

UNIVERSITÉ DE NANTES

Faculté de Médecine

---

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

Année 2013

N° attribué par la bibliothèque

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3 | 2 |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|

Effet du sexe de l'enfant sur  
la croissance néonatale, la composition corporelle et  
le développement psychomoteur à long terme  
chez le nouveau-né prématuré

---

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Nutrition

Spécialité : Nutrition pédiatrique

*Présentée*

*et soutenue publiquement par*

**Anne Chauty- Frondas**

*Le 18 décembre 2013, devant le jury ci-dessous*

Président Pr. Jean-Charles Picaud, Lyon

Rapporteurs Pr. Jean-Charles Picaud, Lyon  
Pr. Thibault Senterre, Liège

Examineurs Dr Jacques Beltrand, Paris

*Directeur de thèse : Pr Dominique Darmaun  
Co directeur de thèse : Pr Jean-Christophe Rozé*

ED : .....  
(Uniquement pour STIM et SPIGA)

*A Benoît  
Madeleine et Bartimée*

*A Bettina,*

## Remerciements

Je remercie le Professeur Jean-Charles Picaud, d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse, et de s'être intéressé à mon travail depuis plusieurs années.

Je remercie le Professeur Thibault Senterre, d'avoir bien voulu être rapporteur de cette thèse. Merci pour ces riches échanges qui nous ont permis de progresser sur l'analyse des pratiques nutritionnelles de notre unité.

Je remercie le Docteur Jacques Beltrand pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de bien avoir voulu apporter un regard critique sur ce travail.

Je remercie le Professeur Dominique Darmaun, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre soutien et votre aide précieuse dans la conception et la réalisation de ce travail. Merci pour vos riches échanges qui nous aident à améliorer la nutrition des grands prématurés.

Je remercie le Professeur Jean-Christophe Rozé, d'avoir accepté d'être co-directeur cette thèse. Merci de m'avoir accueillie dans cette équipe, et soutenue dans ce travail de recherche. Merci pour votre aide dans l'avancée de ce projet par les études statistiques, les conseils de rédaction et la disponibilité au quotidien.

Je remercie le Professeur Georges Picherot, de m'avoir fait découvrir la pédiatrie, avec la rigueur, la patience, l'écoute et la tendresse que cela implique.

Je remercie le Professeur Michel Dehan, pour son enseignement de Néonatalogie lors de mon internat et assistantat. Merci de m'avoir transmis cette attention aux plus petits et à leurs familles.

Je remercie mes collègues pour leur soutien moral et organisationnel sans lesquels ce projet ne pouvait aboutir.

Je remercie Laure Simon, Paula Borrego pour leur participation aux projets PIANEO et EPIPOD. Merci Laure pour tes idées et ton dynamisme.

Je remercie l'ensemble des membres du CIC mère enfant pour leur soutien dans mes projets de recherche. Merci à Arnaud Legrand pour l'aide à la conception des projets, à Anne Drouard et Evelyne Gauvard pour leur rigueur dans la réalisation d'Epipod.

Je remercie le CHU de Nantes pour le soutien financier qui m'a été attribué pour un projet de ce travail de thèse.

Je remercie mes parents et ma grand-mère qui m'ont toujours soutenue tout au long de ces années de formation.

Je remercie mon mari, pour son soutien au quotidien dans ce travail de thèse.

# **I. Table des matières**

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Remerciements .....                                                                       | 3  |
| I. Table des matières .....                                                               | 5  |
| II. Liste des abréviations.....                                                           | 8  |
| III. Introduction .....                                                                   | 9  |
| IV. Etude bibliographique .....                                                           | 11 |
| A. Etude de la composition corporelle.....                                                | 11 |
| 1. Modèles de composition corporelle.....                                                 | 11 |
| 2. Détermination in vivo de la composition corporelle .....                               | 12 |
| a) Schéma à deux compartiments : mesure de l'hydratation .....                            | 12 |
| b) Schéma à 4 compartiments : approche métabolique et nutritionnelle .....                | 14 |
| c) Modèle anatomique : évaluation du tissu adipeux .....                                  | 17 |
| d) Mesure du volume corporel : densitométrie .....                                        | 19 |
| 3. Références utilisées pour l'étude de la composition corporelle chez le nouveau-né..... | 23 |
| a) In vitro .....                                                                         | 23 |
| b) Etudes réalisées in vivo .....                                                         | 25 |
| B. Particularités de la composition corporelle des enfants nés prématurément .....        | 27 |
| 1. Variations périnatales .....                                                           | 27 |
| a) Fréquence du retard de croissance extra-utérin (RCEU) .....                            | 27 |

|     |                                                                                                                                                     |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| b)  | Composition corporelle des enfants prématurés en sortie d'hospitalisation.....                                                                      | 27 |
| c)  | Normalisation secondaire de la composition corporelle .....                                                                                         | 28 |
| 2.  | Importance de la croissance post-natale.....                                                                                                        | 29 |
| a)  | Conséquences neurologiques d'un défaut de croissance post-natale .....                                                                              | 29 |
| b)  | Risques d'une croissance rapide .....                                                                                                               | 30 |
| c)  | Dilemme de la croissance idéale .....                                                                                                               | 33 |
| C.  | Sexe ET composition corporelle .....                                                                                                                | 35 |
| 1.  | Différences de composition corporelle selon le sexe en période périnatale.....                                                                      | 35 |
| 2.  | Fragilité des garçons prématurés .....                                                                                                              | 36 |
| 3.  | Physiopathologie .....                                                                                                                              | 37 |
| V.  | Objectif de la thèse .....                                                                                                                          | 38 |
| A.  | Objectif principal : améliorer la prise en charge .....                                                                                             | 38 |
| B.  | Différentes étapes du travail .....                                                                                                                 | 39 |
| VI. | Travaux personnels .....                                                                                                                            | 41 |
| A.  | Validation du pléthysmographe par déplacement d'air pour la mesure de la composition corporelle en néonatalogie à partir de porcelets vivants. .... | 42 |
| 1.  | Objectif .....                                                                                                                                      | 42 |
| 2.  | Méthodes .....                                                                                                                                      | 42 |
| 3.  | Résultats .....                                                                                                                                     | 43 |
| 4.  | Discussion .....                                                                                                                                    | 43 |
| B.  | Etude de la corporelle des nourrissons prématurés en sortie d'hospitalisation : impact du sexe et de l'âge gestationnel .....                       | 51 |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Objectif .....                                                                  | 51 |
| 2. Méthodes .....                                                                  | 51 |
| 3. Résultats .....                                                                 | 52 |
| 4. Discussion .....                                                                | 52 |
| 5. Perspectives.....                                                               | 52 |
| C. Effet sexe-dépendant du RCEU sur le devenir neurologique à 2 ans .....          | 57 |
| 1. Objectif .....                                                                  | 57 |
| 2. Méthodes .....                                                                  | 57 |
| 3. Résultats .....                                                                 | 57 |
| 4. Discussion .....                                                                | 58 |
| 5. Perspectives.....                                                               | 58 |
| VII. Discussion et perspectives .....                                              | 67 |
| A. Discussion .....                                                                | 69 |
| 1. Relation entre le développement cérébral et la composition corporelle.<br>..... | 69 |
| 2. Sensibilité particulière des garçons aux événements néonataux .....             | 72 |
| B. Perspectives .....                                                              | 74 |
| 1. Epipod :.....                                                                   | 74 |
| 2. Etude prospective .....                                                         | 74 |
| 3. Etude physiopathologique .....                                                  | 75 |
| VIII. Conclusion.....                                                              | 77 |
| IX. Références .....                                                               | 78 |
| X. Résumé et mots clés .....                                                       | 89 |

## II. Liste des abréviations

|      |                                                                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ADP  | Air-displacement plethysmography" :<br>pléthysmographie par déplacement<br>d'air |
| DXA  | Dual energy X-ray absorptiometry :<br>absorptiométrie biphotonique               |
| IMC  | index de masse corporelle                                                        |
| MG   | Masse grasse                                                                     |
| MM   | Masse maigre                                                                     |
| PC   | Périmètre crânien                                                                |
| QI   | Quotient intellectuel                                                            |
| QMR  | Quantitative magnetic resonance :<br>résonance magnétique quantitative           |
| RCEU | Retard de croissance extra-utérin                                                |
| RCIU | Retard de croissance intra-utérin                                                |
| SA   | Semaines d'aménorrhée                                                            |



### **III. Introduction**

La prématurité, définie par une naissance avant la 37ème semaine révolue d'aménorrhée touche actuellement 6,6 % des naissances vivantes en France(10). L'amélioration de la prise en charge anténatale et post-natale immédiate (notamment sur le plan respiratoire) a permis une réduction spectaculaire de la mortalité des prématurés, particulièrement des grands prématurés (<32 semaines d'âge gestationnel) dans les dernières décennies. Cependant la survie des plus petits se fait aujourd'hui au prix de séquelles diverses. Selon les différentes équipes, Saigal (102) rapporte notamment un développement neurologique non optimal chez 20 à 35% des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) .

Les travaux sur les besoins nutritionnels fœtaux ont permis de mieux connaître les besoins des grands prématurés(123), et mis en évidence une corrélation entre croissance initial et pronostic psychomoteur, ce qui a conduit à mettre en place des recommandations plus intensives(24, 132). Cependant en 1995, se fondant sur des études épidémiologiques chez des adultes nés à terme avec un petit poids au début du 20ème siècle, Barker émet l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies métaboliques et vasculaires(3). Il démontre une corrélation entre un faible poids de naissance et un risque accru de maladies chroniques (hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, obésité, diabète de type 2) à l'âge adulte. On ignore quelle est la contribution exacte du faible poids à la naissance, et de la croissance de rattrapage postnatale, dans la genèse de ces effets à long terme. La question d'un effet proche chez les enfants nés prématurés est néanmoins désormais sous les feux de la rampe.

Les équipes de néonatalogie sont donc partagés entre ces deux effets : faut-il accepter une moindre croissance initiale pour préserver le pronostic

métabolique à long terme, ou faut-il au contraire augmenter au maximum les apports nutritionnels précoces pour améliorer le devenir neurologique, au prix de conséquences métaboliques à long terme ? Par ailleurs, les garçons prématurés sont connus pour être plus fragiles que les filles vis-à-vis des événements intercurrents de l'hospitalisation.

L'objectif général de cette thèse était d'étudier plus précisément les modifications nutritionnelles induites par la prématurité chez les garçons et leurs conséquences à long terme. Cela impliquait d'abord de disposer d'un outil plus fin que la simple pesée pour évaluer la croissance : d'où l'intérêt de valider une méthode prometteuse de mesure de la composition corporelle, la pléthysmographie par déplacement d'air. Cela impliquait ensuite, de déterminer si, au sein de la population des enfants prématurés, l'on pouvait distinguer l'effet du sexe de l'enfant, à la fois sur la composition corporelle en fin de séjour en néonatalogie, et sur le devenir psychomoteur à l'âge de 2 ans.

## IV. Etude bibliographique

### A. Etude de la composition corporelle

#### 1. Modèles de composition corporelle

En fonction des techniques utilisées, la composition corporelle est étudiée selon différents modèles.(31, 33)

| Basal        | Nutritionnel | Métabolique               | Anatomique                  |
|--------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|
| Masse grasse | Masse grasse | Masse grasse              | Tissu adipeux               |
| Masse maigre | Minéraux     | Tissu Extra-cellulaire    | Os                          |
|              | Protéine     | Fluides extra-cellulaires | Fluides                     |
|              | Eau          | Cellules                  | Organes et tissus viscéraux |
|              |              |                           | Muscle squelettique         |

Différents modèles de composition corporelle (d'après Ellis 2007)

Figure 1: Modèles de composition corporelle

- Le modèle à 2 compartiments : la masse grasse et la masse maigre. La quantité de masse grasse est exprimée fréquemment en pourcentage du poids de l'individu. Le poids de chaque compartiment est mesuré.
- Les modèles à 4 compartiments :
  - Le modèle nutritionnel étudie la masse maigre en minéraux, protéines, et eau.

- Le modèle dit métabolique sépare les tissus en fonction de leur métabolisme : les cellules, la masse grasse, les liquides extracellulaires et les os (tissu extracellulaire principal)
- Le dernier modèle définit chaque compartiment en fonction de l'anatomie : tissu adipeux, os, viscères et muscles.

## 2. Détermination in vivo de la composition corporelle

### a) Schéma à deux compartiments : mesure de l'hydratation

#### (1) *Mesure de l'eau corporelle totale*

Le tissu adipeux ne contient pratiquement pas d'eau. En revanche, l'eau représente chez l'adulte une proportion fixe de la masse maigre (73.2%). Ainsi la mesure de la quantité d'eau totale permet d'évaluer simplement la composition corporelle (74). La mesure se fait par dilution d'eau marquée par un isotope de l'hydrogène (le deutérium  $^2\text{H}$ , isotope stable, ou le tritium  $^3\text{H}$ , isotope radioactif), ou de l'oxygène ( $^{18}\text{O}$ ). L'administration de l'isotope peut se faire par ingestion orale ou par injection intraveineuse. Il se dilue avec l'eau corporelle totale. Le prélèvement dans un deuxième temps d'un échantillon de liquide corporel (urine ou sang) permet en fonction de la concentration de l'isotope mesuré de calculer le volume d'eau totale selon la formule :

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

$C_1$  : concentration initiale de l'isotope

$C_2$  : concentration mesurée de l'isotope

$V_1$  : volume administré

$V_2$  : volume hydrique total

La quantité de masse grasse (MG) est ensuite calculée :

$$MG = \text{Poids} - \left( \frac{\text{eau totale}}{0.732} \right)$$

Chez l'enfant la technique peut être utilisée avec de l'eau deutérée, non radioactive. L'ingestion par voie orale et l'obtention d'un prélèvement urinaire en diminue l'invasivité. Toutefois cette technique est imprécise chez l'enfant. En effet la méthode suppose que le degré d'hydratation du corps soit constant alors que chez le nouveau-né le degré d'hydratation de la masse maigre présente des fortes variations avec une décroissance progressive à partir de la naissance (de 90% à 77% vers 12 mois)((16, 39, 40). En outre, même à un âge donné, le degré d'hydratation peut varier de façon aiguë, par exemple lors d'un épisode infectieux. Ces différents éléments rendent difficiles l'évaluation de la composition corporelle par la mesure de l'eau totale.

## **(2) Impédancemétrie**

Cette technique consiste à faire passer dans le corps du sujet un courant électrique alternatif de très faible intensité et à mesurer la résistance du corps à ce courant. Les tissus maigres, riches en eau et en électrolytes, conduisent bien l'électricité, et ont donc une faible résistance électrique. A l'inverse la graisse et les os sont peu conducteurs de l'électricité du fait de leur faible teneur en eau et en molécules ionisées. 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 (25). La mesure s'effectue en collant deux électrodes sur la main droite et deux sur le pied droit, et la durée du test est d'à peine 20 secondes. L'appareil est mobile et déplaçable au lit du malade.

Chez l'adulte cette technique est fiable et fréquemment utilisée en gériatrie, nutrition, médecine du sport ou hémodialyse (28, 58). Chez le grand enfant, l'impédancemétrie est particulièrement intéressante dans la prise en charge des enfants dénutris (11, 54, 79). Chez le nouveau-né, il a été montré qu'il est possible d'évaluer l'hydratation par mesure de l'eau totale ou de l'eau extracellulaire (69, 107, 120). Cependant en pratique, les mesures obtenues ne permettent pas de calculer le pourcentage de masse maigre (68). L'impédancemétrie ne présente donc pas d'intérêt en comparaison avec l'anthropométrie (29) ou la pléthysmographie (70).

#### **b) Schéma à 4 compartiments : approche métabolique et nutritionnelle**

##### ***(1) Mesure du potassium total***

Le potassium, nécessaire au fonctionnement cellulaire, est très peu présent dans le tissu adipeux, plus de 98% étant contenu dans les cellules. Ainsi la mesure du potassium corporel total évalue la masse cellulaire. Dans la nature, et également dans le corps humain, une petite fraction du potassium (0.012%) est radioactif (appelé  $^{40}\text{K}$ ). Ce potassium est donc mesurable par détection des rayons gamma émis, ce qui permet le calcul du potassium corporel total, donc de la masse cellulaire. La masse protéique de l'organisme peut en être déduite (16). Ces données sont intéressantes lors des analyses à 4 compartiments (16, 39). Cependant chez le nourrisson, les quantités faibles présentes dans l'organisme imposent des durées longues de mesure, ce qui limite l'utilisation de cette technique au cadre de la recherche (32).

## **(2) Mesure du tissu minéral / osseux**

Le contenu minéral osseux peut-être mesuré de façon indirecte à partir du potassium corporel total(16).

Le plus souvent la mesure est réalisée par absorptiométrie à rayons X

### **(a) Absorptiométrie**

Le principe de cette technique est simple. Elle consiste à mesurer l'absorption des photons par le tissu osseux, cette absorption dépendant de son contenu minéral. Actuellement l'absorptiométrie biphotonique (ou DXA Dual-energy X-ray absorptiometry) est utilisée. Elle consiste à balayer l'ensemble du corps avec des rayons X de deux niveaux d'énergie mais d'intensité faible. Cette technique permet la mesure du contenu minéral osseux chez le nouveau-né de façon précise(89). Elle permet aussi d'évaluer la composition corporelle en mesurant la masse maigre, la masse grasse et le contenu minéral osseux. Des références ont été publiées permettant l'utilisation du DXA en pratique clinique chez les nourrissons(94), y compris les prématurés (90)

Cette technique engendre une irradiation évaluée à 8.9  $\mu\text{Sv}$  pour un nouveau-né et à 7.5  $\mu\text{Sv}$  pour un enfant de 1 an. Cette dose est faible, puisqu'une radiographie pulmonaire est évaluée à 20  $\mu\text{Sv}$ . Elle implique toutefois une utilisation à bon escient, sans répétition excessive(9). L'analyse des données physiques nécessite une analyse informatique. Différents modules ont été mis en place pour l'évaluation de la composition corporelle. Il existe des variations importantes de mesure de la masse grasse entre les différents modules (88, 109).

Ces différents travaux remettent en question le « gold standard » de la mesure de la composition corporelle par DXA (109).

(b) Autres techniques

Deux techniques pour mesurer la densité osseuse sont utilisées chez l'adulte. La tomographie quantitative périphérique permet la mesure de la densité osseuse à partir d'un seul membre (8). La nécessité de rester immobile et la petitesse des os de l'enfant rendent cette technique peu fiable. L'utilisation d'ultra-sons (quantitative ultrasound) peut également évaluer la structure de l'os, et permet l'étude de la qualité osseuse. Elle est utilisée pour évaluer l'ostéopénie des enfants nés prématurés (101, 131), mais peu pour l'évaluation de la composition corporelle.



### **c) Modèle anatomique : évaluation du tissu adipeux**

#### **(1) Indirecte : Anthropométrie**

Cette technique simple comprend différentes mesures : le poids, la taille debout ou allongée, les longueurs de jambe, les périmètres crânien, abdominal, brachial et jambier ; ainsi que l'étude des plis sous-cutanés. Les plis sont mesurés en 4 sites : sous-scapulaire, supra-iliaque, tricipital et bicipital à l'aide d'une pince de Harpenden.

L'étude anthropométrique est simple de réalisation, avec une bonne reproductibilité (variation inter opérateur  $\leq 5\%$ ) (80). L'utilisation de la pince de Harpenden nécessite toutefois un opérateur entraîné, le temps de pose modifiant les valeurs mesurées de masse grasse (13). La somme des plis reflète la masse grasse sous-cutanée(72), et est bien corrélée à la composition corporelle de l'enfant (46, 104, 127). Les rapports poids/taille, périmètre brachial/périmètre crânien, et l'index de masse corporelle (poids/ taille<sup>2</sup>) sont des marqueurs indirects des modifications de la composition corporelle en situation de sous- ou sur-nutrition périnatale (62, 128). Koo propose de limiter les mesures aux plus informatives d'entre elles : le périmètre crânien, le périmètre brachial, le pli tricipital, la taille et le poids (62).

L'anthropométrie garde toute sa place dans l'estimation de la composition corporelle malgré le développement de techniques non invasives, principalement par son coût faible et sa grande disponibilité. Les nouvelles techniques (ADP, DXA) ont permis de réaliser des équations pour calculer la quantité de masse grasse à partir des données mesurées (26, 62, 104).

## **(2) Directe :**

### **(a) Tomodensitométrie numérisée**

Cette technique consiste à réaliser par tomodensitométrie une coupe fine au niveau de L4. Les tissus sont facilement identifiés, et atténuent différemment les rayons X selon leur densité. Les volumes de la graisse sous-cutanée et viscérale sont mesurés, et permettent d'estimer la masse grasse corporelle totale. Une deuxième coupe en milieu de jambe peut être réalisée pour évaluer la masse musculaire (14). La tomodensitométrie est une technique fiable d'évaluation de la composition corporelle. La coopération nécessaire du sujet, le caractère irradiant, et la faible disponibilité des scanners, et la difficulté de les utiliser au lit du nouveau-né rendent cette technique toutefois peu adaptée à la néonatalogie(74).

