enfant par les parents\* Deuxième édition

par Diane Bricker et Jane Squires

avec la collaboration de Linda Mounts, LaWanda Potter, Robert Nickel, Elizabeth Twombly et Jane Farrell

Traduction et adaptation par Marthe Bonin, Philippe Robaey, Sylvie Vandaele, Georges L. Bastin et Véronique Lacroix

avec le soutien de la Fondation Invest in Kids

Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.

# Questionnaire 24 mois • 2 ans

Veillez répondre aux questions suivantes.

Nom de l'enfant : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Veillez répondre au questionnaire au plus tard le : \_\_\_\_\_

Qui remplit le questionnaire ? \_\_\_\_\_

Quel est le lien avec l'enfant ? \_\_\_\_\_

Votre téléphone : \_\_\_\_\_

Votre adresse postale : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Province/Département/Canton : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_

Veillez indiquer le nom des personnes qui vous aident à remplir le questionnaire : \_\_\_\_\_

Date à laquelle le questionnaire est rempli : \_\_\_\_\_

Responsable du programme : \_\_\_\_\_

\*Translated from the English :  
Ages & Stages Questionnaires : A Parent-Completed,  
Child-Monitoring System, Second Edition, Bricker et al.  
© 1999 Paul H. Brookes Publishing Co.





Les enfants de cet âge ne se montrent pas toujours coopératifs quand on leur demande de faire quelque chose. Il est possible que vous deviez vous y reprendre à plusieurs fois pour savoir si votre enfant est capable ou non de réaliser les activités suivantes. S'il est capable de faire une activité mais qu'il s'y refuse, répondez « oui » à la question.

OUI    PARFOIS    PAS ENCORE

**COMMUNICATION**    *Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.*

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Sans que vous lui montriez, votre enfant <i>indique-t-il</i> la bonne image quand vous lui dites, « Montre-moi le petit chat ! » ou « Où est le chien ? » (Il suffit qu'une seule image soit correctement identifiée.)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Votre enfant imite-t-il une phrase de deux mots ? Par exemple, si vous dites, « Maman mange », « Papa joue » ou « Chat parti ! », votre enfant répète-t-il après vous ces deux mêmes mots ? (Cochez « oui » même si le langage de votre enfant est difficile à comprendre.)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Sans que vous lui donniez la solution en montrant du doigt ou en faisant des gestes, votre enfant suit-il au moins <i>trois</i> de ces directives ?<br>a. « Mets le jouet sur la table. »    d. « Va chercher ton manteau. »<br>b. « Ferme la porte. »    e. « Prends ma main. »<br>c. « Apporte-moi une serviette. »    f. « Prends ton livre. »  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Si vous montrez du doigt à une image représentant un ballon (ou un chat, une tasse, un chapeau, etc.) et demandez à votre enfant, « Qu'est-ce que c'est ? », <i>nomme-t-il</i> correctement au moins l'une des images ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Votre enfant dit-il à la suite deux ou trois mots qui représentent différentes idées qui sont liées les unes aux autres comme, par exemple, « Regarde chien ! » « Maman maison ! » ou « Chat parti ! ». (Ne comptez pas les combinaisons de mots qui expriment une seule idée comme, par exemple, « Bye-bye ! », « Plus là ! », « Très bien ! » et « Qu'est-ce que c'est ? ».)<br>Veuillez donner un exemple des combinaisons de mots que fait votre enfant :<br>_____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Votre enfant utilise-t-il correctement au moins deux mots parmi les suivants : « moi », « je », « le mien », « toi » ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>TOTAL POUR LA COMMUNICATION</b>  |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/> |

**MOTRICITÉ GLOBALE**    *Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.*

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Votre enfant descend-il les escaliers si vous le tenez par une main ? (Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeux ou à la maison.)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Si vous lui montrez comment donner un coup de pied dans un gros ballon, votre enfant essaie-t-il d'en faire autant en lançant la jambe en avant ou en frappant le ballon tout en marchant ? (Si votre enfant donne déjà un coup de pied dans un ballon, cochez « oui ».) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |





OUI PARFOIS PAS ENCORE

**MOTRICITÉ GLOBALE** (suite)

3. Votre enfant monte-t-il ou descend-il au moins deux marches par lui-même ? Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeux ou à la maison. (Cochez « oui » même s'il se tient au mur ou à la rampe.)