### **(b) Résonance magnétique quantitative**

La résonance magnétique quantitative est une technique récente, utilisant le principe de la résonance magnétique nucléaire. Les atomes d'hydrogène se comportent comme de petits aimants lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique, et leur passage en résonance puis leur relaxation est mesurable. Les protons réagissent différemment selon les tissus. Trois compartiments sont évalués : la masse grasse, la masse maigre et l'eau totale. Ils présentent des courbes de relaxation en T1 et T2 spécifiques, dont l'extraction du signal total en permet leur mesure (77).

La QMR a d'abord été utilisée chez l'animal (119). En 2010, Andres a étudié la précision de cette technique à partir de carcasses de porcelets, en la couplant à une analyse biochimique et au DXA(2). Chez le nourrisson, la QMR est plus précise et plus reproductible que la DXA pour la mesure de la masse grasse. Les mesures de masse maigre et d'eau totale sont très fiables(2, 77), permettant de détecter des changements minimes de composition corporelle (82). Enfin en pratique, cette technique présente de nombreux avantages. Tout d'abord elle est totalement non invasive, n'utilisant pas de rayons X, les mesures peuvent être réalisées indépendamment des mouvements du sujet et leur acquisition est rapide. La QMR est donc parfaitement adaptée aux jeunes enfants. L'appareil garde cependant un coût très élevé (250 000 euros), et n'est encore utilisé que dans le cadre de la recherche.

#### **d) Mesure du volume corporel : densitométrie**

Cette méthode consiste à calculer le pourcentage de masse grasse d'un individu d'après la mesure de son poids et de son volume corporel, la densité corporelle est ensuite déduite du rapport poids/volume. Chez l'adulte la densité de la masse maigre (1.1 g/ml) et de la masse grasse (0.9 g/ml) sont stables. La proportion de chaque compartiment peut donc être estimée à partir de la densité de l'individu de selon l'équation de Siri :(114)

$$\%MG = 495 / (\text{Densité}^{(kg/l)} - 450)$$

Différentes techniques permettent la mesure du volume

### **(1) L'hydrodensitométrie**

L'individu étudié est entièrement plongé dans une cuve d'eau. Selon le principe d'Archimède, le volume d'eau déplacé (qui est facilement mesuré) est égal au volume du sujet. Pour calculer la densité du patient, il faut toutefois soustraire du volume mesuré, les volumes d'air de l'organisme, c'est à dire les volumes présents dans les systèmes respiratoires et digestifs. Le volume pulmonaire résiduel est directement mesuré lors du test. Les volumes d'air intestinaux sont estimés avant calcul de la densité du sujet. Cette technique est précise mais implique une immersion quasi-totale du sujet et sa réalisation n'est pas possible chez le jeune enfant, ni chez le sujet malade ou âgé. (74).

### **(2) Pléthysmographie par déplacement d'air (ADP)**

Comme pour l'hydrodensitométrie, la méthode repose ici aussi sur la mesure du volume corporel du sujet.

Le sujet est placé dans une chambre remplie d'air mais hermétique et de volume connu. Cette chambre est connectée par un diaphragme à une chambre de référence de volume identique. Les oscillations du diaphragme créent dans chaque chambre des variations de pression, identiques si les volumes d'air sont les mêmes dans chaque chambre. La présence d'un sujet dans la chambre de mesure diminue le volume d'air soumis aux oscillations du diaphragme. Les pressions en sont d'autant modifiées selon la loi de Boyle.

$$P_1/P_2 = V_2/V_1$$

où  $P_1$  et  $V_1$  sont la pression et le volume de l'air dans la chambre de référence, et  $P_2$  et  $V_2$ , les pression et volume de l'air de la chambre contenant le sujet. Le calcul du volume du sujet est donc possible par mesure des variations de pression. Il faut cependant tenir compte du volume pulmonaire et du volume d'air au contact du sujet. Ces volumes d'air restent à température constante lors du test et sont donc plus compressibles que l'air dans des conditions adiabatiques (124).

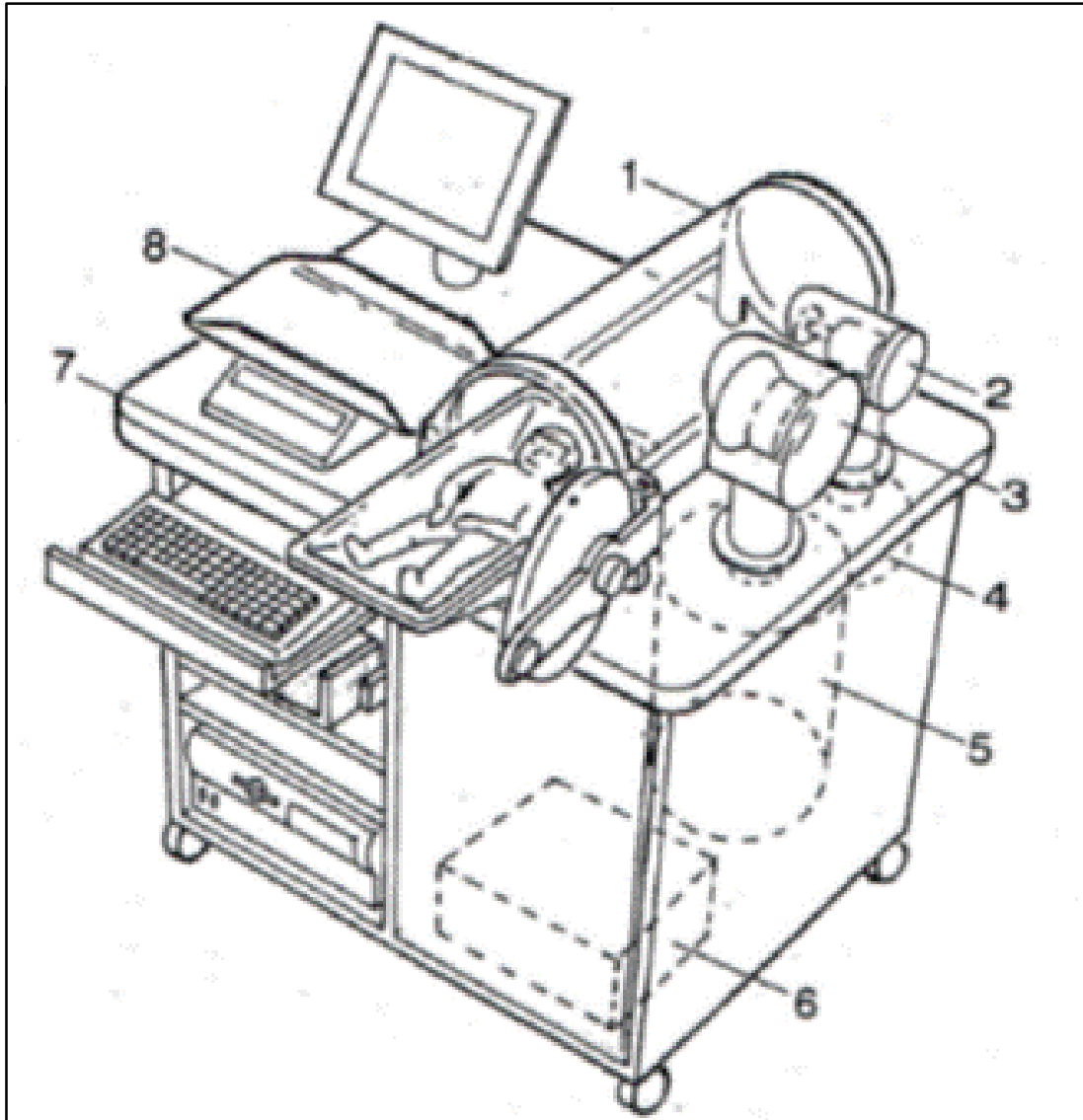


Figure 2: schéma explicatif du PEA-POD

Cette technique de pléthysmographie par déplacement d'air a été validée chez l'adulte en comparaison à l'hydrodensitométrie (27). Deux appareils de mesure sont disponibles : l'appareil adulte (BOP-POD®), qui peut aussi accueillir des enfants à partir de 2 ans et 12 Kg ; et l'appareil néonatal le PEA-POD®, pour les nourrissons de moins de 8 Kg.

Le PEA-POD® a été validé à partir de carcasses animales par analyse biochimique. (103). Pour la validation chez l'enfant, l'hydrodensitométrie ne pouvant être réalisée, la validation a été indirecte par comparaison avec une évaluation de la composition corporelle selon les modèles à 2 et 4 compartiments (33, 75). La précision de cette technique est excellente, ce qui la rend très intéressante en pédiatrie. La rapidité de la mesure (2 minutes), sa non-invasivité, la possibilité de déplacer l'appareil dans les unités en font une technique très prometteuse.

### **3. Références utilisées pour l'étude de la composition corporelle chez le nouveau-né**

#### **a) In vitro**

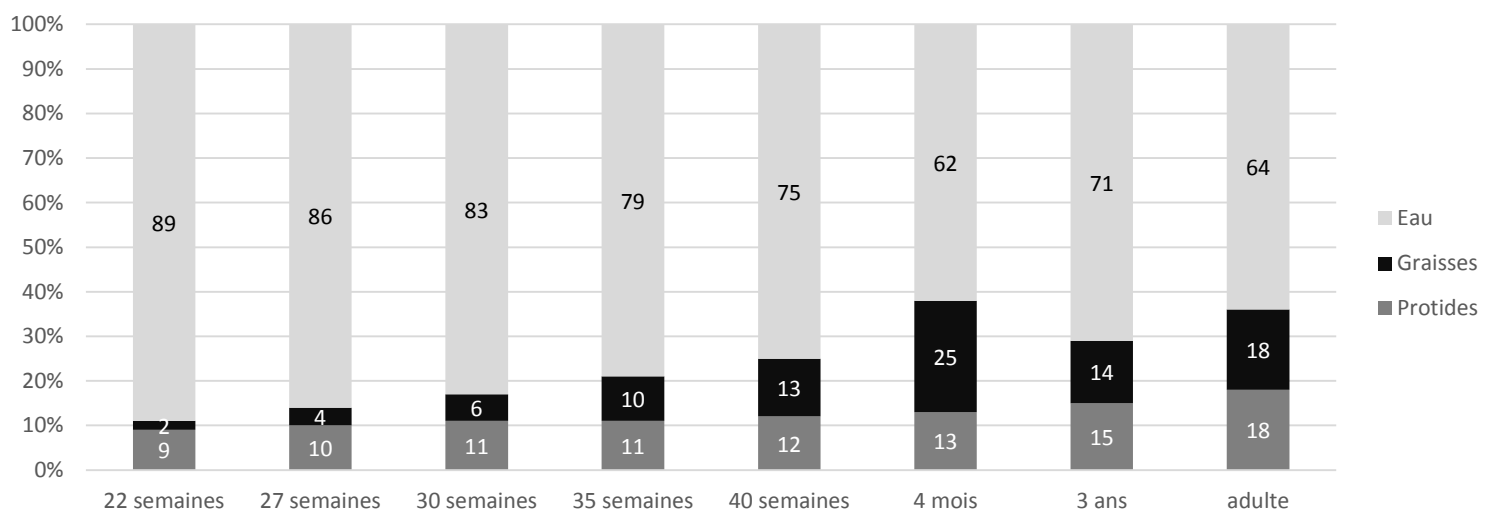
L'analyse chimique est la méthode de référence pour l'étude de la composition corporelle, mais elle n'est évidemment faisable que *post-mortem*. Deux études ont été réalisées sur des fœtus morts.

L'étude de Ziegler reprend trois analyses réalisées entre 1902 et 1963 sur 22 fœtus d'âge différents. L'analyse fournit des données longitudinales sur l'évolution de la composition corporelle au cours de la grossesse. L'auteur relève

cependant le poids faible des fœtus analysés, ce qui amène à se demander si leur composition corporelle était représentative des fœtus normaux.(133).

Polonovski s'appuie sur des travaux similaires pour évaluer de façon précise la croissance in utero.(91).

Composition corporelle en pourcentage du poids du corps (d'après Polonovski, 1992)





### b) Etudes réalisées in vivo

L'étude de Butte est une grande étude de référence pédiatrique. (16)(Butte 2000). Chez 76 enfants âgés de 0.5 à 24 mois, la composition corporelle a été étudiée de façon indirecte en 4 compartiments :

- Le contenu hydrique par dilution d'eau deutérée
- Le contenu protéique par mesure du potassium  $^{40}\text{K}$
- Le contenu minéral osseux par absorptiométrie biphotonique

La quantité de masse grasse est estimée en soustrayant du poids de l'enfant la somme de ces paramètres mesurés (eau+os+protéines). A chaque âge, les résultats sont exposés selon le sexe.

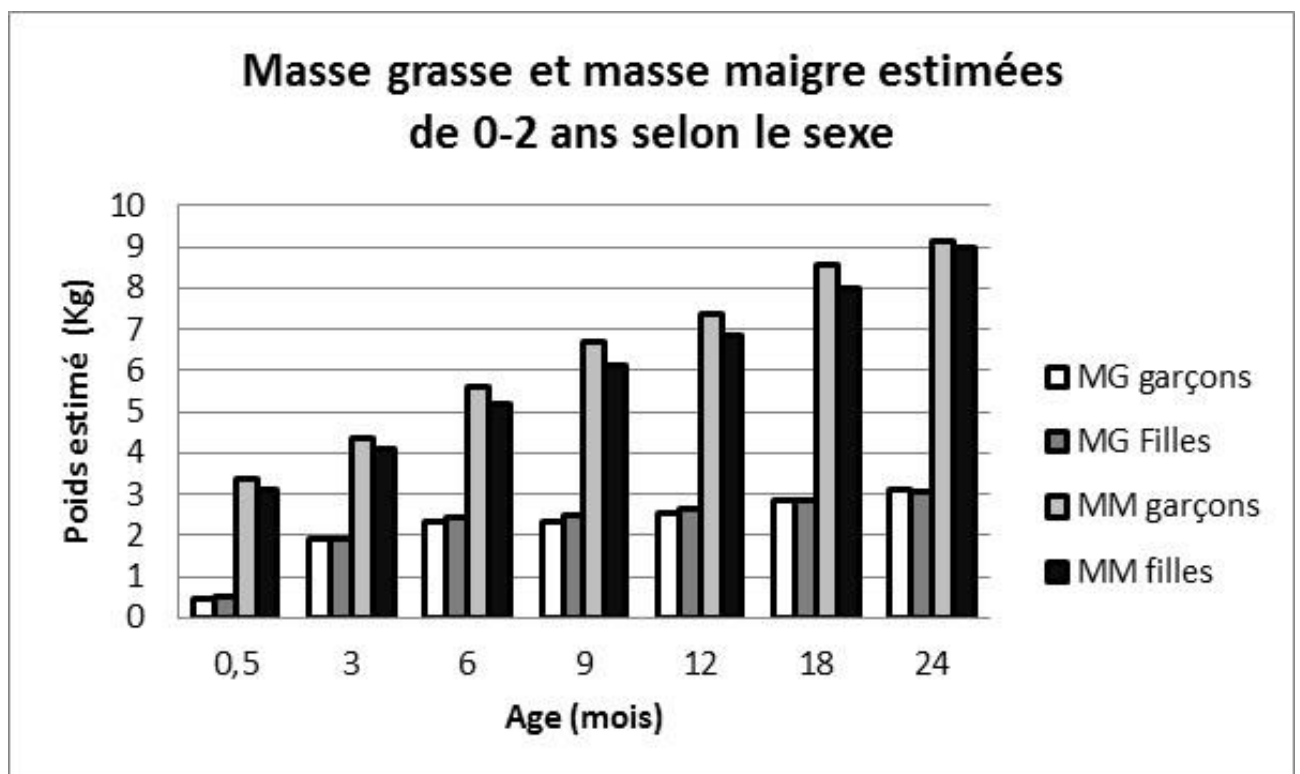


Figure 3: Etude de Butte

La densité de la masse maigre, et son contenu en eau sont aussi mesurés à chaque âge. Cette étude confirme les variations hydriques importantes les premiers de vie avec une diminution du pourcentage d'eau de 74% à la naissance à 57-58% à 2ans.

## ***B. Particularités de la composition corporelle des enfants nés prématurément***

### **1. Variations périnatales**

#### **a) Fréquence du retard de croissance extra-utérin (RCEU)**

Cette notion correspond à un défaut de croissance en période post-natale se traduisant par une perte de Z-score sur les différentes mensurations. Ce phénomène est malheureusement fréquent : sur une population de 24000 enfants nés avant 34 SA, Clark l'évalue à 28% pour le poids, 34% pour la taille et 16% pour le périmètre crânien.(18, 92). L'incidence du RCEU augmente avec le degré de prématurité (18). Ainsi Stoll estime à 79% la fréquence du défaut de croissance pondérale chez les moins de 1500g et/ou 29SA (117).

Le RCEU apparaît précocement lors de l'hospitalisation. Il est expliqué pour moitié par un déficit d'apport protéino-énergétique s'installant dès la première semaine de vie.(34). L'optimisation des pratiques nutritionnelles des unités de néonatalogie permet d'en diminuer l'incidence(98, 106).

#### **b) Composition corporelle des enfants prématurés en sortie d'hospitalisation.**

En sortie d'hospitalisation les enfants nés prématurément ont une composition corporelle différente des nouveau-nés à terme : Une première étude quantitative réalisée par DXA en comparaison avec la population témoin de Ziegler retrouve une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse (20). L'étude par pléthysmographie d'enfants nés prématurément confirme une adiposité augmentée en sortie d'hospitalisation, et ce d'autant

plus que le terme de naissance est faible, et que le gain pondéral entre la naissance et la sortie d'hospitalisation est élevé. (96). Selon l'étude d'Utaya, il existe aussi une anomalie de répartition de la masse grasse en IRM. L'adiposité abdominale est supérieure à celle des enfants nés à terme (4.6% vs 3.1%) (125). La sécrétion excessive de glucocorticoïdes lors des périodes de stress, pourrait être responsable de cet excès de masse grasse abdominale.

### **c) Normalisation secondaire de la composition corporelle**

La prise en charge nutritionnelle des enfants prématurés a pour objectif d'assurer une croissance aussi proche que possible de celle attendue *in-utero* et en période post-natale chez les nouveau-nés à terme.

A partir de 3 mois, les enfants nés prématurés et à terme ne présentent plus de différence significative de composition corporelle. La quantité de masse maigre reste toutefois plus faible si le nourrisson était grand prématuré ou sous-alimenté. (93). De même chez les enfants prématurés soumis à un RCEU, la différence d'adiposité mesurée en sortie d'hospitalisation disparaît 3 mois après la sortie avec à 5 mois des mensurations comparables.(45, 97).

Il existe toutefois des variations de composition corporelle en fonction de l'alimentation. Chez des enfants nés à terme, l'adiposité est supérieure durant le premier trimestre chez les enfants allaités par rapport aux bébés recevant des formules. C'est l'inverse à partir de 12 mois, où l'adiposité devient plus élevée chez les enfants recevant un lait industriel (47). Pour les prématurés nés avant 32 SA, l'alimentation avec le lait maternel est associée à la perte d'un Z-Score de poids durant l'hospitalisation (100). Une alimentation à l'aide d'une formule

enrichie permet un rattrapage staturo-pondéral plus rapide avec un gain de masse maigre et de masse grasse. Les différents régimes modifient la quantité de masse grasse périphérique sans influencer sur la masse grasse viscérale(19).

## **2. Importance de la croissance post-natale**

### **a) Conséquences neurologiques d'un défaut de croissance post-natale**

En 2003 Latal-Hajnal et coll étudient l'impact du RCIU sur le devenir neurologique d'une population d'enfants nés prématurément. Ils mettent en évidence que le développement psycho-moteur à 2 ans est lié à la croissance post-natale plus qu'à la présence d'un RCIU.(66).

La croissance des prématurés durant l'hospitalisation devient alors une préoccupation majeure des néonatalogistes, les travaux d'Ehrenkranz confirmant ces premiers résultats. (30). Ehrenkranz classe 600 prématurés en fonction de leur vitesse de croissance pondérale journalière exprimée en g/Kg/j, et observe que plus celle-ci a été élevée, moins les enfants ont présenté des séquelles neurologiques motrices ou comportementales à deux ans. Belfort confirme cet effet : un gain d'un Z-score de poids entre 1 semaine de vie et 40 SA permet un gain de 2.5 points du score mental et moteur de Bayley à 18 mois d'âge corrigé (6). Le gain d'un point d'IMC et d'un Z score de périmètre crânien ont un effet moindre mais réel sur l'amélioration du devenir (6). Cet impact de la croissance pondérale sur le développement neurologique s'amenuise dans le temps avec un effet moindre entre le terme et 4 mois, puis nul au-delà de 4 mois(6). Aussi, à poids et PC identique, une plus petite taille à 4 et 12 mois, s'associe avec un risque plus élevé de séquelles neurologiques à 2ans (92).

L'utilisation des courbes OMS, les deux premières années, permet de déceler ces défauts de croissance délétères pour l'avenir des enfants prématurés(83).

Ces défauts de croissance post-nataux sont délétères pour le devenir de l'enfant prématuré tout au long de sa vie. Ainsi à 5ans, le devenir neurologique reste corrélé à la croissance pondérale durant l'hospitalisation en période néonatale, le Z-Score de poids à la naissance, et le gain de Z-Score de périmètre crânien après la sortie de l'enfant né prématurément (42). A l'âge adulte, le QI est altéré s'il existait un défaut de croissance pondérale les 3 premiers mois de vie(126).

Bien sûr, la plupart de ces données sont issues d'études observationnelles et ne démontrent donc pas de façon absolue un lien de cause à effet entre croissance précoce et devenir neurologique. La prise en charge des enfants nés prématurément implique néanmoins une attention particulière à la croissance durant le séjour hospitalier.

## **b) Risques d'une croissance rapide**

### ***(1) Chez le nouveau-né avec un RCIU***

Dans les années 90, un petit poids de naissance (<10<sup>ème</sup> percentile) a été identifié comme un 'nouveau' facteur de risque de syndrome métabolique (insulino-résistance, dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité), de maladies cardiovasculaires et de diabète de type II à l'âge adulte.

Barker a proposé plusieurs hypothèses mécanistiques pour expliquer cette programmation foétale du risque ultérieur de maladie, lorsque le fœtus a été soumis à une restriction de croissance(3, 85) :

- hypothèse de la réduction néphronique : en situation de réduction d'apport de nutriments au fœtus, la croissance anténatale cérébrale est maintenue aux dépens des autres organes, notamment le rein avec une diminution du nombre des glomérules. Chaque glomérule est donc soumis tout au long de la vie à une pression de filtration augmentée, ce qui conduit à une évolution plus rapide vers la glomérulo-sclérose et l'hypertension artérielle(130).
- hypothèse du phénotype « économe » : chez le fœtus soumis à un déficit d'apport nutritif *in utero*, des adaptations du système endocrinien et du métabolisme se mettent en place afin d'augmenter la quantité de glucose disponible pour le cerveau, au dépens du muscle, dont la croissance est affectée. Ces phénomènes d'adaptation subsistent après la naissance alors que la situation de restriction d'apport nutritionnel a cessé, et se traduisent par une insulino-résistance à l'âge adulte. Ils peuvent correspondre à des modifications épigénétiques en réponse au stress *in utero* (56). De plus il existerait en période néonatale une sélection naturelle de ces nourrissons dans les populations à fort taux de décès périnatal(85).
- hypothèse de la « sensibilité à l'environnement » : les nourrissons avec RCIU ont une vulnérabilité supérieure aux influences néfastes de l'environnement.

La grande majorité des nourrissons nés avec un RCIU présentent en post-natal une croissance accélérée dite de rattrapage ("*catch-up growth*") permettant la normalisation de leur mensurations. Des études récentes suggèrent que la vitesse de cette croissance de rattrapage joue un rôle dans le risque d'insulino-résistance secondaire chez le RCIU (67), principalement par accumulation de masse grasse(85).

## **(2) Chez l'enfant né prématuré**

Les enfants nés prématurément ont eux aussi des risques cardio-vasculaires à l'âge adulte plus élevés que la population générale.

En fonction du degré de prématurité, ces enfants sont soumis à l'âge adulte à deux risques principaux : l'hypertension artérielle et l'insulinorésistance. (59, 99). Ces risques sont d'autant plus augmentés que le prématuré présentait un RCIU associé (36) et que la vitesse de croissance dans l'enfance a été élevée (gain de Zscore élevé). Le gain de Z-Score de poids favorise l'insulino-résistance, alors que le gain en taille augmente davantage le risque d'hypertension artérielle (99).

Singhal a rapporté des modifications vasculaires chez les adolescents nés prématurés qui avaient pris le plus de poids durant les deux premières semaines de vie (112). Cependant Lapillonne indique que ces modifications vasculaires n'exposent pas forcément à l'hypertension artérielle chez l'adulte. L'ensemble des études concordent aussi pour ne pas impliquer la croissance rapide de la première année de vie comme facteur de risque cardiovasculaire ou métabolique. (36, 50, 55, 64, 99). La vitesse de croissance interviendrait dans le risque cardio-vasculaire à partir de 8 mois, 1 an ou 18 mois selon les études.(64).

Chez des enfants à terme, une augmentation rapide de l'adiposité (exprimée par le rapport poids/taille<sup>2</sup>) les 6 premiers mois, est corrélé au risque d'obésité et d'élévation de la tension artérielle à 3 ans (5, 121). De même Rotteveel corrèle la diminution de la sensibilité à l'insuline de jeunes adultes nés prématurés, à leur adiposité centrale excessive (99). Cependant lors du suivi des enfants prématurés, peu présentent une adiposité excessive avant un an ; et les variations interindividuelles de masse grasse impliquent l'adiposité périphérique



et non centrale (19, 47). Ceci pourrait expliquer que la croissance rapide n'intervienne dans le risque vasculaire et métabolique qu'à partir de la petite enfance.

Chez les enfants prématurés, la théorie de programmation fœtale peut donc être appliquée. Le déficit d'apport protéique durant l'hospitalisation en période néonatale aurait donc le même impact qu'un retard de croissance intra-utérin, modifiant les systèmes de régulation glucose/insuline. L'excès de production endogène de glucocorticoïdes liés au stress interviendrait aussi pour favoriser l'insulino-résistance secondaire. avec un risque cardiovasculaire et métabolique dépendant de la vitesse rattrapage après 8 mois de vie.(129).

### **c) Dilemme de la croissance idéale**

Au vu des conséquences potentielles de la croissance post-natale chez les enfants prématurés, il semble difficile de définir une croissance idéale (15). En effet dans une étude récente Belfort a étudié 935 adolescents de 18 ans qui étaient nés prématurés. La vitesse de croissance entre le terme et le 4<sup>ème</sup> mois d'âge corrigé était associée à un meilleur devenir neurologique mais aussi à un risque d'obésité accru ((4). Lapillonne propose toutefois de tenter de limiter le RCEU en hospitalisation(64). En effet le RCEU, en mimant les mécanismes de programmation fœtale du RCIU, favorise l'hypertension artérielle et l'insulinorésistance, ce risque étant fonction de la croissance de rattrapage. Le timing du rattrapage pesant fortement sur les risques métabolique et vasculaire des anciens prématurés, un rattrapage précoce avant 1 an peut-être recommandé(15). Celui-ci n'ayant pas d'effet métabolique à long terme chez

l'enfant RCIU, il semble approprié chez les prématurés et ce d'autant qu'il s'associe à un gain de masse maigre et à l'accrétion périphérique de la masse grasse la première année (7, 21). Enfin Brown propose de s'attacher à surveiller que le rattrapage ne devienne pas excessif pendant l'enfance.(15)

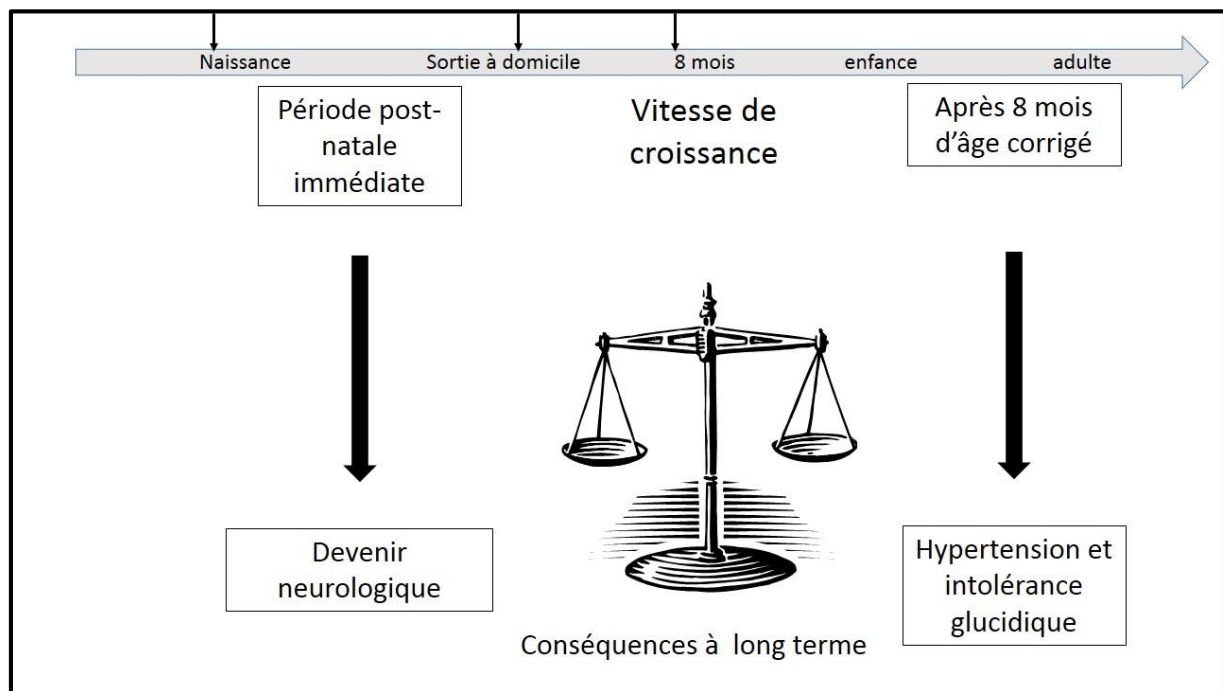


Figure 4: Effets de la vitesse de croissance chez un enfant né prématuré

## ***C. Sexe ET composition corporelle***

### **1. Différences de composition corporelle selon le sexe en période périnatale.**

Une grande étude anthropométrique réalisée entre 1980 et 1990 auprès de 17787 nouveau-nés montrait une différence de composition corporelle selon le sexe. Chez les garçons les mensurations de naissance étaient supérieures (taille, poids, PC) mais les plis sous-cutanés moindres traduisaient une adiposité plus faibles (48). La prise de poids maternelle en fin de grossesse n'affectait pas l'adiposité des nourrissons à la naissance, mais augmentait celle des filles en début de grossesse (49).

Dans ces travaux, l'adiposité était étudiée par la mesure des plis sous cutanés, qui n'explore pas l'ensemble de la masse grasse. Toutefois Harrington a mesuré le tissu adipeux et sous-cutané par IRM chez des nouveau-nés eutrophes ou présentant un RCIU. Les variations d'adiposité entre ces deux populations correspondaient à des variations de graisse sous-cutanée, la graisse abdominale n'étant pas affectée par le RCIU.(52).

L'étude de Rigo en 1998 où la masse grasse totale était mesurée par absorptiométrie confirmait que la masse grasse des filles dépassait d'environ 50g celle des garçons (94).

Lors de la gestation il n'y a pas de différence de masse grasse jusqu'à 37SA où on observe une diminution de la masse grasse chez l'ensemble des nouveau-nés avec une diminution supérieure chez les garçons (49). Une analyse plus précise des plis montre très précocement chez les filles prématurés (32-37 SA) une répartition différente de la masse avec une disposition centrale (plis sous scapulaires et supra-iliaque) (95).

Chez l'enfant né à terme, entre la naissance à 3 mois, le pourcentage de masse grasse augmente jusqu'à 30% puis diminue. A l'aide d'un modèle à 4 compartiments, Butte met en évidence des différences de composition corporelle selon le sexe, par variation de la quantité de masse maigre. Les garçons ont ainsi une masse maigre significativement supérieure entre 3-18 mois à celle des filles, avec une masse grasse comparable (16). Fields a étudié ces variations de composition corporelle entre 0 et 6 mois par pléthysmographie par déplacement d'air. Il retrouve des données comparables avec chez les filles un pourcentage de masse grasse supérieure en relation avec une quantité moindre de masse maigre. (37). A partir de 6 mois les enfants, dans cette étude ont la même quantité de masse maigre et pourcentage de masse grasse quel que soit leur sexe.

## **2. Fragilité des garçons prématurés**

Le sexe masculin est par lui-même un facteur de mauvais pronostic dans une population de très grands prématurés (23-28 SA) avec un risque supérieur de mauvais développement neurologique et de séquelles pulmonaires à 2 ans d'âge corrigé (86). Cet effet est moindre à partir de 27 SA(61).

Les garçons semblent aussi plus sensibles à une malnutrition périnatale. Une étude de 1972, décrivait dans population de RCIU, un retard de langage et des difficultés scolaires plus fréquentes chez les garçons.(38). En étudiant le développement de rats soumis à une dénutrition périnatale, Smart a mis en évidence l'impact de la sous-nutrition postnatale sur le comportement et les capacités d'apprentissage avec un effet sexe aux dépens des mâles(115). De même, Lucas a été le premier à montrer, chez des enfants prématurés, une sensibilité différente à la nutrition post-natale selon le sexe. Les enfants nés

prématurés alimentés par du lait standard premier âge présentaient à 7 ans une diminution du QI verbal en comparaison avec ceux nourris par du lait enrichi ; avec un effet beaucoup plus marqué chez les garçons(73).

Du fait de la croissance cérébrale qui se produit durant les premiers mois, la période périnatale reste donc une période cruciale pour le développement neurologique à venir.

### **3. Physiopathologie**

Il semble difficile d'expliquer cette fragilité des fœtus et nourrissons mâles ; différents travaux sont toutefois informatifs.

Stark a étudié les marqueurs biochimiques du stress oxydatif sur des placentas humains de mères qui avaient reçu un traitement corticoïde avant l'accouchement. Un statut pro-oxidant est observé dans les placentas de garçons, statut persistant 72 h après la cure de corticoïdes.(116).

Aucune différence de cortisolémie n'est observée entre les garçons et les filles prématurés ; leur état de stress semble donc comparable.(41). Les mesures de testostérone plasmatique retrouvent des taux supérieurs, persistants jusqu'à 6 mois, chez les garçons prématurés. La diminution normale de la testostérone à 3 mois pourrait expliquer la disparition des différences de composition corporelle à partir de 6 mois entre les garçons et filles (63).

L'étude du cerveau des nouveau-nés par tractographie, est intéressante montrant un développement différent des faisceaux corticaux selon le sexe. Si chaque faisceau a une sensibilité différente, ceci pourrait expliquer cette fragilité neurologique des garçons nés prématurés.(71)

## **V. Objectif de la thèse**

### ***A. Objectif principal : améliorer la prise en charge***

En 2011, B Larroque publie les résultats du suivi à 8 ans des prématurés de moins de 33SA, appartenant à la cohorte Epipage : malgré l'amélioration de la prise en charge en réanimation, un quart des enfants nés grands prématurés suivis présentent des difficultés scolaires (65). Un des objectifs de la prise en charge des enfants prématurés doit donc être d'améliorer le développement psychomoteur à long terme, et non pas simplement d'augmenter le pourcentage de survie de ces bébés.

La nutrition durant l'hospitalisation semble donc être un point d'amélioration possible. En effet le RCEU reste fréquent et n'est pas sans conséquences neurologiques ou métaboliques. En outre, il est connu que, à âge gestationnel égal, les garçons prématurés présentent plus de complications de leur prématurité que les filles(86).

L'objectif de ce travail est donc 1) d'évaluer si la pléthysmographie par déplacement d'air est fiable pour la mesure de la composition corporelle dans la gamme de poids de la population de nouveau-nés prématurés étudiée, et 2) si c'est le cas, de déterminer si la composition corporelle fournit des informations pertinentes sur la différence d'efficacité de la nutrition initiale en fonction du sexe de l'enfant.

## ***B. Différentes étapes du travail***

Ce travail comporta différentes parties :

- Tout d'abord il nous a semblé indispensable de valider la pléthysmographie par déplacement d'air à partir d'un modèle animal vivant
- Puis nous avons étudié, selon le sexe, la composition corporelle de nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation en comparaison avec ceux à terme.
- Ensuite nous avons évalué l'impact du sexe sur l'effet à long terme de la croissance durant le séjour à l'hôpital.
- Enfin nous sommes en train d'étudier le devenir à 2 ans selon la composition corporelle en sortie d'hospitalisation.

L'ensemble des données bibliographiques connues peuvent être synthétisées sur ce schéma. Les travaux réalisés ont pour but de répondre aux questions synthétisées par les flèches en pointillé.

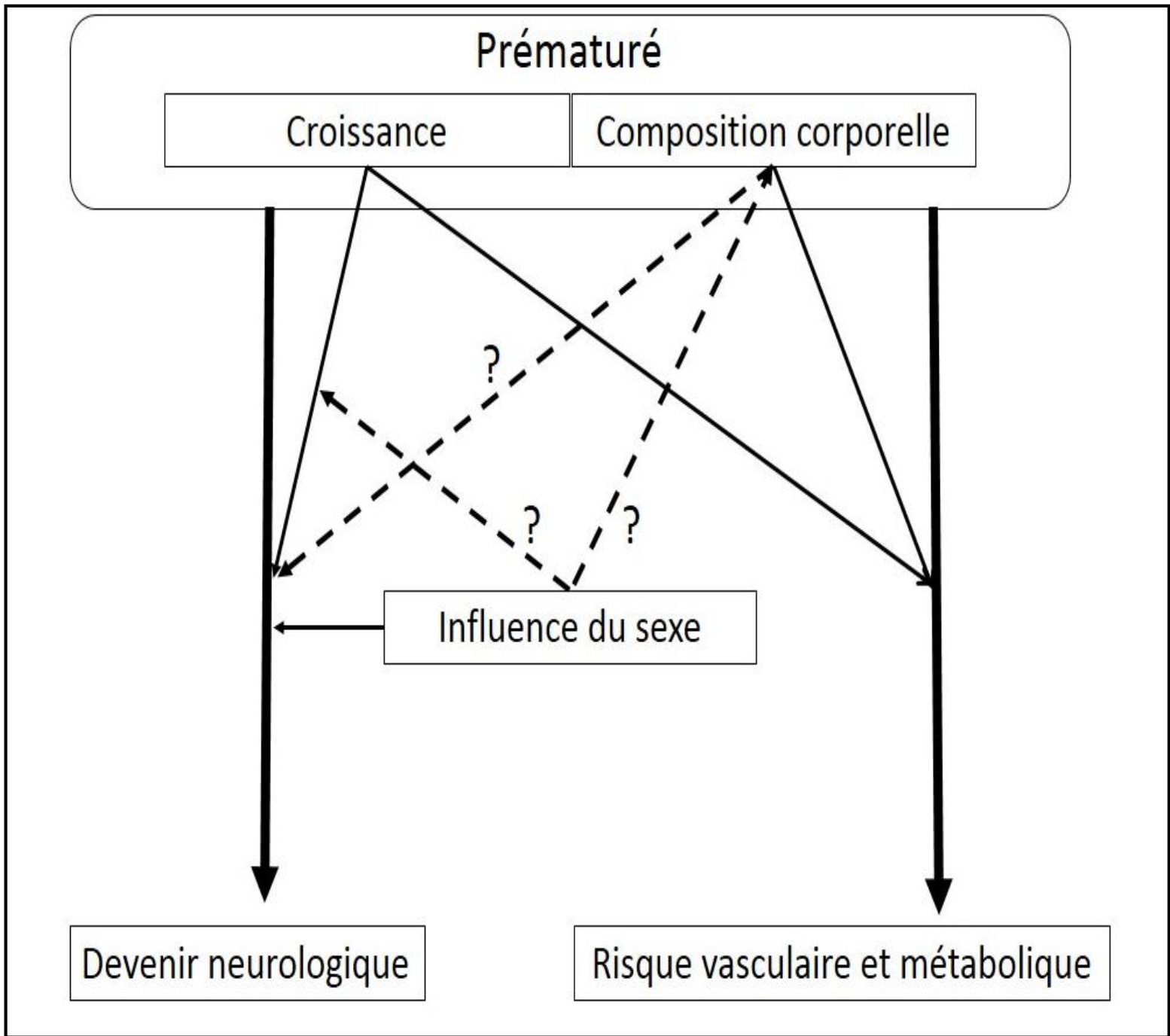


Figure 5: Synthèse des interactions connues chez le prématuré entre la composition corporelle, la croissance, le sexe et le devenir



## **VI. Travaux personnels**

***A. Validation du pléthysmographe par déplacement d'air pour la mesure de la composition corporelle en néonatalogie à partir de porcelets vivants.***

Anne Frondas-Chauty, Isabelle Louveau, Isabelle Le Huërou-Luron, Jean-Christophe Rozé, Dominique Darmaun. *Pediatric Research Juillet 2012*

**1. Objectif**

La pléthysmographie par déplacement d'air a été validée chez l'adulte par comparaison aux résultats d'hydrodensitométrie. Cette technique ne pouvant être utilisée chez l'enfant, des études ont essayé de valider le pléthysmographe par déplacement d'air de deux manières: la validation indirecte en combinant plusieurs méthodes pour l'évaluation de la composition corporelle avec 2 ou 4 compartiments chez des nourrissons (33, 75) d'une part, et d'autre part la validation directe à partir de carcasse animales (103). La technique à 4 compartiments est plus précise que celle à deux compartiments mais reste imprécise notamment par la mesure du  $^{40}\text{K}$  qui est difficile chez le nourrisson. La validation directe par analyse biochimique de carcasses est précise et a été utilisée pour valider le DXA (89). Cependant le PEA-POD calcule le volume du sujet en tenant compte du volume pulmonaire et des volumes d'air restant à même température pendant le test. L'étude à partir de carcasses est donc loin des conditions normales d'utilisation du PEA-POD. L'objectif de ce travail est donc de valider le PEA-POD dans les conditions normales d'utilisation soit avec des sujets vivants, respirant et maintenant une température corporelle fixe.