4. Votre enfant court-il assez bien, s'arrêtant tout seul sans se cogner contre des objets ni tomber ?



5. Votre enfant saute-t-il à pieds joints (en levant les deux pieds en même temps) ?



6. Sans recourir à aucun soutien, votre enfant donne-t-il un coup de pied dans un ballon en lançant la jambe vers l'avant ?



\*

TOTAL POUR LA MOTRICITÉ GLOBALE

*\*Si la réponse à la question 6 de cette série portant sur la motricité globale est « oui » ou « parfois », cochez « oui » à la question 2 de cette série.*

**MOTRICITÉ FINE** Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Votre enfant porte-t-il une cuillère à la bouche, du bon côté et, généralement, sans renverser de nourriture ?

2. Votre enfant tourne-t-il les pages d'un livre par lui-même ? (Il est possible qu'il tourne plus d'une page à la fois.)

3. Votre enfant fait-il un mouvement de rotation de la main quand il essaie de tourner des poignées de porte, de remonter le mécanisme des jouets ou de visser et de dévisser des couvercles sur des pots ?

4. Votre enfant allume-t-il et éteint-il la lumière ?

5. Votre enfant empile-t-il tout seul sept petits cubes ou petits jouets ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou des jouets mesurant environ 2,5 cm.)

6. Votre enfant enfile-t-il une perle ou passe-t-il un lacet dans l'œillet d'un soulier ?



TOTAL POUR LA MOTRICITÉ FINE

OUI PARFOIS PAS ENCORE

**RÉSOLUTION DE PROBLÈMES**

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Une fois que vous avez tracé devant lui une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon, votre enfant vous imite-t-il en traçant à son tour une ligne sur la feuille (*peu importe la direction de cette ligne*) ? Le fait de gribouiller dans tous les sens ne compte pas pour un « oui ».

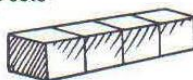
Cochez « oui »



Cochez « pas encore »



2. Sans que vous lui montriez comment faire, votre enfant renverse-t-il intentionnellement une petite bouteille transparente pour en faire tomber un petit morceau de biscuit ou un Cheerio ? (Vous pouvez utiliser un flacon à comprimés, une bouteille en plastique ou un biberon.)
3. Votre enfant joue-t-il à prendre certains objets pour d'autres ? Par exemple, place-t-il une tasse près de son oreille en disant qu'il s'agit d'un téléphone ? Se met-il une boîte sur la tête en affirmant qu'il s'agit d'un chapeau ? Utilise-t-il un petit cube ou un petit jouet pour mélanger la nourriture ?
4. Votre enfant sait-il où vont les choses ? Par exemple, sait-il que ses jouets vont sur l'étagère à jouets, que sa couverture va sur son lit et que les assiettes vont dans la cuisine ?
5. Si votre enfant veut quelque chose qu'il ne peut pas atteindre, va-t-il chercher une chaise ou une boîte et monte-t-il dessus pour attraper ce qu'il désire ?
6. Sous les yeux de votre enfant, alignez et mettez côte à côte quatre objets (comme des cubes ou des petites voitures). Votre enfant vous imite-t-il et fait-il la même chose avec au moins quatre objets identiques ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou d'autres jouets.)



TOTAL POUR LA RÉOLUTION DE PROBLÈMES

**APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES**

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Votre enfant boit-il à l'aide d'une tasse ou d'un verre et le pose-t-il sans presque rien renverser ?
2. Votre enfant vous imite-t-il, par exemple, d'essuyer un liquide renversé, de balayer ou de faire semblant de se raser ou de se peigner ?
3. Votre enfant mange-t-il avec une fourchette ?