**2. Méthodes**

Le porcelet a été choisi comme modèle d'étude pour tester le PEA-POD pour plusieurs raisons: a) il est proche du nouveau-né humain par sa physiologie et

son degré de maturation, et b) il est possible d'étudier des porcelets dans une large gamme de poids et de masse grasse comparable à celle de nouveau-nés prématurés sur une large gamme d'âges gestationnels. Ainsi dans chaque portée étudiée un porcelet de poids normal et un porcelet hypotrophe ont été sélectionnés. 6 couples ont été analysés à J2, J7 et J21. Après nettoyage et rasage, chaque porcelet a été analysé 4 fois par pléthysmographie sous sédation. Ensuite, le porcelet a été sacrifié et congelé pour l'analyse biochimique corporelle totale secondaire.

### **3. Résultats**

Les porcelets étudiés pesaient de 1.03 kg à 8.49 kg et avaient un pourcentage de masse grasse compris entre 3.2 et 16.4 %. La comparaison des mesures entre le PEA-POD et l'analyse biochimique a montré que le PEA-POD estime la masse grasse avec précision ( $R^2 = 0.83$ ) malgré une légère sous-estimation (0.66 %). La précision reste acceptable quel que soit la quantité de masse grasse du sujet. Cependant notre étude relève une grande variabilité des mesures faites par le PEA-POD chez les cochons les plus jeunes (25.5% [14-32]). Cette variabilité est principalement liée au degré d'adiposité puisque le coefficient de variation diminue de 19.3% à 4.9% entre le premier et troisième terciles de masse grasse.

### **4. Discussion**

Cette étude met donc le PEA-POD en compétition avec le DXA ou QMR pour l'étude de la composition corporelle chez les nourrissons (2, 43, 77).

|                                | DEXA                  | QMR     | PEAPOD |
|--------------------------------|-----------------------|---------|--------|
| Invasivité                     | 8.9 $\mu$ SV (RP: 20) | non     | non    |
| Poids                          |                       | 3-50 kg | 1-8 kg |
| Compliance de l'enfant au test | 75%                   | 98%     | 95%    |
| Estimation MG: $R^2$           | 0.36                  | 0.87    | 0.827  |
| Surestimation de la MG         | 15%                   | 4.7%    | -0.7%  |

Cependant la variabilité chez les sujets les plus maigres ne permet pas une utilisation du Pea-Pod pour une adaptation nutritionnelle individuelle, mais plutôt pour des études de cohorte lors de l'analyse de certains régimes ou situations cliniques particulières. Il faudra alors envisager de réaliser chaque mesure en double pour en augmenter la précision.

# Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets

Anne Frondas-Chauty<sup>1,2</sup>, Isabelle Louveau<sup>3,4</sup>, Isabelle Le Huërou-Luron<sup>3,4</sup>, Jean-Christophe Rozé<sup>1,2</sup>, Dominique Darmaun<sup>2</sup>

**INTRODUCTION:** Air-displacement plethysmography (ADP) was developed as a noninvasive tool to assess body composition, i.e., the proportion of fat mass (%FM) and lean body mass. The results of previous studies comparing ADP with labeled water dilution in infants and with chemical analysis in phantoms have validated the ADP approach indirectly. We assessed the precision and accuracy of measurements of %FM proportions in live animals, using ADP in comparison with biochemical analyses.

**METHODS:** Three groups of 12 piglets each underwent four consecutive body composition assessments at 2, 7, and 21 d and were euthanized to determine whole-body lipid content by direct chemical analysis.

**RESULTS:** The average body weights were 1,490, 2,210, and 5,610 g at d2, d7, and d21, respectively. The mean %FM values determined by biochemical analysis and ADP were  $8.63 \pm 4.08\%$  and  $8.01 \pm 4.03\%$ , respectively. Linear regression and Bland-Altman analyses indicated good agreement for %FM. The root mean square coefficient of variation (RMS-CV) for ADP was 17.9%, with a better precision in the higher fat mass range.

**DISCUSSION:** Despite its relatively poor precision in the low range of %FM, ADP measures fat mass with reasonable precision and accuracy in the range of body weight encountered in low-birth-weight infants.

The rate of growth *in utero* and in the first few months of postnatal life may be a determinant of the risk of developing metabolic disorders and obesity in adulthood (1). Epidemiological evidence suggests that, in full-term neonates, high protein intake during the first 2 y of life may lead to excess fat mass accretion, correlating with obesity later in life (2). In extremely preterm infants, the velocity of growth during the first few weeks of life correlates with neurodevelopmental outcome: achieving maximal growth rate has therefore been a priority for neonatologists. However, weight gain has often been the sole parameter used to assess early growth, whereas evidence in the literature suggests that the composition of weight gain (i.e., fat mass vs. lean body mass) may be a key determinant of later metabolic outcome. There is therefore keen interest among

neonatologists, pediatricians, nutritionists, and physiologists in arriving at an accurate determination of body fat mass and, more generally, body composition, so as to optimize the nutritional management of low-birth-weight infants.

Several techniques have been proposed to evaluate body composition (3). Although anthropometric indexes such as BMI and skinfold thickness measurement have been used (4), they are not accurate and are not easy to perform in babies. Although dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (5) has been commonly used to assess body composition, it is not routinely performed at the bedside and is associated with a significant, albeit small, exposure to radiation ( $8.9 \mu\text{Sv}$  as compared with  $20 \mu\text{Sv}$  for a chest X-ray) (6). Therefore, DXA cannot be carried out repeatedly to monitor the time course of body composition in the same infant. Consequently, there is need for a safe technique that allows for multiple measurements. Recently air-displacement plethysmography (ADP) has been developed to measure fat mass in young infants (7).

ADP is a noninvasive technique based on the measurement of body volume and using gas laws. However, the use of this method in babies has been described only in a very limited number of studies (8,9). The available validation data are based on the use of bovine tissue phantoms (10). The latter method does not take into account two potentially confounding factors present in a living subject: breathing movements and the maintenance of body temperature (7). Moreover, assessment of body composition by ADP uses Fomon's reference for fat-free mass (FFM) density. The latter depends on the water content of lean body mass (FFM), which is highly variable during the first few months of life (11,12). Any error in the assumed water content of FFM could therefore distort the results with respect to body composition. A proper method of validation of ADP is therefore required, involving the use of a live animal model. Given its size and physiology, the piglet has been commonly used as a model for human infants (13).

The aim of this study was to assess the accuracy and reproducibility of ADP in comparison with body chemical analyses in newborn piglets, used as a model for low-birth-weight human infants.

<sup>1</sup>Department of Neonatal Medicine, Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>2</sup>INRA UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Nantes University, Nantes, France; <sup>3</sup>INRA UMR 1079 Systèmes d'Élevage Nutrition Animale et Humaine, INRA, Saint-Gilles, France; <sup>4</sup>Agrocampus Ouest, UMR 1079 Systèmes d'Élevage Nutrition Animale et Humaine, Rennes, France. Correspondence: Dominique Darmaun (ddarmaun@chu-nantes.fr)

Received 15 June 2011; accepted 03 February 2012; advance online publication 4 April 2012. doi:10.1038/pr.2012.35



## RESULTS

## Range

The piglets varied widely in weight (1.03–8.49 kg) and biochemical analysis of percent fat mass (%FM<sub>BA</sub>) (3.2–16.4%) (Table 1). The ranges of body mass and body adiposity in the piglets covered the ranges encountered in preterm and term human babies between birth and 6 mo of age.

## Reproducibility

In each piglet, we carried out four measurements. The coefficient of variation (CV) values for the repeated measurements ranged between 2.2 and 44.1%. The root mean square (RMS)-CV was 17.9%. Table 2 reports CV values for each group of piglets. The values of RMS-CV and median CV for repeatedly measured piglets differed significantly depending on age (d2, d7, or d21), with better precision in older piglets (RMS-CV: 26.7, 11.6, and 14.6% at d2, d7, and d21, respectively). CV values also differed significantly between the three terciles of %FM<sub>BA</sub>, with less variability among piglets with a higher fat mass. The median CV was 19.3% (25th–75th percentiles: 13.4–29.1) for %FM <5.4%, and 4.9% (3.8–9.3) for %FM >10% (Figure 1). In linear regression analysis, CV was dependent only on %FM<sub>BA</sub> ( $R^2$  adjusted: 0.273).

## Accuracy

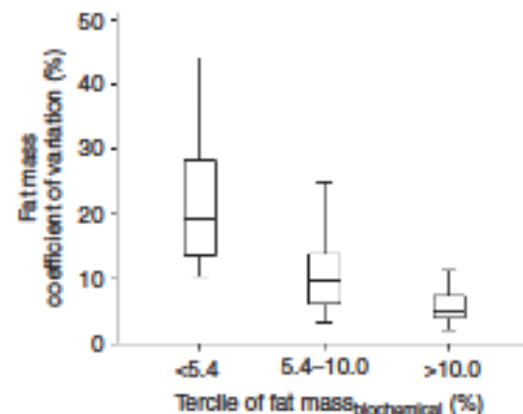
Mean %FM values determined by biochemical analysis and ADP were  $8.7 \pm 4.1\%$  and  $8.01 \pm 4.03\%$ , respectively. The mean difference ( $-0.66 \pm 1.73\%$ ) was significantly different from

zero ( $P = 0.031$ ). Linear regression and Bland–Altman analyses of %FM obtained by each of the methods indicated good agreement (Figure 2). The regression analysis indicated a low standard error of the estimate (1.71) and a high  $R^2$  (0.83).

As shown in Table 3, the correlation between %FM<sub>BA</sub> and %FM<sub>ADP</sub> persisted with  $R^2 > 0.8$  when equations specific for the physiologic characteristics of piglets were incorporated into the software.

## DISCUSSION

This study used live newborn piglets to compare the accuracy of body composition determination using ADP with that using biochemical analysis. A reasonably good agreement was observed between the results of ADP and biochemical analyses; ADP underestimated fat mass, the mean difference being 0.66% with an SD of 1.73%. Even though the difference was statistically significant ( $P = 0.031$ ), the difference seems small and may not be physiologically relevant. The agreement between the two methods was confirmed by the regression analysis of %FM, as per biochemical and ADP methods, and was not dependent on changes in %FM. The findings agree with previous reports on the accuracy of ADP, with a better coefficient of determination ( $R^2 = 0.83$ ) in the current study than previously obtained with bovine tissue phantoms ( $R^2 = 0.76$ ) (9), and the comparison study with the four-compartment reference model using labeled water dilution in children ( $R^2 = 0.73$ ) (8). Such improved accuracy as compared with results from tissue phantoms (9) may be attributable to the use of ADP under conditions close to its recommended use, i.e., with live subjects breathing spontaneously and maintaining a stable body temperature (7). We anesthetized the piglets so as to facilitate the performance of the experiments. However, Ma *et al.* found that, in human infants, the level of activity of the infant had no effect on the value of fat mass measured (9). We therefore believe that sedation in the



**Figure 1.** Reproducibility of ADP determinations (expressed as within-subject CV), based on four measurements performed on the same day in each individual piglet, as a function of fat mass. The population of piglets was divided into terciles of percentage fat mass (%FM), as determined by a biochemical method. First tercile:  $n = 11$ , median CV (%FM, ADP) 19.3 (13.4–29.1), RMS-CV: 24.7%. Second tercile:  $n = 11$ , median CV (%FM, ADP) 9.8 (6–17.5), RMS-CV: 13.1%. Third tercile:  $n = 11$ , median CV (%FM, ADP) 4.9 (3.8–9.3), RMS-CV: 13.48%. ADP, air-displacement plethysmography; CV, coefficient of variation; RMS, root mean square.

**Table 1.** Selected characteristics of the population of piglets studied and % fat mass determined by ADP

|                  | Number of piglets | Minimum | Maximum | Mean | SD   |
|------------------|-------------------|---------|---------|------|------|
| Length (cm)      | 34                | 42      | 75      | 55.8 | 10.3 |
| Weight (kg)      | 34                | 1.03    | 8.49    | 3.19 | 2.0  |
| %FM, biochemical | 34                | 3.2     | 16.4    | 8.7  | 4.1  |
| %FM, ADP         | 34                | 1.7     | 15.8    | 8.0  | 4.0  |

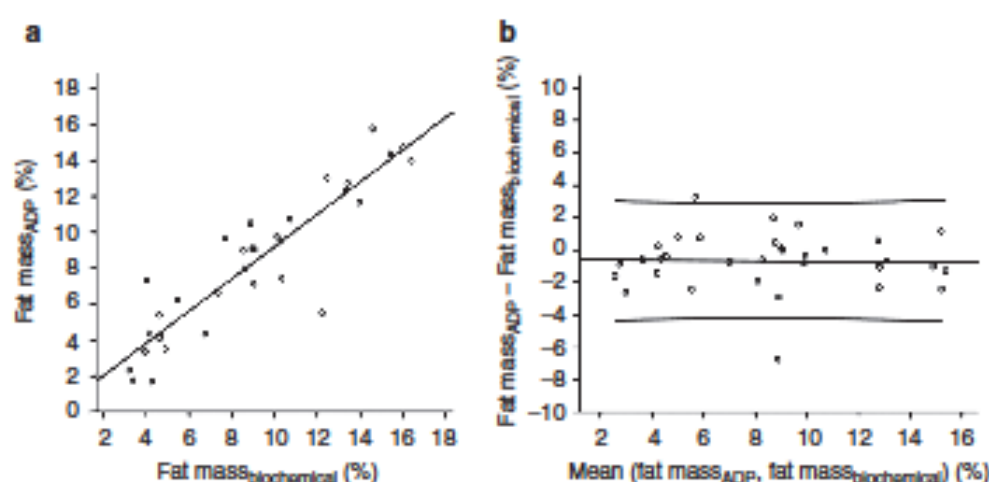
ADP, air-displacement plethysmography; %FM, percentage of fat mass in percentage of body weight.

**Table 2.** Anthropometric measurements and % fat mass (%FM), determined by ADP and biochemical methods, in three groups of piglets measured at 2, 7, and 21 d of life

|                                   | Day 2           | Day 7           | Day 21          | P     |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Length (cm)                       | $46 \pm 2.3$    | $51.7 \pm 4.2$  | $67.9 \pm 5.7$  | <0.05 |
| Weight (kg)                       | $1.45 \pm 0.26$ | $2.21 \pm 0.55$ | $5.61 \pm 1.39$ | <0.05 |
| FM, biochemical                   | $4.1 \pm 0.5$   | $8.2 \pm 1.8$   | $13.0 \pm 2.7$  | <0.05 |
| %FM, ADP                          | $3.7 \pm 1.7$   | $7.9 \pm 2.2$   | $11.7 \pm 3.2$  | <0.05 |
| Median CV (25th–75th percentiles) | 25.5% (14–32)   | 9.8% (7–13)     | 5.4% (4–10)     | <0.05 |

Data are presented as mean  $\pm$  SD ( $n = 11$ –12 animals per age group). Coefficient of variation =  $100 \times \text{SD}/\text{mean}$ .

ADP, air-displacement plethysmography; CV, coefficient of variation; %FM, percentage of fat mass in body composition.



**Figure 2.** Comparison of percentage fat mass (%FM) values determined by ADP and biochemical analyses of the carcasses. (a) Linear regression. Solid line: line for correlation,  $r^2 = 0.83$ . (b) Bland-Atman plot. Solid lines: 5th and 95th percentiles of the  $(\%FM_{ADP} - \%FM_{biochemical})$  difference. ADP, air-displacement plethysmography.

**Table 3.** Regression analysis of results of percentage fat mass (%FM) determined using ADP and biochemical analysis, using various literature estimates of piglet fat mass density and various equations for the calculation of BSA

| Fat mass density | ADP vs. carcass (%)                      |                  | $R^2$ | SEE   | P value | Reference |
|------------------|------------------------------------------|------------------|-------|-------|---------|-----------|
|                  | Body surface area ( $cm^2$ )             | Regression slope |       |       |         |           |
| 0.9007           | $BSA = 178.27 L(cm)^{0.73} W(kg)^{0.73}$ | 0.909            | 0.827 | 1.705 | <0.001  | (26)      |
| 0.9140           | $BSA = 178.27 L(cm)^{0.73} W(kg)^{0.73}$ | 0.916            | 0.839 | 1.795 | <0.001  | (22)      |
| 0.9140           | $BSA = 734 W(kg)^{0.73}$                 | 0.927            | 0.859 | 1.989 | <0.001  | (25)      |
| 0.9140           | $BSA = 1,210 W(kg)^{0.73}$               | 0.905            | 0.819 | 1.813 | <0.001  | (23)      |
| 0.9140           | $BSA = 337.2 + 553 W(kg)$                | 0.931            | 0.867 | 2.045 | <0.001  | (24)      |

ADP, air-displacement plethysmography; BSA, body surface area; L, length (cm); SEE, standard error of the estimate; W, weight (kg).

piglets in our study was unlikely to have affected the validity of the ADP results. Ellis *et al.* (8) determined the accuracy of pediatric ADP measurement in comparison with indirect measurements of body composition using the four-compartment model in infants, whereas “true” %FM, used as the reference value, was directly determined by biochemical analysis in our study.

We assessed the reproducibility of ADP determinations by carrying out four separate measurements of %FM within less than 1 h in each piglet. The calculated RMS-CV between measurements is relatively high, at 17.9%. Earlier studies of ADP variability in inanimate, non-animal phantoms, found measurements to be very precise (7). However, with animal phantoms, the CV was dependent on %FM<sub>ADP</sub>, the CV being 18.4% with %FM<sub>ADP</sub> ≤ 10% and 3.21% with %FM<sub>ADP</sub> > 30% (10). In our study, the piglets were thin, with a mean %FM<sub>ADP</sub> of 8.7%, and two-thirds of the population had FM<sub>ADP</sub> of <10%. The mean CV was 8.6% for %FM<sub>ADP</sub> > 10%, which seems acceptable. Similarly, the clinical study by Ma *et al.* reported a change in CV of %FM depending on body weight (9). Given that %FM<sub>ADP</sub> is often > 10% (14) in human infants, ADP using the Pea Pod is therefore suitable for the assessment of body composition in most infants. However, in small-for-gestational-age infants and pre-term babies, given their lower body %FM<sub>ADP</sub>, it may be prudent to repeat measurements at least twice, all the more so as the babies are able to move during the testing procedure (15).

Our study used a porcine model, which allows for the biochemical analysis of body composition. Previous studies by Ellis *et al.* (8), and Ma *et al.* (9) compared ADP results to measures of %FM obtained through indirect methods (8,9). The latter methods assess body composition on the basis of the measurement of total body water and may or may not be combined with the determination of bone mineral content and total body potassium. Both studies demonstrated the accuracy of the ADP method. Nevertheless, indirect measurements such as ADP assume that the density of FFM is known for each individual subject, despite the fact that total body water is known to change dramatically during the first 6 mo of life (12,16). Such variations significantly alter the density of FFM (11,12) and, consequently, the calculation of %FFM and %FM based on body density. Therefore, despite their obvious relevance, human validation studies are of limited value in assessing the accuracy of ADP. This was the rationale for our selection of biochemical analysis as the “gold standard” reference method, which obviously required an animal model.

Piglets have been used earlier to validate several techniques that are relevant for neonatal care (17–19), and are considered relevant models for the study of human nutrition (13,20). The %FM for a piglet is only 1% at birth, which corresponds to the %FM of a preterm human infant with a gestational age of 30 wk. Early fat mass accretion is rapid in piglets; %FM



reaches up to 15% at 21 d of age, which is close to the %FM of a human full-term newborn infant, or of a premature infant at the time of discharge from the neonatology unit (13–15,21). In this study, the piglets selected covered a wide range of %FM. Also, we used modified equations in the software formulas for %FM so as to adapt them to porcine physiologic features (22–25). The fat mass density in piglets differs slightly from that in human infants (0.914 vs. 0.9007) (26). FFM density was assumed to be approximately the same in piglets and infants, taking into account the fact that total body water is identical between the two species (20). The software of the ADP instrument determines %FM<sub>ADP</sub> on the basis of air pressure measurements in the test chamber and on anthropometric measurements including lung capacity and body surface area (7). Tidal volume and functional residual capacity are comparable in piglets and human infants; we therefore did not adjust the corresponding formulas in the software (27,28). The modified formulas appropriate for the calculation of body surface area in piglets are described (22–25). The use of such modified equations did not result in significant changes in the accuracy of %FM<sub>ADP</sub>; for example, the coefficient of determination between ADP results and modification of fat mass density and body surface area (Deroth formula) (24) was 0.985. We can therefore conclude that, in our study, ADP produced valid results in piglets.

ADP is of potential interest for the routine determination of body composition of infants in clinical practice. Anthropometry was found to lack accuracy (4). A comparison of the measurement of %FFM and %FM using DXA and biochemical analysis found DXA to be accurate for the determination of %FFM but not for %FM ( $R^2 = 0.36$ ), with a 15% overestimation in the latter (19). In addition, the radiation associated with the measurement precludes the performance of multiple DXA scans for the monitoring of infant growth (5). Quantitative nuclear magnetic resonance was found to be accurate, based on a comparison with biochemical analysis in pigs, and was precise for body weights between 3 and 50 kg ( $R^2 = 0.87$ ) (19). Although quantitative nuclear magnetic resonance is a quick and noninvasive technique just as ADP is, ADP has the additional advantage of being feasible in neonatal intensive care units because of the relatively small size and better mobility of the instrument and the shorter duration required to carry out the measurements.

In conclusion, Although ADP had previously been validated for the assessment of body composition in infants weighing >2 kg or in inanimate tissue phantoms, this study is the first to compare ADP against the reference method, namely, biochemical analysis, in live, spontaneously breathing animals in the same weight range as preterm and low-birth-weight human infants. Although the precision of the ADP method was relatively poor in the low range of % FM, ADP measured fat mass with reasonable precision and accuracy in live animals in the range of body weights seen in low-birth-weight human infants. Our findings suggest that pediatric ADP yields suitable accuracy and precision for use in clinical neonatal practice, provided repeated measurements are performed.

## METHODS

### Animals

The experiment was conducted in accordance with the legislations of the European Union (directive 86/609/CEE) and France (Décret: 2001-464 29/05/01) for the care and use of animals in research (agreement for animal housing number B-35-275-32 and certificate of authorization number 6061 to experiment on live animals). The scientific and technical staff obtained an agreement from the French veterinary service authorities to conduct animal research. To obtain a sample with a wide range of fat mass and body weight, we included three groups of 12 cross-bred piglets (Piétrain × (Large White × Landrace)) from the experimental herd of INRA (St Gilles, France). Two piglets were selected per litter: one with a weight close to the mean litter birth weight ( $1.30 \pm 0.03$  kg), and one with a birth weight of approximately the 10th percentile, corresponding to a birth weight of  $0.90 \pm 0.02$  kg. Six pairs of piglets were separated from the respective sows at 2, 7, and 21 d of life. On the day of the experiment, if the weight was out of the range of ADP (1–8 kg), or if the piglet had died, another piglet within the same weight range was selected.

### Experimental Design

The piglets were separated from the sows 2 h before they were scheduled to be killed. For 1 h before the test each piglet was housed in an individual cage or, if its weight was <3 kg, in an incubator (air temperature: 33°C). General anesthesia was achieved with isoflurane (1–8 vol/100 vol; C.S.P. Courmoulin d'Auvergne, France) delivered in 100% through a veterinary anesthesia ventilator. The piglets were not intubated, and they maintained spontaneous ventilation. Because the presence of excess hair would increase the volume of air trapped close to the skin, and could potentially alter ADP measurements, the piglets were shaved with clippers, washed, and dried. The umbilical cords of the younger piglets were cut before starting the experiment. Just before the first ADP test, an injection of 20 mg/kg of ketamine (Imalgene; Merial, Lyon, France) was administered into the trapezius muscle. Between each of the four ADP measurements, anesthesia with isoflurane was repeated. The piglets were killed at the end of the fourth ADP measurement, using anesthesia by isoflurane, followed by intracardiac T-61 injection (1 ml; Elvetis, Domloup, France). After death, the piglets were frozen until biochemical analysis.

### ADP System

The Pea Pod (formerly Life Measurement, now COSMED, Rome, Italy) ADP infant body composition system is a new, noninvasive system designed to evaluate the body composition of babies weighing between 1 and 8 kg. It determines the body volume of a baby placed in an airtight measuring chamber of 37 l. During the test, pressure variations are induced in the measuring chamber. The rise in pressure is linked to the air volume, by laws of gas compression, so that the determination of pressure changes allows determination of the baby's body volume. The ADP software calculates the baby's body density, on the basis of the body volume/weight ratio. The atmospheric air present in the lungs and the ambient air that remains trapped around the skin do not obey the same rules of compressibility; therefore, lung volume and body surface area must be taken into account in calculations. Because the presence of hair would increase the volume of air trapped close to the skin, thereby modifying the results of the test, the use of either a hair cap or oil to smooth down the hair has been recommended in human infants (7). In the case of the piglets, we decided to shave them. Body composition is considered as the sum of two compartments: fat mass and FFM. ADP estimates the density of FFM using values extrapolated for babies born preterm, on the basis of Fomon's and Butte's equations developed for full-term infants (11,12), assuming the density of fat mass to be constant at 0.9007. The ADP software then calculates the percentage of fat mass (% FM<sub>ADP</sub>) on the basis of body density.

In order to use the instrument software designed for humans, we had to measure the "heights" of the piglets, and assign postnatal and gestational ages to the animals, because those parameters are required for the software to estimate body surface area and lung volume. Each piglet underwent four consecutive ADP tests. We measured the sizes



of the piglets in terms of two parameters: (i) length from eyes to hind legs (EL) and (ii) length from snout to hind legs (SL). We used EL for the first and third ADP tests, and SL length for the second and fourth ADP tests. We then analyzed the impact of the method used for length measurement on Pea Pod determination of %FM. The length measure from the snout improved the correlation between ADP values and those obtained from biochemical analysis ( $r^2 = 0.844$  vs.  $0.787$ ). We therefore subsequently replaced in the Pea Pod's calculation spreadsheet the EL length used in first and third tests with the SL length to enable the Pea Pod software to produce two new values of %FM using the SL length. For each piglet, we therefore had four values of %FM using SL length, and two values of %FM using EL length. The four results obtained using SL length allowed us to assess the reproducibility of the ADP.

Because the ADP software requires the baby's age, we also tried several approaches to enter the piglets' age into the software as if piglets were human babies. For the 21-d-old piglets, we entered the postnatal age of a human baby having the same weight as per French infant growth curves. For the 2- and 7-d-old piglets, we programmed the ADP as if the piglets were preterm human infants born the day of the test. If the anesthesia was not sufficient in any of the experiments, we immediately discontinued the measurement. The ADP software used pediatric formulas based on body surface area, functional residual lung capacity, and FFM density to calculate %FM on the basis of pressure measurements (7,11,12). Because the Pea Pod is designed for human infants, these correcting factors that are valid for humans are embedded in the software (7). We used piglet-specific equations from the veterinary literature to calculate body surface area in the piglets in our experiments (22–26), thereby obtaining appropriate %FM values. We also entered the piglet-specific values of the density of fat mass into the ADP software because the piglet-specific values differ from those in humans ( $0.9140$  vs.  $0.9007$ ).

### Chemical Analysis for Assessment of Body Composition

Whole-body chemical analysis was performed on each piglet. The animals were stored at  $-20^\circ\text{C}$  immediately after killing. The frozen animals were minced, and samples were obtained and freeze-dried for further chemical analyses. Analyses were then performed in duplicate on freeze-dried samples. The residual water content after freeze-drying was determined from a 2.0-g sample by drying at  $+105^\circ\text{C}$  to constant weight. Lipid content was determined from a 2.5-g sample by solvent extraction using an automatic Soxtec Avanti 2050 extraction system (FOSS, Höganäs, Sweden) as described previously (29). In brief, lipids were extracted using a chloroform and methanol mixture (chloroform:methanol, 2:1; Carlo Erba, Reuil-sur-Brèche, France). The CV (calculated as  $(100 \times \text{SD})/(\text{mean})$ ) of the chemical lipid measurement was 7.4%.

### Statistics

All statistical analyses were performed using SPSS (Windows version 16.0; SPSS, Chicago, IL). The values are expressed as mean  $\pm$  SD. The reproducibility of %FM<sub>ADP</sub> was determined by calculating the SD and CV =  $(100 \times \text{SD})/(\text{mean})$  for four repeated measurements. Experimental reproducibility was evaluated using RMS-CV for the whole piglet population and for each population studied, as follows:  $\text{RMS-CV} = \sqrt{\sum(\text{CV}^2/n)}$ . For analyzing the differences in CV between piglets, we performed one-way ANOVA, comparing terciles of the population of piglets on the basis of fat mass and age. We also performed stepwise regression analysis, including body weight, body length, age, and %FM as variables in the model.

In order to assess the accuracy of ADP measurements in comparison with results obtained by biochemical analyses, we performed a linear regression analysis with %FM from biochemical analyses (%FM<sub>BA</sub>) as the dependent variable. The coefficient of determination ( $R^2$ ) and the standard error of the estimate from the linear regression were also calculated. Bland-Altman analysis was used to determine the limits of agreement between the two methods as well as potential bias (30). A paired-sample *t*-test was used to detect any significant differences between %FM<sub>ADP</sub> and %FM<sub>BA</sub>. In order to analyze the influence of our software adaptations (i.e., body surface area calculation, tidal volume, and fat mass density), we performed linear regression, analyzing the relation between %FM<sub>ADP</sub> and %FM<sub>BA</sub> for each hypothesis.

### ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Alessandro Orlando and Manoj Raghuraman for their generous help in adapting equations for application in piglets. They are employees of Life Measurement Inc. (now part of COSMED), the manufacturer of the Pea Pod Instrument. We also thank C. Tréfeu and G. Savary for their expert technical assistance. We are grateful to all the staff involved in the care of the animals.

### STATEMENT OF FINANCIAL SUPPORT

This project was supported, in part, by grants from Agence Nationale de la Recherche (ANR-05-PNRA-009, Paris, France), the French Society of Neonatology, and Abbott Laboratories.

### REFERENCES

- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:Suppl 6:S88S–95S.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:573–8.
- Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:87–91.
- Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in neonates: relationship between measured and derived anthropometry with dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Pediatr Res* 2004;56:694–700.
- Shypailo RJ, Butte NF, Ellis KJ. DXA: can it be used as a criterion reference for body fat measurements in children? *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:457–62.
- Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 2006;38:935–42.
- Orlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53:486–92.
- Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Orlando 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.
- Ma G, Yao M, Liu Y, et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr* 2004;79:653–60.
- Sainz RD, Orlando A. Evaluation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for body-composition assessment by means of chemical analysis of bovine tissue phantoms. *Am J Clin Nutr* 2003;77:364–70.
- Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:Suppl 5:1169–75.
- 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;47:578–85.
- Puiman P, Stoll B. Animal models to study neonatal nutrition in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:601–6.
- Hall 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;198:416.e1–6.
- 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;94:F368–72.
- Polonowski C, Voyer M, Chameil JC, Courpoin C. [Nutrition et renutrition en pratique pédiatrique]. *Nutrition and Nutritional Rehabilitation in Clinical Pediatric Practice*. Paris, France: Expansion Scientifique Française, 1992:1–735.
- Koo WW, Hammami M, Hockman EM. Validation of bone mass and body composition measurements in small subjects with pencil beam dual energy X-ray absorptiometry. *J Am Coll Nutr* 2004;23:79–84.
- Sheng HP, Adolph AL, Smith EO, Garza C. Body volume and fat-free mass determinations by acoustic plethysmography. *Pediatr Res* 1988;24:85–9.

19. Mitchell AD. Validation of quantitative magnetic resonance body composition analysis for infants using piglet model. *Pediatr Res* 2011;69:330–5.
20. Shulman RJ. The piglet can be used to study the effects of parenteral and enteral nutrition on body composition. *J Nutr* 1993;123:Suppl 2:395–8.
21. Rudolph BC, Stahly TS, Cromwell GL. Estimation of body composition of neonatal pigs via deuterium oxide dilution: validation of technique. *J Anim Sci* 1988;66:53–61.
22. Kraybill HE, Goode ER, Robertson RS, Sloane HS. *In vivo* measurement of body fat and body water in swine. *J Appl Physiol* 1953;6:27–32.
23. Wachtel TL, McCahan GR Jr, Knox FS 3rd. Methods of preparing porcine skin for bioassay of thermal injury. *Mil Med* 1977;142:536–8.
24. DeRoeth L, Bisailon A. Determination of body surface area in neonatal swine. *Lab Anim Sci* 1979;29:249–50.
25. Kelley KW, Curtis SE, Marzan GT, Karara HM, Anderson CR. Body surface area of female swine. *J Anim Sci* 1973;36:927–30.
26. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999;70:145S–148S.
27. Krause MF, Jäkel C, Haberstroh J, Schulte-Mönting J, Hoehn T. Functional residual capacity determines the effect of inhaled nitric oxide on intrapulmonary shunt and gas exchange in a piglet model of lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:82–7.
28. Proquitté H, Kusztrich A, Auwärter V, Pragst F, Wauer RR, Schmalisch G. Functional residual capacity measurement by heptafluoropropane in ventilated newborn lungs: *in vitro* and *in vivo* validation. *Crit Care Med* 2006;34:1789–95.
29. Kloareg M, Noblet J, van Milgen J. Deposition of dietary fatty acids, *de novo* synthesis and anatomical partitioning of fatty acids in finishing pigs. *Br J Nutr* 2007;97:35–44.
30. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.

## ***B. Etude de la corporelle des nourrissons prématurés en sortie d'hospitalisation : impact du sexe et de l'âge gestationnel***

Laure Simon, Paula Borrego, Dominique Darmaun, Arnaud Legrand, Jean-Christophe Rozé, Anne Chauty-Frondas.

*British Journal of Nutrition Juin 2012*

### **1. Objectif**

Les différences de composition corporelle entre garçons et filles sont largement connues, chez les nouveau-nés à terme. (48, 94). Le PEA-POD permettant des mesures non invasives de la composition corporelle, ce travail avait pour objectif d'évaluer ces différences dans une population de nouveau-nés prématuré en comparaison avec une population locale de référence de nouveau-nés à terme.

### **2. Méthodes**

Les populations de nouveau-nés à terme et prématurés ont été évaluées dans deux études différentes :

- Etude PIANEO : étude descriptive de la composition corporelle en maternité selon trois méthodes (par anthropométrie, impédancemétrie et pléthysmographie), dans laquelle seuls 46 nouveau-nés à terme ont été inclus.
- Etude EPIPOD : étude descriptive de la composition corporelle de 180 nourrissons nés prématurés, en sortie d'hospitalisation.

Chaque mesure par pléthysmographie a été réalisée en double afin d'augmenter la précision de la mesure.

### **3. Résultats**

La comparaison des compositions corporelles entre la population à terme et celle des prématurés, retrouve une adiposité augmentée chez les nourrissons prématurés. L'étude par sexe montre un profil surprenant : à la différence des nouveau-nés à terme, les nourrissons prématurés ont une adiposité identique, quel que soit le sexe. Il n'existait pourtant pas de différence dans les apports nutritionnels, les durées de ventilation artificielle ou de nutrition parentérale et la profondeur du RCEU entre les garçons et les filles.

### **4. Discussion**

Les garçons nés à terme ont un pourcentage de masse grasse moindre principalement du fait d'une masse maigre plus élevée en valeur absolue que celle des filles. Ainsi on peut supposer que les garçons prématurés atteignent le même rapport masse grasse/ masse maigre que les filles du fait d'un défaut de gain de masse maigre. Ceci concorde avec les travaux démontrant une plus grande fragilité des garçons prématurés (86): les différents événements subis lors du séjour en hospitalisation gêneraient le développement normal de leur masse maigre. Les filles seraient moins sensibles à ces événements.

### **5. Perspectives**

Ce travail montre que l'accrétion de masse maigre chez l'enfant prématuré dépend du sexe. Les garçons, plus fragiles, pourraient souffrir des conséquences à long terme de ce défaut de développement de la masse maigre.



## 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-Frondas<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'Éthique 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 (n 46) |     |              |     | Preterm infants (n 180) |     |              |     |
|------------------------------------------------------|--------------------------|-----|--------------|-----|-------------------------|-----|--------------|-----|
|                                                      | Females (n 22)           |     | Males (n 24) |     | Females (n 93)          |     | Males (n 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 |



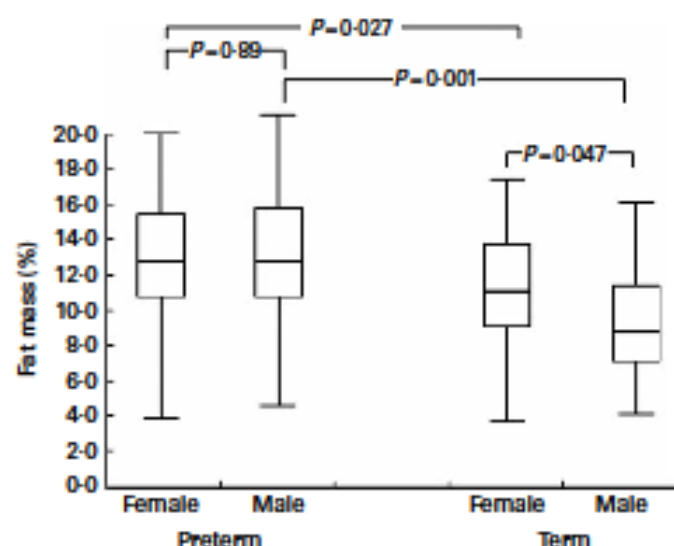


Fig. 1. Fat mass percentage in term and preterm infants, according to infant sex.

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>(3)</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, Hourihane 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, Shypalo 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-Coltatz 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, Krehans 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. Kuiri-Hanninen T, Seuri R, Tyrvalinen 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.



## ***C. Effet sexe-dépendant du RCEU sur le devenir neurologique à 2 ans***

Anne Frondas-Chauty, Laure Simon, Bernard Branger, Géraldine Gascouin, Cyril Flamant, Pierre-Yvec Ancel, Dominique Darmaun, Jean-Christophe Rozé

*soumis à Archives of diseases (Fetal and Neonatal edition) octobre 2013*

### **1. Objectif**

La croissance insuffisante des nouveau-nés prématurés durant leur séjour hospitalier est par elle-même un facteur de risque de mauvais développement neurologique(30). Les garçons prématurés étant plus fragiles que les filles, nous formulons l'hypothèse que le RCEU pourrait avoir un impact plus sévère sur le pronostic chez les garçons que chez les filles.

### **2. Méthodes**

Pour cette étude, nous avons inclus l'ensemble des enfants d'âge gestationnel inférieur à 33 SA, nés entre le 01 /01/2003 et le 31/12/2009 et suivis dans le réseau régional 'grandir ensemble'. A 2 ans d'âge corrigé, 2047 enfants (soit 90% de la population éligible) ont pu être étudiés Certains enfants étaient décrits comme ayant un développement neurologique non optimal s'il existait un déficit moteur, cognitif, ou psychologique. Pour chaque nouveau-né grand prématuré, nous avons calculé la variation du Z-Score de poids entre la naissance et la sortie d'hospitalisation.

### **3. Résultats**

Chez les garçons une perte de Z-Score de poids entre la naissance et le retour à domicile, est associée à un plus grand risque d'avoir un développement

neurologique non optimal à 2 ans. Le risque augmente si le RCEU est plus sévère. Cet effet du RCEU n'est pas retrouvé de façon significative chez les filles.

#### **4. Discussion**

Ce travail confirme donc l'hypothèse qu'il existe un effet sexe dans l'effet de la croissance post-natale précoce des nourrissons prématurés sur leur développement neurologique. Toutefois il est difficile de savoir si le défaut de croissance par lui-même est responsable d'un défaut de développement cérébral, ou si ces deux éléments sont la conséquence d'un stress auquel le prématuré masculin serait plus sensible que le prématuré de sexe féminin.

#### **5. Perspectives**

Ces résultats posent donc la question d'une prise en charge nutritionnelle spécifique en fonction du sexe du nourrisson prématuré.

## Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender

A Frondas-Chauty,<sup>1,2</sup> L Simon,<sup>1</sup> B Branger,<sup>3</sup> G Gascoin,<sup>4</sup> C Flamant,<sup>1,2</sup> P Y Ancel,<sup>5</sup> D Darmaun,<sup>2,6</sup> J C Roze<sup>1,2,3</sup>

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305464>).

<sup>1</sup>Department of Neonatal Medicine, University Hospital of Nantes, Nantes, France

<sup>2</sup>NRA UMR 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, IMAD, CRNH Ouest, Nantes, France

<sup>3</sup>Loire Infant Follow-Up Team (LIFT) Network, Pays de la Loire, France

<sup>4</sup>Department of Neonatal Medicine, University Hospital of Angers, Angers, France

<sup>5</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Tenon Hospital, Paris, France

<sup>6</sup>Nantes University, IMAD, Nantes, France

Correspondence to Dr Anne Frondas-Chauty, CHU de Nantes, Service de Réanimation néonatale, 38 bd Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 1, France; [anne.frondas@chu-nantes.fr](mailto:anne.frondas@chu-nantes.fr)

Received 19 November 2013  
Revised 14 May 2014  
Accepted 20 May 2014

To cite: Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/archdischild-2013-305464

### ABSTRACT

**Background and objective** Nutrition in the neonatal unit may impact the neurological outcome of very preterm infants, and male preterms are more likely to suffer neonatal morbidity and adverse neurological outcomes. We hypothesised that growth during hospitalisation would impact neurological outcome differently, depending on infant gender.

**Methods** Surviving infants born between 1 January 2003 and 31 December 2009 with a gestational age <33 weeks, and enrolled in Loire Infant Follow-up Team, a regional cohort in western France, qualified for the study. Growth during neonatal hospitalisation was assessed by the change in weight z-score between birth and discharge, and infants were ranked into 5 classes, depending on their change in z-score (<-2, -2 to -1.01, -1 to -0.51, -0.50 to 0.01 and ≥0), the last class being the reference. The main outcome criterion was neurodevelopmental outcome at 2 years of corrected age. For each class of changes in weight z-score, crude or adjusted OR for non-optimal outcome was calculated for each gender, and compared between genders.