OUI    PARFOIS    PAS ENCORE

**APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES** (suite)

- |  |                          |                          |                          |       |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| 4. Quand votre enfant joue avec une poupée ou un animal en peluche, fait-il semblant de le bercer, de le nourrir, de lui changer sa couche, de le mettre au lit et ainsi de suite ?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| 5. Votre enfant pousse-t-il un chariot d'épicerie, une poussette ou une voiturette, contourne-t-il les obstacles rencontrés et recule-t-il avec le chariot s'il ne peut pas tourner dans un coin ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| 6. Votre enfant se désigne-t-il lui-même à l'aide des mots « je » ou « moi » plutôt qu'en utilisant son prénom ? Par exemple, dit-il « Je fais telle chose » plutôt que « Pierre fait telle chose ». | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |

TOTAL POUR LES APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES \_\_\_\_\_

**ÉVALUATION GLOBALE**

*Les parents et les responsables du programme peuvent ajouter des commentaires en utilisant l'espace qui se trouve ci-dessous ou le verso de cette feuille.*

- |  |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| 1. Pensez-vous que votre enfant entend normalement ?<br>Sinon, veuillez expliquer : _____  | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 2. Pensez-vous que votre enfant parle comme les enfants de son âge ?<br>Sinon, veuillez expliquer : _____                              | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 3. Comprenez-vous, la plupart du temps, ce que dit votre enfant ?<br>Sinon, veuillez expliquer : _____                                 | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 4. Pensez-vous que votre enfant marche, court et grimpe comme les enfants de son âge ?<br>Sinon, veuillez expliquer : _____            | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 5. L'un des parents a-t-il des antécédents familiaux de surdité infantile, partielle ou totale ?<br>Si oui, veuillez expliquer : _____ | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 6. Pensez-vous que votre enfant voit normalement ?<br>Sinon, veuillez expliquer : _____  | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 7. Votre enfant a-t-il eu des problèmes de santé au cours des derniers mois ?<br>Si oui, veuillez expliquer : _____                    | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 8. Quelque chose chez votre enfant vous inquiète-t-il ?<br>Si oui, veuillez expliquer : _____  | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

## ASQ 24 mois/2 ans : Sommaire des résultats

Nom de l'enfant : \_\_\_\_\_ Date de naissance de l'enfant : \_\_\_\_\_  
 Personne ayant rempli le questionnaire : \_\_\_\_\_ Lien avec l'enfant : \_\_\_\_\_  
 Adresse postale : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_  
 Téléphone : \_\_\_\_\_ Province/Département/Canton : \_\_\_\_\_ Code postal : \_\_\_\_\_  
 Date à laquelle le questionnaire est rempli : \_\_\_\_\_ Personne ayant aidé à remplir le questionnaire : \_\_\_\_\_

**ÉVALUATION GLOBALE :** Veuillez reporter les réponses inscrites dans la partie intitulée « Évaluation globale » en encerclant « oui » ou « non » et en rapportant les commentaires des parents.

- |   |     |     |   |     |     |
|---|-----|-----|---|-----|-----|
| 1. Audition correcte ?<br>Commentaires : _____                              | OUI | NON | 5. Antécédents familiaux de surdité ?<br>Commentaires : _____ | OUI | NON |
| 2. Langage comme celui des autres enfants ?<br>Commentaires : _____         | OUI | NON | 6. Vision correcte ?<br>Commentaires : _____                  | OUI | NON |
| 3. L'adulte comprend-il l'enfant ?<br>Commentaires : _____                  | OUI | NON | 7. Problèmes médicaux récents ?<br>Commentaires : _____       | OUI | NON |
| 4. Marche, court, grimpe comme les autres enfants ?<br>Commentaires : _____ | OUI | NON | 8. Autres questions ou problèmes ?<br>Commentaires : _____    | OUI | NON |

### COTATION DES RÉPONSES

- Assurez-vous que toutes les questions comportent une réponse. S'il n'est pas possible de répondre à une question, veuillez vous reporter au mode de calcul des rapports de cotation dans *The ASQ User's Guide*.
- Cotez chaque réponse en écrivant la valeur qui lui correspond sur la ligne appropriée.  
OUI = 10    PARFOIS = 5    PAS ENCORE = 0
- Additionnez les cotes attribuées aux réponses pour chaque sphère de développement et notez le total sur la ligne prévue à cet effet.
- Indiquez la cote totale pour chaque sphère de développement en noircissant le cercle approprié dans le tableau ci-dessous. Par exemple, si la cote totale pour la sphère de développement relative à la communication est de 50, noircissez le cercle situé sous le chiffre 50 dans la première rangée.

Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motricité globale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motricité fine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Résol. de problèmes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apt. indiv. ou soc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60

Examinez les cercles noircis pour chaque sphère de développement dans le tableau ci-dessous.

- Si la cote se trouve dans la zone , la performance de l'enfant pour ce type d'activités est normale à cette étape de son développement.
- Si la cote se trouve dans la zone , veuillez consulter un professionnel de la santé. Un examen plus approfondi peut être nécessaire.

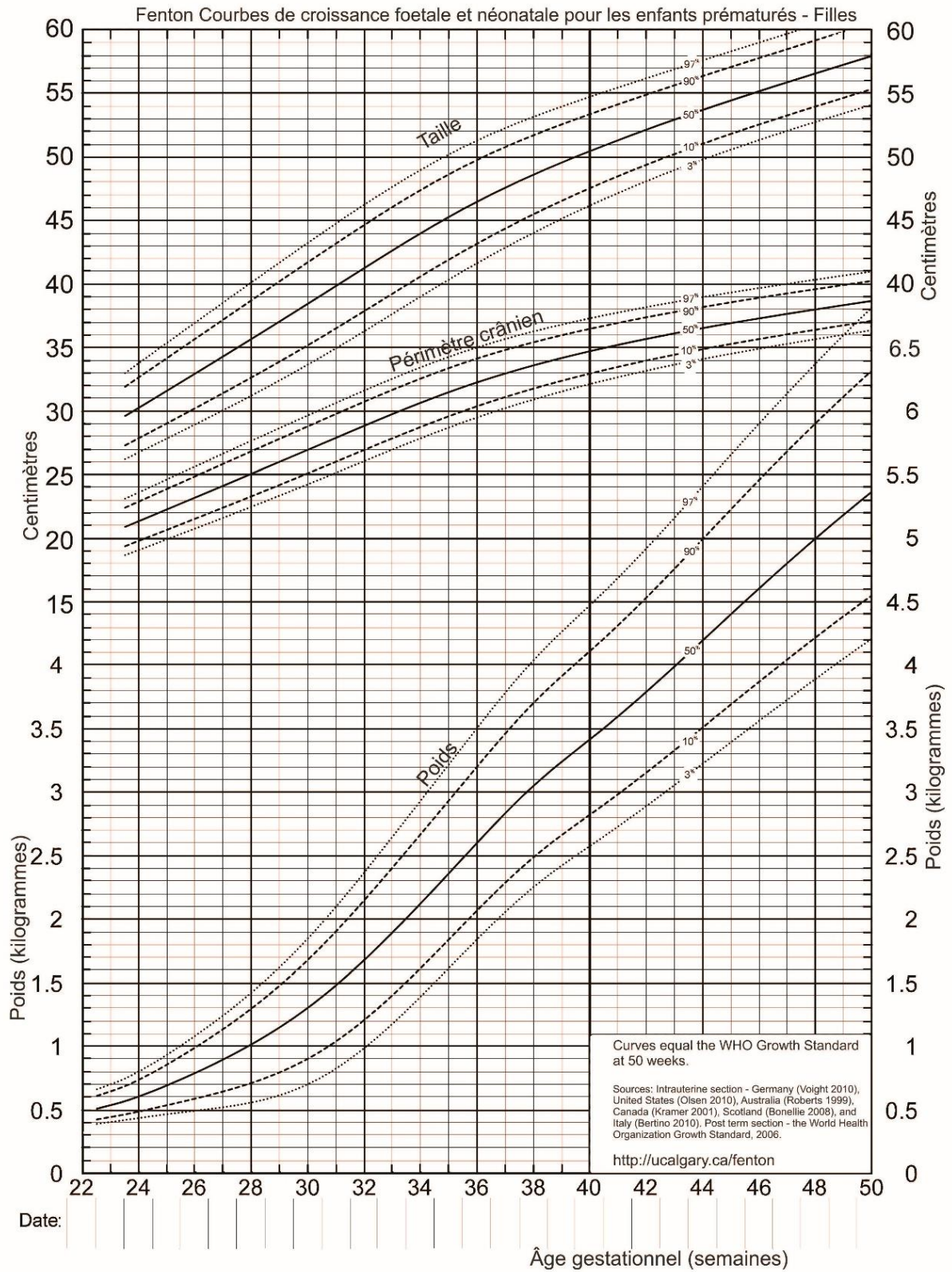
**OPTIONNEL :** Les réponses correspondant à chaque item du questionnaire peuvent être notées dans le tableau ci-dessous.

		Cote	Seuil	Communication			Motricité globale			Motricité fine			Résol. de problèmes			Apt. indiv. ou soc.			
24 mois/2 ans	Communication		36,5	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Motricité globale		36,0	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Motricité fine		36,4	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Résol. de problèmes		32,9	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Apt. indiv. ou soc.		35,6	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					O	P	N		O	P	N		O	P	N		O	P	N

Responsable du programme : \_\_\_\_\_

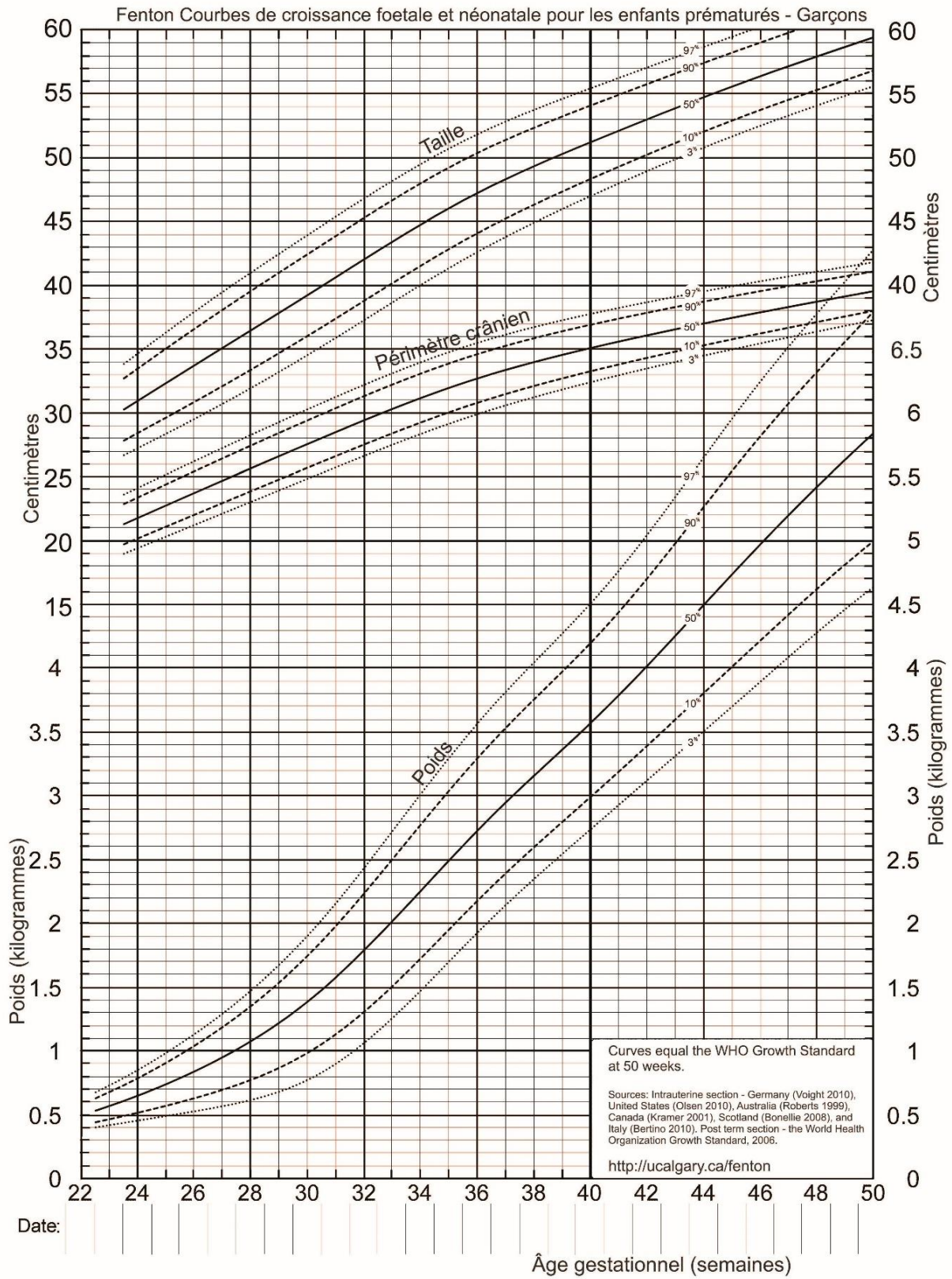


## Annexe 4. Courbe de croissance de Fenton pour les filles



Fenton T. BMC Pediatrics. 2013

## Annexe 5. Courbe de croissance de Fenton pour les garçons





**Titre :** Association entre croissance des enfants prématurés en période néonatale, devenir neurologique et croissance staturale dans l'enfance

**Mots clés :** Croissance, qualité de croissance, composition corporelle, taille, prématurés, développement neurologique

**Résumé :** Nous avons étudié l'impact de la qualité de croissance, mesurée par composition corporelle par pléthysmographie par déplacement d'air ou estimée par la croissance en taille des nouveau-nés prématurés en période néonatale.

Les prématurés en sortie d'hospitalisation ont un pourcentage de masse grasse supérieur aux nouveau-nés à terme, lié à un défaut d'accrétion de masse maigre, plus important chez les garçons (**British Journal of Nutrition 2012**). Le modèle de régression linéaire pour prédire la masse maigre absolue en fonction des données périnatales est robuste ( $R^2 = 0.82$ ). Les principaux déterminants de la masse maigre à terme sont la croissance anténatale, la croissance postnatale, l'âge gestationnel et l'âge postnatal (**American Journal of Clinical Nutrition 2014**). Par ailleurs, l'accrétion de masse maigre est associée au devenir neurologique à 2 ans (**Journal of Pediatrics 2018**).