**Results** 1221 boys and 1056 girls were included. Gender and early growth interact, ( $p=0.02$ ). Moreover when change in weight z-score varied from <-2 to (-0.50 to -0.01), adjusted OR for non-optimal outcome varied from 3.2 (1.5-6.8) to 2.2 (1.2-4.1) in boys versus 1.8 (0.7-4.2) to 0.95 (0.4-1.9) in girls. For each class, the OR was significantly higher in boys.

**Conclusions** In very preterm infants, male neurodevelopment appears to be much more sensitive than female to poor postnatal growth.

### INTRODUCTION

Extrauterine growth restriction commonly occurs in neonatal units.<sup>1</sup> Very preterm infants indeed frequently suffer cumulative energy and protein deficits, resulting in a loss of at least one weight z-score in the 1st month of life.<sup>2</sup> Over the last decade, evidence has accumulated to suggest a strong correlation between the growth performance of very preterm infants in the neonatal unit, and neurological outcome after a year of corrected age.<sup>3</sup> Ehrenkranz demonstrated that achieving a weight gain between 12 g/kg/d and 21.2 g/kg/d during hospital stay significantly reduced the risk of neurological impairment, and abnormal mental and psychomotor developmental indexes at 18 months of corrected age.<sup>4</sup> Current nutritional procedures for extreme premature infants therefore have become more 'aggressive',<sup>5</sup> in an effort to curb cumulative energy.<sup>6</sup>

Among cohorts of preterm infants, boys have long been known to be more sensitive to neonatal morbidity and adverse neurological outcome.<sup>7</sup>

### What is already known on this topic

Early growth in very preterm babies influences neurodevelopmental outcome.

### What this study adds

- Male neurodevelopment appears to be much more sensitive than female to poor postnatal growth.
- This effect appears as soon as change of weight Z-score is under than -0.01 during hospitalisation.

Moreover, recent studies documented a lower fat-free mass in boys, compared with girls, at the time of hospital discharge.<sup>8-9</sup> The question thus arises, whether the relation between extrauterine growth restriction on neurodevelopment may differ, depending on gender.

The aim of the current study was to determine in a relatively large regional cohort of very preterm babies less than 33 weeks of gestation, whether the rate of initial growth in the neonatal unit affected neurological outcome at 2 years of age differently depending on infant gender.

### METHODS

#### Study population and data collection

Data source constituted the Loire Infant Follow-up Team (LIFT)<sup>10</sup> cohort which is a cohort of infants born in one region (Pays de la Loire, a region in western France) and enrolled in the regional follow-up network. All preterm infants less than 33 weeks are included in the cohort. Enrolment is initiated during neonatal hospitalisation in the five neonatal intermediate or/and intensive care units of the region. Approximately 95% of all surviving infants <33 SA were enrolled in the LIFT cohort. Infants excluded were principally those born in regional hospitals but living in another geographical area, and infants whose parents refused the inclusion in the cohort.

Among surviving, very preterm infants with a gestational age <33 weeks born between 1 January 2003 and 31 December 2009 and enrolled in LIFT cohort, we included all infants discharged between 34 weeks and 44 weeks of corrected age, and whose anthropometric measurements at birth and

## Original article

at discharge and date of discharge were known. We excluded those with a genetic syndrome. The cohort was registered at the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no 851117) ethics committee. The children's parents provided written informed consent at enrolment. At the time of inclusion, data from the medical chart were collected; this data were checked for accuracy at regular intervals by a quality assurance engineer.

## Developmental assessment at 2 years

The infants were evaluated at 2 years of corrected age. Children were assessed for either optimal or non-optimal neurodevelopmental outcome, after physical examination by a trained paediatrician and a psychomotor evaluation by a LIFT network psychologist. Neuromotor function was regarded as non-optimal in cases of cerebral palsy or when physical examination revealed milder signs of abnormal movement (phasic stretch in the triceps surae muscle and imbalance of passive axial tone with predominance of extensor tone) during independent walking. Psychomotor evaluation was assessed with the revised Brunet-Lézine test.<sup>11</sup> This test is administered by specialised psychologists to assess four developmental areas: movement/posture, coordination, language and socialisation. Each of these domains is graded separately, and when combined yield a global developmental quotient. The mean and maximal global developmental scores are 100 and 140, respectively, and values <85 were used to define non-optimal psychomotor development. Infants who were not able to perform the Brunet-Lézine test due to severe neurological impairment were considered as having non-optimal psychomotor development. In the absence of psychological evaluation, neurodevelopmental outcome was assessed with the Ages and Stages Questionnaire (ASQ)<sup>12</sup> which is a parent-completed questionnaire that assesses development in the five areas, that is, communication, gross motor, fine motor, problem solving and personal-social skills. Parents filled the ASQ form while in the waiting room before the child's physical examination was performed. The maximal overall ASQ score is 300, and a score of <185 was considered as non-

optimal<sup>13</sup> (an ASQ score of <185 had a specificity of 0.9 and a positive likelihood ratio of 8 to predict a Brunet-Lézine test less than 85).<sup>13</sup> Children with a non-optimal neuromotor and/or psychomotor assessment were regarded as having overall a 'non-optimal neurodevelopmental outcome'. Children without documented physical examination or psychomotor assessment were considered non-assessable at 2 years, except for infants with severe neurological disability.

## Growth assessment

To assess growth, we used measurements performed at birth and discharge. We calculated z-score by using  $\lambda$ - $\mu$ - $\sigma$  method (LMS),<sup>14</sup> as follows:

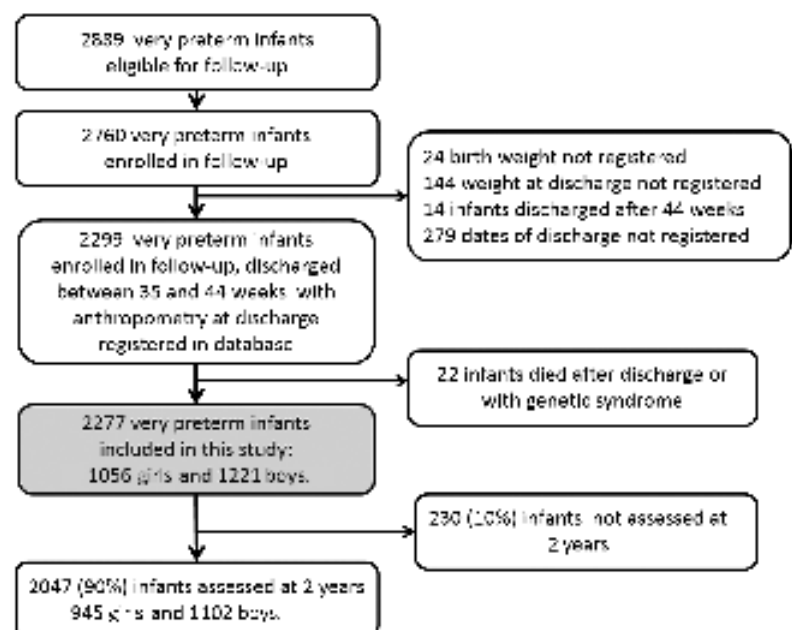
$$\text{Weight Z-score} = \left[ \left( \frac{\text{Weight}}{M} \right)^L \right] / L \times S$$

where L, M and S represent respectively  $\lambda$ ,  $\mu$  and  $\sigma$  corresponding to gestational age to calculate birth weight z-score, and to postmenstrual age at discharge to calculate discharge weight z-score.

Thus, we used reference growth curves for which LMS parameters have been published for weight, height and head circumference. For birth and discharge (up to 41 weeks of postmenstrual age) measurements, we used Olsen's preterm infant growth chart.<sup>15</sup> For the few preterm infants discharged after 41 weeks of postmenstrual age and for follow-up measurements, we used WHO growth curves.<sup>16</sup> To calculate propensity score by binary logistic regression, we needed a binary variable of interest. Thus we considered a premature infant had experienced 'adequate or appropriate extrauterine growth' when the change in weight z-score between birth and discharge was equal to or higher than zero, the change being calculated as follows:

$$\text{Weight Z-score change} = \text{discharge weight Z-score} - \text{birth weight Z-score}$$

Figure 1 Cohort profile.





### Statistical analysis

Means and SDs are reported for continuous variables and frequencies for categorical variables. Analysis of variance (ANOVA) and  $\chi^2$  or Fisher's test, if necessary, were used to compare infant characteristics and 2-year outcome according to variation of weight z-score during hospitalisation, and to compare data of neonatal hospitalisation between infants assessed or not at 2 years of age.

Neurodevelopmental outcome at 2 years of age was treated as a binary variable: having or not having a 'non-optimal neurodevelopmental outcome'.

The propensity score method was used to reduce bias in assessing the relation between variation of weight z-score during hospitalisation and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age.<sup>17 18</sup> The propensity score is defined as a conditional probability, between 0 and 1, that a subject will have 'appropriate growth' during hospitalisation, based on an observed group of covariates. This score is then used just as if it were the only confounding covariate. Thus, the collection of predictors is collapsed into a single predictor, which may better adjust covariates between the groups and reduce bias. Several full non-parsimonious logistic regression models were developed to derive a propensity score for appropriate growth (ie, change of weight z-score during hospitalisation  $\geq 0$ ). The models included true confounders: variables that are potentially associated with growth in the neonatal unit and outcome. These variables included: characteristics of the newborns (gender, gestational age (GA), z-score of birth weight, region of birth), characteristics of pregnancy (antenatal corticosteroids, multiple pregnancy, hypertension during pregnancy) and characteristics of neonatal hospitalisation (Apgar score, intubation at birth, nosocomial infection, haemodynamic shock, patent ductus arteriosus treated with ibuprofen or surgery, severe cranial ultrasound/MRI abnormalities, bronchopulmonary dysplasia defined by supplemental oxygen requirement at 28 days or 36 weeks, length of parenteral nutrition, breastfeeding at discharge). Patients with missing data were excluded from multivariate analysis. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve were used to assess model fit. The ROC curve plots the sensitivity of propensity score as a function of (1 - specificity) for appropriate extrauterine growth.

First, statistical interaction analysis was deployed to identify the interaction effect between genders and appropriate growth in hospitalisation. Second we studied by gender, crude associations between variation of weight z-score during hospitalisation and non-optimal neurodevelopment assessment and then the same associations after adjustment for the propensity score. We used logistic regression models for univariate and multivariate analyses. We estimated the crude and adjusted OR for propensity score, and its 95% CI, of a non-optimal neurodevelopmental score, at 2 years corrected age in LIFT cohort, associated with growth during hospital stay. Growth was studied in clusters and as a continuous variable. Third, we compared between genders adjusted OR for propensity score, of a non-optimal neurodevelopmental score in each cluster of variation of weight z-score with this formula:

$$Z = \frac{(\log OR_{male} - \log OR_{female})}{\sqrt{(\sigma_{male}^2 + \sigma_{female}^2)}}$$

Fourth we performed several sensitivity analyses. To facilitate comparisons, we used weight z-score as a continuous variable.

We calculated the adjusted ORs for a non-optimal neurodevelopment at 2 years of age in female and male preterm infants, per one weight z-score lost between birth and hospital discharge in the whole cohort, and in subgroups: infants who were discharged before 42 weeks, infants with a gestational age less than 29 weeks and more than 28 weeks, and among preterm infants with and without developmental quotient (DQ) at 2 years of age.

Finally to evaluate the impact of missing data, we performed multiple imputations. Ten imputed data sets were generated for male and female genders.

All p values were based on two-sided tests. All analyses were performed using SPSS V15.0.

### RESULTS

#### Study population and follow-up

Of the 2889 preterm infants born before 33 weeks of gestation during the 7 years of the study period, 2760 were enrolled in

**Table 1** Comparison between infants assessed or not at 2 years

| N (%)                                       | Follow-up |        | No follow-up |        | p Values |
|---------------------------------------------|-----------|--------|--------------|--------|----------|
|                                             | 2047      | (70.9) | 842          | (29.1) |          |
| Characteristics of newborns                 |           |        |              |        |          |
| Male gender                                 | 1102      | (53.8) | 439          | (52.1) | 0.4      |
| Gestational age (months)                    |           |        |              |        |          |
| 24–25                                       | 77        | (3.8)  | 27           | (3.2)  | 0.1      |
| 26–27                                       | 245       | (12)   | 77           | (9.1)  |          |
| 28–29                                       | 433       | (21.2) | 169          | (20.1) |          |
| 30–31                                       | 708       | (34.6) | 321          | (38.1) |          |
| 32–33                                       | 584       | (28.5) | 248          | (29.5) |          |
| Z-score birth weight                        |           |        |              |        |          |
| <-2                                         | 110       | (5.4)  | 55           | (6.5)  | 0.001    |
| -1.99 to -1                                 | 356       | (17.4) | 121          | (14.4) |          |
| -0.99 to 0                                  | 708       | (34.6) | 257          | (30.5) |          |
| 0.01 to 1                                   | 649       | (31.7) | 300          | (35.6) |          |
| >1                                          | 224       | (10.9) | 85           | (10.1) |          |
| Neonatal care units                         |           |        |              |        |          |
| Number 1                                    | 1072      | (52.4) | 431          | (51.2) | 0.7      |
| Number 2                                    | 546       | (26.7) | 214          | (25.4) |          |
| Number 3                                    | 37        | (1.8)  | 18           | (2.1)  |          |
| Number 4                                    | 323       | (15.8) | 150          | (17.8) |          |
| Number 5                                    | 69        | (3.4)  | 29           | (3.4)  |          |
| Characteristics of pregnancy                |           |        |              |        |          |
| Hypertension during pregnancy               | 334       | (16.3) | 132          | (15.7) | 0.6      |
| No antenatal corticotherapy                 | 740       | (36.2) | 361          | (42.9) | 0.001    |
| Twin                                        | 589       | (28.8) | 226          | (26.8) | 0.3      |
| Neonatal hospitalisation                    |           |        |              |        |          |
| Bronchopulmonary dysplasia                  |           |        |              |        |          |
| No oxygen therapy                           | 1075      | (52.5) | 522          | (62)   | 0.001    |
| O2 <28 d                                    | 765       | (37.4) | 262          | (31.1) |          |
| 28 d–36 weeks                               | 153       | (7.5)  | 38           | (4.5)  |          |
| >36 weeks                                   | 54        | (2.6)  | 20           | (2.4)  |          |
| Length of parenteral nutrition              |           |        |              |        |          |
| No                                          | 338       | (16.5) | 216          | (25.7) | 0.001    |
| <4 d                                        | 231       | (11.3) | 105          | (12.5) |          |
| 4–11.99 d                                   | 562       | (27.5) | 220          | (26.1) |          |
| >12 d                                       | 916       | (44.7) | 301          | (35.7) |          |
| Severe cranial ultrasound/MRI abnormalities | 113       | (5.5)  | 44           | (5.2)  | 0.7      |
| Breastfeeding at discharge                  | 368       | (18)   | 75           | (8.8)  | 0.001    |

## Original article

follow-up (figure 1). Among these 2760 infants, 2299 were discharged between 35 weeks and 44 weeks, with anthropometric measurements at discharge recorded in the database. Four hundred and forty-seven infants were excluded because of data not registered: birth weight (24 infants), weight at discharge (144 infants) and date of discharge (279 infants). Fourteen infants were excluded because discharge was after 44 weeks. The 842 infants born during the study period but not assessed at 2 years, had a better growth during hospitalisation (weight

z-score change of  $-0.7$  ( $\pm 0.78$ )), in comparison with  $-0.85$  ( $\pm 0.83$ ) in the 2047 infants assessed at 2 years of age. Moreover infants not assessed had shorter oxygen therapy and parenteral nutrition, less intrauterine growth retardation, but less antenatal corticotherapy and breastfeeding at discharge (table 1).

Among the population included, 22 infants died after discharge or had a genetic syndrome. A total of 2277 infants with 1056 girls and 1221 boys were finally included in this analysis

**Table 2** Demographic and clinical characteristics of very preterm infants according to changes in weight z-score between birth and discharge

| Variation of weight z-score<br>N (%)               | <-2        | -2 to -1.01 | -1 to -0.51 | -0.5 to -0.01 | 0 or gain  | p Values |
|----------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|---------------|------------|----------|
|                                                    | 169 (7.4)  | 715 (31.4)  | 617 (27.1)  | 483 (21.2)    | 293 (12.9) |          |
| <i>Characteristics of newborns</i>                 |            |             |             |               |            |          |
| Male gender                                        | 90 (53.3)  | 376 (52.6)  | 327 (53)    | 270 (55.9)    | 158 (53.9) | 0.84     |
| Gestational age (months)                           |            |             |             |               |            |          |
| 24-25                                              | 37 (21.9)  | 32 (4.5)    | 8 (1.3)     | 3 (0.6)       | 1 (0.3)    | 0.001    |
| 26-27                                              | 51 (30.2)  | 118 (16.5)  | 54 (8.8)    | 27 (5.6)      | 16 (5.5)   |          |
| 28-29                                              | 34 (20.1)  | 176 (24.6)  | 140 (22.7)  | 85 (17.6)     | 42 (14.3)  |          |
| 30-31                                              | 29 (17.2)  | 237 (33.1)  | 229 (37.1)  | 190 (39.3)    | 104 (35.5) |          |
| 32-33                                              | 18 (10.7)  | 152 (21.3)  | 186 (30.1)  | 178 (36.9)    | 130 (44.4) |          |
| Z-score birth weight                               |            |             |             |               |            |          |
| <-2                                                | 2 (1.2)    | 15 (2.1)    | 30 (4.9)    | 48 (9.9)      | 32 (10.9)  | 0.001    |
| -1.99 to -1                                        | 4 (2.4)    | 65 (9.1)    | 107 (17.3)  | 122 (25.3)    | 99 (33.8)  |          |
| -0.99 to 0                                         | 25 (14.8)  | 207 (29)    | 236 (38.2)  | 212 (43.9)    | 106 (36.2) |          |
| 0.01 to 1                                          | 72 (42.6)  | 311 (43.5)  | 207 (33.5)  | 88 (18.2)     | 48 (16.4)  |          |
| >1                                                 | 66 (39.1)  | 117 (16.4)  | 37 (6.0)    | 13 (2.7)      | 8 (2.7)    |          |
| <i>Neonatal care units</i>                         |            |             |             |               |            |          |
| Number 1                                           | 58 (34.3)  | 279 (39)    | 332 (53.8)  | 295 (61.1)    | 202 (68.9) | 0.001    |
| Number 2                                           | 83 (49.1)  | 258 (36.1)  | 133 (21.6)  | 87 (18)       | 42 (14.3)  |          |
| Number 3                                           | 3 (1.8)    | 15 (2.1)    | 15 (2.4)    | 7 (1.4)       | 3 (1)      |          |
| Number 4                                           | 23 (13.6)  | 132 (18.5)  | 114 (18.5)  | 77 (15.9)     | 37 (12.6)  |          |
| Number 5                                           | 2 (1.2)    | 31 (4.3)    | 23 (3.7)    | 17 (3.5)      | 9 (3.1)    |          |
| <i>Characteristics of pregnancy</i>                |            |             |             |               |            |          |
| Hypertension during pregnancy                      | 22 (13)    | 112 (15.7)  | 99 (16)     | 90 (18.6)     | 53 (18.1)  | 0.396    |
| No antenatal corticotherapy                        | 59 (34.9)  | 292 (40.8)  | 226 (36.6)  | 159 (32.9)    | 95 (32.4)  | 0.029    |
| Twin                                               | 44 (26)    | 183 (25.6)  | 179 (29)    | 152 (31.5)    | 85 (29)    | 0.229    |
| <i>Neonatal hospitalisation</i>                    |            |             |             |               |            |          |
| Apgar <7 at 5 min                                  | 19 (11.2)  | 61 (8.5)    | 33 (5.3)    | 34 (7)        | 19 (6.5)   | 0.054    |
| Intubation at birth                                | 102 (60.4) | 254 (35.5)  | 155 (25.1)  | 98 (20.3)     | 43 (14.7)  | 0.001    |
| Nosocomial infection                               | 80 (47.3)  | 201 (28.1)  | 108 (17.5)  | 82 (17)       | 40 (13.7)  | 0.001    |
| Haemodynamic shock                                 | 37 (21.9)  | 65 (9.1)    | 44 (7.1)    | 22 (4.6)      | 13 (4.4)   | 0.001    |
| Ibuprofen treatment                                | 59 (34.9)  | 129 (18)    | 46 (7.5)    | 37 (7.7)      | 16 (5.5)   | 0.001    |
| Surgery for ductus arteriosus                      | 27 (16)    | 31 (4.3)    | 10 (1.6)    | 2 (0.4)       | 1 (0.3)    | 0.001    |
| <i>Bronchopulmonary dysplasia</i>                  |            |             |             |               |            |          |
| No oxygen therapy                                  | 79 (46.7)  | 328 (45.9)  | 336 (54.5)  | 278 (57.6)    | 186 (63.5) | 0.001    |
| 0-28 d                                             | 55 (32.5)  | 283 (39.6)  | 239 (38.7)  | 178 (36.9)    | 99 (31.7)  |          |
| 28 d-36 weeks                                      | 30 (17.8)  | 77 (10.8)   | 27 (4.4)    | 21 (4.3)      | 10 (3.4)   |          |
| >36 weeks                                          | 5 (3)      | 27 (3.8)    | 15 (2.4)    | 6 (1.2)       | 4 (1.4)    |          |
| <i>Length of parenteral nutrition</i>              |            |             |             |               |            |          |
| No                                                 | 28 (16.6)  | 128 (17.9)  | 107 (17.3)  | 74 (15.3)     | 48 (16.4)  | 0.001    |
| <4 d                                               | 9 (5.3)    | 59 (8.3)    | 75 (12.2)   | 73 (15.1)     | 43 (14.7)  |          |
| 4-11.99 d                                          | 24 (14.2)  | 181 (25.3)  | 171 (27.7)  | 146 (30.2)    | 114 (38.9) |          |
| >12 d                                              | 108 (63.9) | 347 (48.5)  | 264 (42.8)  | 190 (39.3)    | 88 (30)    |          |
| <i>Severe cranial ultrasound/MRI abnormalities</i> |            |             |             |               |            |          |
| Breastfeeding at discharge                         | 37 (21.9)  | 160 (22.4)  | 118 (19.1)  | 59 (12.2)     | 24 (8.0)   | 0.001    |
| <i>Outcome at 2 years of corrected age</i>         |            |             |             |               |            |          |
| No information at 2 years                          | 12 (7.1)   | 59 (8.3)    | 71 (11.5)   | 51 (10.6)     | 37 (12.6)  | 0.001    |
| Optimal neurodevelopment                           | 113 (66.9) | 491 (68.7)  | 438 (71)    | 352 (72.9)    | 225 (76.8) |          |
| Non-optimal neurodevelopment                       | 44 (26)    | 165 (23.1)  | 108 (17.5)  | 80 (16.6)     | 31 (10.6)  |          |

Per cent are expressed per column, except for the first line where per cent is expressed per row.



(table 2 and web only tables 2B and 2C). Neurological assessment was missing for 230 infants (10%). For psychomotor evaluation of the 2047 infants assessed at 2 years, 1164 infants underwent a Brunet-Lézine test, 1833 infants had an ASQ and 1121 infants had both. One hundred and seventy-one infants underwent physical examination but no psychomotor evaluation because this was impossible due to their severe neurological disability (n=63) or because calculation of the DQ was not feasible during psychomotor evaluation (n=108). Finally psychomotor evaluation was realised by an ASQ instead of a Brunet-Lézine test for 400 female and 483 male infants.

### Growth and outcome

An inefficient growth during hospitalisation is associated with a non-optimal neurological outcome at 2 years of age. Girls had more adequate growth. We observed interaction between gender and growth during hospitalisation ( $p=0.02$ ).

### Risk factors for appropriate growth during hospitalisation

Propensity score for appropriate growth was calculated for 2277 infants. The propensity scores ranged from 0.001 to 0.681. The Hosmer-Lemeshow test was 6.9,  $p=0.546$ . The ROC curve area was  $0.78\pm0.013$ . So the model seems to be appropriate. Variables associated with satisfactory growth were intrauterine growth retardation, geographical origin (1) and length of parenteral nutrition between 4 days and 12 days. Infants with early intubation, severe cranial ultrasound or MRI abnormalities, and breastfeeding at discharge had a risk of loss of weight z-score during hospitalisation. 'Gestational age below 30 weeks' and severe neonatal events such as nosocomial infection, haemodynamic shock, treatment with ibuprofen, surgery for patent ductus arteriosus or bronchopulmonary dysplasia, were not significant factors in determining growth during hospitalisation (table 3).

### Growth and neurodevelopmental outcome by gender, after adjustments

For boys, a loss of weight z-score was associated with a 'non-optimal neurological outcome' (table 4). This association was still found after adjustment on gestational age and z-score of birth weight and after adjustment on the propensity score. Adjusted OR ranged from 2.1 to 3.2. For girls an inefficient growth had a lower effect that did not reach statistical significance, on neurological outcome at a corrected age of 2 years. Comparison of adjusted OR between genders was statistically significant for each cluster of weight z-score (table 4).

Sensitivity analysis in subgroups shows that growth was significantly associated with a 'non-optimal neurological outcome' when growth was studied as a continuous variable, or if preterm was more than 28 weeks of gestational age, or if we take into account only preterm infants discharged before 42 weeks. Multiple imputations did not modify this effect (table 5).

### DISCUSSION

In a regional cohort of very preterm infants, we found an association between growth velocity during the stay in neonatal unit and neurological outcome at 2 years of corrected age. Furthermore, the effect of early growth was significantly stronger in boys than girls, with a higher risk of non-optimal neurological outcome when weight z-score declined during hospitalisation in neonatal unit. Ehrenkranz was first to document the relation of weight gain (expressed in g/kg/d) on neurological outcome.<sup>4</sup> Recently, Belfort confirmed such a relation: a gain of weight z-score between 1 week of postnatal age and

**Table 3** Associations between all the variables included in calculation of propensity score and changes in weight z-score  $\geq 0$  during neonatal hospitalisation

|                                             | Adjusted OR | (95% CI)     | p Value |
|---------------------------------------------|-------------|--------------|---------|
| <b>Characteristics of newborns</b>          |             |              |         |
| Male gender                                 | 1.1         | (0.8 to 1.4) | 0.519   |
| Gestational age (weeks)                     |             |              |         |
| 24–25                                       | 0.3         | (0 to 2.1)   | 0.209   |
| 26–27                                       | 0.8         | (0.4 to 1.6) | 0.495   |
| 28–29                                       | 0.7         | (0.4 to 1.1) | 0.093   |
| 30–31                                       | 0.7         | (0.5 to 1)   | 0.049   |
| 32–33                                       | 1           |              |         |
| z-score birth weight                        |             |              |         |
| <−2                                         | 7.3         | (4.1 to 13)  | 0.001   |
| −2 to −1                                    | 5.8         | (3.8 to 8.7) | 0.001   |
| −0.99 to 0                                  | 2.3         | (1.6 to 3.4) | 0.001   |
| 0.01 to 1                                   | 1           |              |         |
| > 1                                         | 0.5         | (0.2 to 1.1) | 0.084   |
| <b>Neonatal care units</b>                  |             |              |         |
| Number 1                                    | 2.5         | (1.2 to 5.3) | 0.018   |
| Number 2                                    | 1.0         | (0.4 to 2.3) | 0.992   |
| Number 3                                    | 0.5         | (0.1 to 2)   | 0.309   |
| Number 4                                    | 1.4         | (0.6 to 3.4) | 0.397   |
| Number 5                                    | 1           |              |         |
| <b>Characteristics of pregnancy</b>         |             |              |         |
| Hypertension during pregnancy               | 1.1         | (0.8 to 1.6) | 0.466   |
| No antenatal corticotherapy                 | 1.0         | (0.8 to 1.4) | 0.893   |
| Twin                                        | 0.8         | (0.6 to 1.1) | 0.248   |
| <b>Neonatal hospitalisation</b>             |             |              |         |
| Apgar <7 at 5 min                           | 1.6         | (0.9 to 2.9) | 0.128   |
| Intubation at birth                         | 0.5         | (0.3 to 0.8) | 0.003   |
| Nosocomial infection                        | 0.7         | (0.4 to 1)   | 0.058   |
| Haemodynamic shock                          | 1.1         | (0.6 to 2.2) | 0.717   |
| Ibuprofen treatment                         | 0.9         | (0.5 to 1.7) | 0.735   |
| Ductus arterial surgery                     | 0.3         | (0 to 2.5)   | 0.271   |
| Bronchopulmonary dysplasia                  |             |              |         |
| No oxygen therapy                           | 1           |              | 0.627   |
| O <sub>2</sub> <28 d                        | 0.8         | (0.6 to 1.1) | 0.248   |
| 28 d–36 weeks                               | 0.9         | (0.4 to 1.9) | 0.751   |
| >36 weeks                                   | 0.6         | (0.2 to 1.9) | 0.422   |
| <b>Length of parenteral nutrition</b>       |             |              |         |
| No                                          | 1           |              |         |
| <4 d                                        | 1.5         | (0.9 to 2.6) | 0.105   |
| 4–11.99 d                                   | 1.9         | (1.2 to 2.8) | 0.005   |
| >12 d                                       | 0.9         | (0.6 to 1.5) | 0.814   |
| Severe cranial ultrasound/MRI abnormalities | 0.3         | (0.1 to 0.9) | 0.037   |
| Breastfeeding at discharge                  | 0.3         | (0.2 to 0.5) | 0.001   |

p Value under 0.05 is in bold.

term is associated with improved neurological outcome at 18 months of corrected age, as assessed by the motor and psychomotor development indexes of Bayley Scales of Infant Development.<sup>19</sup> At 5 years of corrected age, this lack of early weight gain during the first few weeks of life remains an important predictor of cognitive impairment in extreme premature babies, despite the lack of impact on brain size, estimated from changes in head circumference.<sup>20</sup>

Boys thus are more sensitive to poor growth in terms of neurological outcome. In the very preterm population, boys

## Original article

**Table 4** Crude and adjusted for propensity score ORs for non-optimal neurodevelopment at 2 years of age in female and male preterm infants, according to weight z-score change between birth and hospital discharge

| Change of weight z-score between birth and discharge | Female infants |              |         | Male infants |              |         | Comparison of crude OR between gender p Value |
|------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------|--------------|--------------|---------|-----------------------------------------------|
|                                                      | Crude OR       | (95% CI)     | p Value | Crude OR     | (95% CI)     | p Value |                                               |
| <-2                                                  | 1.924          | (0.9 to 4.2) | 0.01    | 3.807        | (1.9 to 7.6) | 0.001   | 0.008                                         |
| -2 to -1.01                                          | 1.765          | (1 to 3.2)   | 0.07    | 3.189        | (1.8 to 5.6) | 0.001   | 0.001                                         |
| -1 to -0.51                                          | 1.302          | (0.7 to 2.5) | 0.4     | 2.298        | (1.3 to 4.1) | 0.006   | 0.002                                         |
| -0.5 to 0.01                                         | 0.968          | (0.5 to 1.9) | 0.9     | 2.345        | (1.3 to 4.3) | 0.005   | 0.001                                         |
| 0 or gain                                            | 1              |              |         | 1            |              |         |                                               |

| Change of weight z-score between birth and discharge | Female                           |              |         | Male                             |              |         | Comparison of adjusted OR for propensity score between gender p Value |
|------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|---------|----------------------------------|--------------|---------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                      | Adjusted OR for propensity score | (95% CI)     | p Value | Adjusted OR for propensity score | (95% CI)     | p Value |                                                                       |
| <-2                                                  | 1.763                            | (0.7 to 4.2) | 0.203   | 3.209                            | (1.5 to 6.8) | 0.003   | 0.04                                                                  |
| -2 to -1.01                                          | 1.639                            | (0.8 to 3.3) | 0.164   | 2.774                            | (1.5 to 5.2) | 0.001   | 0.01                                                                  |
| -1 to -0.51                                          | 1.235                            | (0.6 to 2.4) | 0.544   | 2.081                            | (1.1 to 3.8) | 0.019   | 0.009                                                                 |
| -0.5 to 0.01                                         | 0.945                            | (0.4 to 1.9) | 0.875   | 2.231                            | (1.2 to 4.1) | 0.01    | 0.001                                                                 |
| 0 or gain                                            | 1                                |              |         | 1                                |              |         |                                                                       |

have poorer neonatal profile as they are more prone to sepsis, major surgery and intraventricular haemorrhage.<sup>7</sup> Male sex, even after multiple adjustments nevertheless remains an independent and important risk factor for poor neurological and respiratory outcome at follow-up.<sup>21</sup> Kent described this gender difference for neurological outcome until 27 weeks of gestation. Boys may be more vulnerable to the stress associated with birth. Studies on placentae of mothers who delivered between 24 weeks and 31 weeks gestational age described sex-specific alterations of pro-oxidant/antioxidant balance with a predominantly pro-oxidant status in placentae of male infants.<sup>22</sup> Later on, nutrition and growth could affect boys more dramatically than girls. Lucas studied IQ at 8 years in premature babies who had been fed either standard or enriched enteral formulae. A negative effect of unenriched formula on IQ was observed only in boys.<sup>23</sup> Similarly, docosahexaenoic acid supplementation of preterm formulae improved neurological outcome only in girls.<sup>24</sup> The brain undergoes rapid growth during hospitalisation. A suboptimal nutrition could alter its organisation with a particular sensitivity in boys. Using cerebral tractography, Liu described gender differences in language and motor-related fibres.<sup>25</sup> A specific sensitivity of those fibres to nutrition during

the third trimester of pregnancy could explain gender differences in the relationship between initial postnatal growth and neurological outcome for very preterm infants.

Growth velocity in neonatal unit depends on adverse medical events and nutritional intake. The loss of weight z-score in our study was associated with postnatal intubation and severe cerebral lesions. Surprisingly, neither gestational age, nor severe neonatal events such as infection or bronchopulmonary dysplasia were associated with non-optimal growth. In our study preterm infants born small for gestational age or receiving intravenous infusions for a longer time were surprisingly less exposed to a loss in z-score weight. Likewise Senterre and Rigo<sup>26</sup> described a better gain of weight z-score in small for gestational age premature infants. Such better outcome may be due to the fact that prescribing physicians may pay particular attention to the nutritional management of the more frail preterm infants, and try their best to optimise their nutritional protocol, which would explain the progress made over the last 10 years in addressing the postnatal cumulative nutritional deficit.<sup>6</sup> More 'aggressive' nutrition with enhanced protein and energy intakes increases fat-free mass accretion<sup>27</sup> so growth during hospitalisation may need to be assessed, not just based on weight z-score, but in

**Table 5** Sensitivity analyses

| Analysis among subgroups           | Female infants                   |                |      | Male infants                     |                |      | Comparison of adjusted OR between gender p Value |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------|------|----------------------------------|----------------|------|--------------------------------------------------|
|                                    | Adjusted OR for propensity score | (95% CI)       | n    | Adjusted OR for propensity score | (95% CI)       | n    |                                                  |
| All                                | 1.26                             | (0.99 to 1.60) | 945  | 1.41                             | (1.16 to 1.71) | 1102 | 0.001                                            |
| Discharge before 42 weeks          | 1.30                             | (1.00 to 1.68) | 899  | 1.39                             | (1.12 to 1.72) | 1049 | 0.004                                            |
| Gestational age less than 29 weeks | 1.18                             | (0.83 to 1.69) | 251  | 1.21                             | (0.87 to 1.67) | 265  | 0.34                                             |
| Gestational age more than 28 weeks | 1.10                             | (0.79 to 1.55) | 694  | 1.41                             | (1.09 to 1.82) | 837  | 0.001                                            |
| Among Preterm with DQ              | 1.18                             | (0.86 to 1.61) | 545  | 1.38                             | (1.05 to 1.81) | 619  | 0.001                                            |
| Among Preterm without DQ           | 1.38                             | (0.96 to 2.00) | 400  | 1.46                             | (1.10 to 1.94) | 483  | 0.16                                             |
| For multiple imputations           | 1.25                             | (0.98 to 1.6)  | 1056 | 1.39                             | (1.14 to 1.7)  | 1221 | 0.001                                            |

Adjusted OR for a non-optimal neurodevelopment at 2 years of age in female and male preterm infants, per one weight z-score lost between birth and hospital discharge. Weight z-score change was analysed as a continuous variable. Adjustment was performed on propensity score to have an appropriate growth during hospitalisation.



terms of 'quality of growth'. Studies of body composition performed in premature babies document fat mass excess<sup>9</sup> but the putative effect of such 'abnormal' body composition on neurological outcome at 2 years remains unknown.<sup>27</sup> Breastfeeding paradoxically results in a loss of weight z-score during hospitalisation, but a better neurodevelopment at 2 years or 5 years.<sup>28</sup>

The main limitation of the current study stems from its observational nature. Nevertheless, the relation of growth during neonatal hospitalisation was found to depend, not on gestational age, but on gender. Another limitation was that analyses were performed with data from 71% of the entire population born during inclusion period. Nevertheless the sample infant population assessed at 2 years of age had more severe neonatal events and less appropriate growth than the entire population enrolled. The third limitation was the age at which neurological outcome was evaluated. We defined non-optimal neurological assessment with neuromotor and psychomotor evaluation at 2 years of corrected age, an age at which neither language nor fine motor disability and praxis ability can be examined. So we may misjudge the neurological effect of a poor initial growth. Nevertheless this study was population based in a large cohort of very preterm infants, with the same neurological assessment for boys and girls. The gender-specific sensitivity of early growth therefore is a robust finding, consistent with gender-specific differences already described for other neonatal events.<sup>21</sup>

In conclusion, inadequate growth in the neonatal unit is associated with neurological outcome, with gender specificity. The mechanisms responsible for such specificity are incompletely understood. Regardless of its mechanisms, such findings suggest that when conducting randomised studies in neonatology, it may be necessary to stratify randomisation according to infant gender. In clinical practice, growth in the neonatal intensive care unit needs to be followed with intense scrutiny, particularly in male infants. Whether specific nutritional strategies should be developed for male infants would warrant further investigation.

**Contributors** AF-C carried out the initial analyses, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript as submitted. LS, CF and PYA carried out the initial analyses, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted. BB coordinated and supervised data collection in all sites, revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted. GG supervised data collection in one site, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted. DO conceptualised and designed the study, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript as submitted. JCR conceptualised and designed the study, carried out the initial analyses, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript as submitted.

**Funding** The LIFT cohort is supported by grants from the Regional Health Agency of Pays de la Loire with a grant of 350 000 euros each year.

**Competing interests** None.

**Ethics approval** The cohort was registered at the French CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés no 851117) ethics committee.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extruterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):986-90.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
- Ramel SE, Demeath EW, Gray HL, et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012;102:19-24.
- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61.
- De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88(Suppl 1):S5-7.
- Sentere T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e64-70.
- Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics* 2012;129:124-31.
- Simon L, Borgeo P, Damaun D, et al. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *Br J Nutr* 2013;109:1105-8.
- Gianini ML, Roggero P, Piemontese P, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88(Suppl 1):S13-17.
- Leroux BG, Nguyen The Tich S, Branger B, et al. Neurological assessment of preterm infants for predicting neuromotor status at 2 years: results from the LIFT cohort. *BMJ Open* 2013;3: pii: e002431.
- Josce D. *Revised Brunet-Lézine Scale of psychomotor development of first childhood* (in French). ECPA, ed. Paris, France, 2011.
- Skollem CY, Rogers Y, O'Callaghan MJ. A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants. *J Paediatr Child Health* 2001;37:125-9.
- Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6:e20004.
- Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:45-60.
- Olsen E, Groveman SA, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214-24.
- WHO Child Growth Standards. Methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for age. Geneva: World Health Organization, [http://www.who.int/childgrowthstandards/Technical\\_report.pdf](http://www.who.int/childgrowthstandards/Technical_report.pdf) (accessed 11 July 2013).
- Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 2):757-63.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81.
- Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e899-906.
- Farrar AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009;123:e101-9.
- Peacock JL, Marston L, Marlow N, et al. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res* 2012;71:305-10.
- Stark MJ, Hodyl NA, Wright IM, et al. Influence of sex and glucocorticoid exposure on preterm placental pro-oxidant-antioxidant balance. *Placenta* 2011;32:865-70.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481-7.
- Makrides M. DHA supplementation during the perinatal period and neurodevelopment: Do some babies benefit more than others? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;88:87-90.
- Liu Y, Meters T, Alsil J, et al. Gender differences in language and motor-related fibers in a population of healthy preterm neonates at term-equivalent age: a diffusion tensor and probabilistic tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:2011-16.
- Sentere 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.
- Costa-Ovay JA, Figueras-Aloy J, Romea G, et al. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J* 2011;10:140.
- Roe JC, Damaun D, Boquien CY, 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.

**Topic  
Collections**

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Childhood nutrition](#) (267 articles)  
[Childhood nutrition \(paediatrics\)](#) (115 articles)  
[Child health](#) (1342 articles)  
[Infant health](#) (740 articles)  
[Infant nutrition \(including breastfeeding\)](#) (216 articles)  
[Neonatal health](#) (804 articles)  
[Epidemiologic studies](#) (825 articles)

---

**Notes**

---

Advance online articles have been peer reviewed, accepted for publication, edited and typeset, but have not yet appeared in the paper journal. Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

---

To request permissions go to:  
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:  
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:  
<http://group.bmj.com/subscribe/>

## VII. Discussion et perspectives

Le but de notre travail de thèse était 1) d'évaluer la fiabilité de la pléthysmographie par déplacement d'air dans l'étude de la composition corporelle des nouveau-nés prématurés, 2) de déterminer si la composition corporelle, évaluée par cette méthode, permet de détecter des différences de composition corporelle entre garçons et filles en période néonatale ; et enfin 3) de déterminer si l'efficacité de la nutrition initiale des nourrissons prématurés varie en fonction du sexe de l'enfant.

Nos travaux successifs ont permis plusieurs conclusions :

Dans notre premier travail chez l'animal, nous avons montré que l'analyse de la composition corporelle par pléthysmographie par déplacement d'air est simple et fiable pour mesurer la composition corporelle dans une gamme de poids comparable à celle rencontrée chez les nouveau-nés prématurés. Grâce à cette technique, nous avons pu mettre en évidence des particularités de la composition corporelle chez les prématurés en sortie d'hospitalisation : ils présentent principalement, en comparaison avec des nouveau-nés à terme, une augmentation de l'adiposité relative, par défaut de masse maigre.