Une croissance en taille observée inférieure à la croissance attendue est statistiquement associée à un risque augmenté de développement neurologique non-optimal à 2 ans (**Neonatology 2018**). Il existe un impact indépendant du Z-score de taille à la naissance et de la croissance en taille néonatale sur la taille à 2 ans (**Neonatology 2016**). La perte de Z-score de taille pendant l'hospitalisation néonatale est associée au risque d'Indice de masse corporelle (IMC)  $> 90^{\text{ème}}$  percentile à 15 ans, tout comme l'IMC maternel et l'augmentation d'IMC entre la sortie d'hospitalisation et 12 mois (Article en préparation).

La qualité de croissance pendant l'hospitalisation néonatale des nouveau-nés prématurés est associée au devenir neurologique et à la croissance staturale à 2 ans ainsi qu'à l'IMC à 15 ans.

**Title :** Association between neonatal preterm infant's growth, neurodevelopment and height growth in childhood

**Keywords :** Growth, quality of growth, body composition, length, preterm, neurodevelopment

**Abstract :** We analyzed the impact of growth quality, measured by body composition by air displacement plethysmography or estimated by length growth in preterm infants.

Preterm infants have a higher percentage of body fat than term neonates and this is presumably due to a lesser accretion in fat-free mass (FFM), particularly in boys (**British Journal of Nutrition 2012**). Linear regression produced an excellent model to predict absolute FFM from perinatal characteristics and nutrition ( $R^2 = 0.82$ ). The main determinants of FFM were antenatal and postnatal growth, gestational and postnatal age (**American Journal of Clinical Nutrition 2014**). FFM accretion at discharge is associated with neurologic outcome at 2 years of age (**Journal of Pediatrics 2018**).

Observed length growth below expected length growth is associated with a higher risk for 2-year non-optimal neurodevelopmental outcome (**Neonatology 2018**). Both birth length and postnatal length growth were independently associated with height Z-score at 2 years, with a negative relationship between antenatal and postnatal length growth (**Neonatology 2016**). Loss of neonatal length Z-score is associated with the risk of body mass index (BMI)  $> 90^{\text{th}}$  percentile at age 15, as well as maternal BMI and BMI increase between hospitalization and 12 months.

Quality of growth during neonatal hospital stay for preterm infants is associated with neurologic outcome, height at 2 years and BMI at 15 years.