Les deux études observationnelles que nous avons réalisées ont mis en évidence une fragilité particulière des garçons, avec une croissance non optimale en hospitalisation. A degré de gravité de leur pathologie identique, nous avons en effet montré que les garçons ont un défaut de croissance de masse maigre plus important que les filles.(111) et que le RCEU a un effet significatif sur le développement neurologique à deux ans chez les garçons nés prématurés (FronDas A, *soumis*)

Nous pouvons donc proposer différentes hypothèses pour expliquer une relation entre la composition corporelle en sortie d'hospitalisation et le devenir neurologique avec une plus grande vulnérabilité des garçons par rapport aux filles.

## **A. Discussion**

### **1. Relation entre le développement cérébral et la composition corporelle.**

Tout d'abord notre travail suggère que l'étude de la composition corporelle en sortie d'hospitalisation pourrait être plus informative que le poids, parce qu'elle permet de détecter le défaut de masse maigre.

Ce défaut de masse maigre prédomine chez les garçons prématurés. Ceux-ci étant plus sensibles au RCEU pour ce qui concerne leur devenir neurologique, il est possible que le défaut d'accrétion de masse maigre influence le devenir neurologique. Mais une corrélation n'implique pas nécessairement un lien de cause à effet. Nous pouvons ainsi nous demander s'il existe un réel lien de causalité entre accrétion de masse maigre et devenir. Il est théoriquement possible que le cerveau comme la masse maigre soient sensibles aux mêmes événements néonataux.

Il est intéressant de rappeler l'évolution du cerveau à travers les espèces. Le cerveau humain a, à la naissance, le même volume que celui du nouveau-né chimpanzé, mais devient trois fois plus volumineux à l'âge adulte. L'étude de la composition corporelle retrouve une adiposité très faible chez le nourrisson chimpanzé, comparé au nourrisson humain. (22). Le développement rapide du cerveau du nouveau-né humain implique des besoins énergétiques importants auxquels les réserves de masse grasse constituées par le fœtus durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse permettent de répondre. Le tissu adipeux contient une quantité très importante d'acides gras, à partir desquels sont formés les corps cétoniques(12). Les corps cétoniques jouent un rôle dans le développement cérébral : ils sont tout d'abord les substrats énergétiques principaux du cerveau durant la vie fœtale (1, 108) et des substrats alternatifs au glucose en période

post-natale (53). De plus ils sont une source de carbone pour la formation de cholestérol et d'acides gras nécessaires à la formation des membranes neuronales(22). Chez les nourrissons prématurés, il existe toutefois une immaturité hépatique, qui explique que la synthèse de corps cétoniques soit trois fois moindre chez le prématuré, pour un même taux d'acides gras libres circulants (23).

Par ailleurs, la masse grasse sert aussi de réserve de quantités importantes de DHA qui sont utilisées pour la formation des membranes des tissus cérébraux. (22). Lors de la grossesse, les tissus fœtaux accumulent plus de 50mg/Kg/j de DHA (118) . Aussi il a été montré qu'un taux de DHA plus élevé, mesuré au cordon ombilical à la naissance, s'associait à un meilleur devenir neurologique à l'âge de 5-6 ans(17, 35).

Or le prématuré humain naît avec une masse grasse très faible, un peu comme le chimpanzé né à terme. La différence est que le prématuré humain doit, lui, « fabriquer » un cerveau plus gros. Une accumulation exagérée de masse grasse dans les premières semaines de vie extra-utérine pourrait jouer un rôle clé dans la survie du prématuré et constituer un 'avantage compétitif' en assurant le développement cérébral. On pourrait résumer cette hypothèse par le slogan '*survival of the fattest*' comme cela a été évoqué pour l'évolution de l'espèce humaine pour paraphraser le slogan '*survival of the fittest*' de Darwin (22).

Nos travaux ont mis en évidence qu'en sortie d'hospitalisation les nourrissons prématurés avaient une quantité de masse grasse similaire à celle des enfants nés à terme, mais un défaut de masse maigre. De plus chez les garçons prématurés, plus le RCEU était important, plus le risque d'anomalie dans le

développement neurologique à 2 ans était élevé. On peut donc proposer plusieurs hypothèses :

1. les événements néonataux précoces altèrent le métabolisme énergétique cérébral. Le cerveau utilise alors de façon prépondérante les protéines comme source d'acides aminés pour la gluconéogenèse, donc comme substrat énergétique, limitant ainsi la quantité d'acides aminés disponibles pour une accrétion de masse maigre. En faveur de cette hypothèse plaident les données de la littérature démontrant que la dégradation protéique est nettement accélérée chez les prématurés, par rapport aux nouveau-nés à terme (123).
2. Le défaut d'accrétion de masse maigre en hospitalisation traduit une carence protéique, et s'associerait à un défaut de différenciation et développement neuronal. Ainsi Pfister montre que les nouveau-nés prématurés avec la masse maigre la plus abondante ont un meilleur développement neuronal, évalué par les temps de latence de potentiel évoqués visuels (87).
3. Les modifications de composition corporelle ont des effets secondaires indirects sur le développement cérébral. Bien que nous ayons mesuré une quantité équivalente de masse grasse totale entre des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation et des nouveau-nés à terme, on peut supposer que des variations dans la localisation ou composition biochimique de cette masse grasse puissent avoir un effet sur le développement cérébral.
  - L'accumulation prédominante de graisse viscérale pourrait avoir un effet délétère via ses effets potentiellement pro-inflammatoires.(57, 125). On peut supposer que les cytokines sécrétées empêchent un développement cérébral normal. Les travaux de Mohri étayaient cette hypothèse : les prostaglandines D2



seraient impliqués dans des mécanismes de démyélinisation secondaire.((78).

- Le défaut de stockage de DHA en hospitalisation, pourrait chez l'enfant prématuré, perturber le développement cérébral après le retour à domicile. Les travaux de supplémentation périnatale par DHA corroborent cette hypothèse : Les nouveau-nés prématurés ont des apports quotidiens d'environ 20 mg/kg/j de DHA pour un stockage normal à terme évalué à plus de 50mg/kg/j. (118); de plus une supplémentation post-natale améliore le devenir neurologique des prématurés de moins de 1250g (76).

## **2. Sensibilité particulière des garçons aux événements néonataux**

L'adiposité excessive des nouveau-nés prématurés en sortie d'hospitalisation, en comparaison aux nouveau-nés à terme, est plus marquée chez les garçons. Ceux-ci ont aussi une accumulation supérieure de masse grasse viscérale (122).

De plus nous avons montré chez les garçons prématurés, une association entre la profondeur du RCEU et le risque d'avoir un développement neurologique non optimal à 2 ans chez les garçons. L'augmentation des apports en DHA en hospitalisation améliore pronostic neurologique à 18 mois des filles sans effet chez les garçons (76).

Tout se passe donc comme si les garçons prématurés, à gravité égale, avait des répercussions plus sévères de leur prématurité sur leur croissance et leur devenir neurologique. Différentes hypothèses peuvent expliquer cette sensibilité.

1. On pourrait supposer que l'immaturation du garçon prématuré s'associe à un défaut de sécrétion de testostérone, testostérone impliquée dans l'accrétion de masse maigre. Cependant Forest ne met pas en évidence de variation de testostérone plasmatique chez les nouveau-nés en fonction du terme ou du poids de naissance(41). Notre hypothèse peut cependant être évoquée, Forest ayant étudié des nouveau-nés peu prématurés (35.2 SA) chez lesquels les variations de composition corporelle sont faibles(41).
2. De plus la régulation hormonale de la croissance pourrait être différente selon le sexe du nouveau-né prématuré. Ainsi Simon-Muela 2013 : montre que la vitesse de croissance fœtale et l'adiposité du nouveau-né sont corrélés au taux d'adiponectine dans le cordon, mais selon le sexe de l'enfant, le multimère de l'adiponectine impliqué, est différent. (110).
3. Il semble aussi que les nouveau-nés prématurés masculins soient plus sensibles à un stress périnatal. Ainsi Moyer-Mileur après avoir étudié chez l'animal l'effet «anti-stress » des massages, montre que masser les garçons prématurés durant l'hospitalisation permet de diminuer l'excès de masse grasse normalement observé en sortie d'hospitalisation(51, 81). Cependant les dosages réalisés en période néonatale ne retrouvent pas de différence de cortisolémie entre les garçons et filles nés prématurément(41). On peut donc supposer que les garçons répondent de façon excessive à un même degré de stress. L'étude de la balance pro/antioxydant après administration de glucocorticoïdes maternels met en évidence un statut pro-oxydant dans les placentas de garçons(116). Il existe dans le placenta beaucoup de gènes liés à l'X. On peut donc évoquer une réponse au stress différente chez le prématuré garçon ou fille par implication de gènes liés à l'X ou au Y (44, 60).

Quel que soit les mécanismes impliqués, il semble donc nécessaire de prévenir le RCEU, particulièrement chez les garçons. L'optimisation des pratiques nutritionnelles est efficace (105), diminuant significativement la profondeur du RCEU. En parallèle, Roggero n'observe pas de modification de l'adiposité en réponse à une nutrition 'agressive', ce qui traduit l'effet préférentiel de cette nutrition intensive sur l'accrétion de masse maigre.(98).

## ***B. Perspectives***

### **1. Epipod :**

Ce projet observationnel en cours de réalisation doit permettre de déterminer s'il existe un lien entre la quantité de masse maigre en sortie d'hospitalisation et le devenir à 2 ans.

Il s'agit d'une étude prospective sur 180 prématurés hospitalisés dans l'unité entre 2010 et 2011. L'ensemble des données nutritionnelles en cours d'hospitalisation ont été relevées. La composition corporelle a été mesurée en sortie d'hospitalisation et à 2 ans. Le développement neurologique est étudié par questionnaire parental à 2 ans.

La phase d'inclusion dans cette étude est terminée, mais tous les patients n'ont pas encore atteints 2 ans. Les résultats seront disponibles début 2014.

### **2. Etude prospective**

L'intensification des protocoles nutritionnels principalement au cours des premiers jours de vie est associée à une réduction du RCEU de façon significative

(97, 105). Ces différents travaux ayant été réalisés en analyse rétrospective, il serait intéressant d'évaluer cet effet en prospectif en mesurant l'accrétion de masse maigre selon le sexe. Nous pourrions ainsi définir des apports qualitatifs et quantitatifs par sexe, permettant une croissance optimale en l'hospitalisation. L'étude des effets neurologiques et métaboliques de ces pratiques nutritionnelles intensives serait aussi nécessaire à réaliser.

En outre, il faudrait prendre en compte les apports nutritionnels précoces non seulement en quantités (p.ex. en quantités de protéines) mais en qualité. On sait par exemple que l'allaitement maternel ralentit la croissance initiale, probablement du fait de la faible teneur en protéines du lait humain, et expose donc à un risque plus élevé de RCEU. Pourtant, l'allaitement maternel diminue le risque d'HTA secondaire et améliore le pronostic neurologique (100, 113). Ce paradoxe apparent devra être pris en compte si un essai prospectif est envisagé, l'étude devra être stratifiée selon le type d'allaitement et le sexe.

### **3. Etude physiopathologique**

Le « stress » en hospitalisation est reconnu comme facteur de risque de modification de la composition corporelle avec une sensibilité supérieure des garçons. Diminuer le stress durant l'hospitalisation pourrait donc limiter les anomalies de composition corporelle décrites chez les grands prématurés. Les massages ont déjà montré leur efficacité, améliorant l'accrétion de masse maigre(51).

Actuellement les soins individualisés se développent dans les unités de néonatalogie. Ils consistent à adapter la stimulation et les soins infirmiers à l'éveil de l'enfant. Leurs effets immédiats sur la croissance et à long terme sur le devenir neurologique sont controversés (84). Il serait cependant intéressant

d'étudier l'effet de cette prise en charge individualisée sur la composition corporelle en sortie d'hospitalisation et sur le devenir neurologique à long terme. Si un effet similaire à celui à des massages est montré, on pourrait donc par des moyens simples en hospitalisation diminuer les anomalies de composition corporelle des nourrissons prématurés, anomalies dont les répercussions neurologiques et métaboliques ne sont pas anodines.

## **VIII. Conclusion**

En conclusion, notre travail a permis de valider l'utilisation du pléthysmographe par déplacement d'air dans l'étude de la composition corporelle des nouveau-nés prématurés. Il existe un défaut d'accrétion de masse maigre et un excès d'adiposité viscérale en sortie d'hospitalisation chez les nouveau-nés prématurés. Ces modifications de la composition corporelle s'associent à un risque de séquelles neurologiques et de syndrome métabolique à long terme. Les garçons sont particulièrement sensibles à ces modifications d'adiposité. Nos résultats impliquent que les protocoles nutritionnels des services de réanimation néonatale devraient donc être optimisés afin de permettre une accrétion protéique maximale, et une surveillance rapprochée de la croissance hospitalière avec une vigilance toute particulière pour les garçons.

## IX. Références

1. Adam PA, Raiha N, Rahiala EL, Kekomaki M. Oxidation of glucose and D-B-OH-butyrate by the early human fetal brain. *Acta Paediatr Scand* 64 (1): 17-24, 1975.
2. Andres A, Mitchell AD, Badger TM. QMR: validation of an infant and children body composition instrument using piglets against chemical analysis. *Int J Obes (Lond)* 34 (4): 775-80, 2010.
3. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 23 (6 Suppl): 588S-595S, 2004.
4. 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.
5. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, Kleinman KP, Gillman MW. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr* 151 (6): 670-4, 2007.
6. 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* 128 (4): e899-906, 2011.
7. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskiene R, Sibony O, Chevenne D, Claris O, Levy-Marchal C. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PLoS One* 4 (4): e5343, 2009.
8. Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* 9 (2): 95-106, 2008.
9. Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 38 (6): 935-42, 2006.
10. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 41 (4): e1-e15, 2012.
11. Bott L, Beghin L, Gondon E, Hankard R, Pierrat V, Gottrand F. Body composition in children with bronchopulmonary dysplasia predicted from bioelectric impedance and anthropometric variables: comparison with a reference dual X-ray absorptiometry. *Clin Nutr* 25 (5): 810-5, 2006.
12. Bougneres PF, Lemmel C, Ferre P, Bier DM. Ketone body transport in the human neonate and infant. *J Clin Invest* 77 (1): 42-8, 1986.



13. Brans YW, Sumners JE, Dweck HS, Cassady G. A noninvasive approach to body composition in the neonate: dynamic skinfold measurements. *Pediatr Res* 8 (4): 215-22, 1974.
14. Bredella MA, Ghomi RH, Thomas BJ, Torriani M, Brick DJ, Gerweck AV, Misra M, Klibanski A, Miller KK. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)* 18 (11): 2227-33, 2010.
15. Brown LD, Hay WW, Jr. The Nutritional Dilemma for Preterm Infants: How to Promote Neurocognitive Development and Linear Growth, but Reduce the Risk of Obesity. *J Pediatr*, 2013.
16. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res* 47 (5): 578-85, 2000.
17. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csabi G, Beyer J, Ramirez-Tortosa MC, Molloy AM, Decsi T, Koletzko BV. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr* 94 (6 Suppl): 1880S-1888S, 2011.
18. Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young TE, Clark DA. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *J Perinatol* 23 (4): 337-44, 2003.
19. Cooke RJ. Catch-up growth: implications for the preterm and term infant. *Eur J Clin Nutr* 64 Suppl 1: S8-S10, 2010.
20. Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 98 (8): 1269-73, 2009.
21. Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K. Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient-enriched formula after hospital discharge. *Pediatr Res* 67 (6): 660-4, 2010.
22. Cunnane SC. [Survival of the fattest: the key to human brain evolution]. *Med Sci (Paris)* 22 (6-7): 659-63, 2006.
23. de Boissieu D, Rocchiccioli F, Kalach N, Bougneres PF. Ketone body turnover at term and in premature newborns in the first 2 weeks after birth. *Biol Neonate* 67 (2): 84-93, 1995.
24. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev* 88 Suppl 1: S5-7, 2012.
25. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* (1985) 82 (5): 1542-58, 1997.

26. Deierlein AL, Thornton J, Hull H, Paley C, Gallagher D. An anthropometric model to estimate neonatal fat mass using air displacement plethysmography. *Nutr Metab (Lond)* 9: 21, 2012.
27. Demerath EW, Guo SS, Chumlea WC, Towne B, Roche AF, Siervogel RM. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 (3): 389-97, 2002.
28. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23 (3): 93-9, 2004.
29. Dung NQ, Fusch G, Armbrust S, Jochum F, Fusch C. Body composition of preterm infants measured during the first months of life: bioelectrical impedance provides insignificant additional information compared to anthropometry alone. *Eur J Pediatr* 166 (3): 215-22, 2007.
30. 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* 117 (4): 1253-61, 2006.
31. Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 12 (1): 87-91, 2007.
32. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 80 (2): 649-80, 2000.
33. 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* 85 (1): 90-5, 2007.
34. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 107 (2): 270-3, 2001.
35. Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, Csabi G, Parrilla-Roure M, Cruz F, Perez-Garcia M, Hadders-Algra M, Gil A, Decsi T, Koletzko BV, Campoy C. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr* 141 (6): 1216-23, 2011.
36. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ, Stafford M, Hales CN, Lucas A. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. *Diabetologia* 43 (6): 714-7, 2000.
37. Fields DA, Krishnan S, Wisniewski AB. Sex differences in body composition early in life. *Gend Med* 6 (2): 369-75, 2009.

38. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 50 (1): 50-7, 1972.
39. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 35 (5 Suppl): 1169-75, 1982.
40. Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Annu Rev Nutr* 22: 1-17, 2002.
41. 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* 12: 25-36, 1980.
42. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 123 (1): e101-9, 2009.
43. Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huerou-Luron I, Roze JC, Darmaun D. Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res* 72 (1): 26-31, 2012.
44. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, Moore LG, Junien C. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ* 4 (1): 5, 2013.
45. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Orsi A, Amato O, Taroni F, Liotto N, Morlacchi L, Mosca F. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 88 Suppl 1: S13-7, 2012.
46. Going SB, Massett MP, Hall MC, Bare LA, Root PA, Williams DP, Lohman TG. Detection of small changes in body composition by dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 57 (6): 845-50, 1993.
47. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants. *Early Hum Dev* 88 Suppl 1: S19-24, 2012.
48. Guihard-Costa AM, Grange G, Larroche JC, Papiernik E. Sexual differences in anthropometric measurements in French newborns. *Biol Neonate* 72 (3): 156-64, 1997.
49. Guihard-Costa AM, Papiernik E, Grange G, Richard A. Gender differences in neonatal subcutaneous fat store in late gestation in relation to maternal weight gain. *Ann Hum Biol* 29 (1): 26-36, 2002.

50. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res* 58 (4): 677-84, 2005.
51. Haley S, Neff K, Gulliver K, Gough G, Slater H, Lane RH, Moyer-Mileur LJ. Mechanical-tactile stimulation (MTS) intervention in a neonatal stress model alters adult adipose tissue deposition and prevents hyperinsulinemia in male rats. *Early Hum Dev* 89 (6): 387-92, 2013.
52. Harrington TA, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res* 55 (3): 437-41, 2004.
53. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 16 (3): 202-10, 2000.
54. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Hall MC. Validity of bioelectric impedance for body composition assessment in children. *J Appl Physiol* (1985) 66 (2): 814-21, 1989.
55. Hovi P, Andersson S, Raikkonen K, Strang-Karlsson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Pesonen AK, Heinonen K, Pyhala R, Kajantie E. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr* 156 (1): 54-59 e1, 2010.
56. Ingelfinger JR, Nuyt AM. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 14 (6): 365-71, 2012.
57. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 6 (2): 71-82, 2010.
58. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12 (5): 482-6, 2009.
59. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 112 (22): 3430-6, 2005.
60. Junien C, Gabory A, Attig L. [Sexual dimorphism in the XXI(st) century]. *Med Sci (Paris)* 28 (2): 185-92, 2012.
61. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics* 129 (1): 124-31, 2012.
62. Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in neonates: relationship between measured and derived anthropometry with dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Pediatr Res* 56 (5): 694-700, 2004.
63. Kuiri-Hanninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrvaenen E, Liakka A, Tapanainen J, Sankilampi U, Dunkel L. Postnatal developmental changes in the pituitary-

- ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): 3432-9, 2011.
64. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 162 (3 Suppl): S7-16, 2013.
  65. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, Roze JC, Marpeau L, Thiriez G, Alberge C, Breart G, Kaminski M, Marret S. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One* 6 (7): e21361, 2011.
  66. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 143 (2): 163-70, 2003.
  67. 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* 93 (2): 445-51, 2008.
  68. 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* 67 Suppl 1: S28-33, 2013.
  69. Lingwood BE, Coghlan JP, Ward LC, Charles BG, Colditz PB. Measurement of extracellular fluid volume in the neonate using multiple frequency bio-impedance analysis. *Physiol Meas* 21 (2): 251-62, 2000.
  70. Lingwood BE, Storm van Leeuwen AM, Carberry AE, Fitzgerald EC, Callaway LK, Colditz PB, Ward LC. Prediction of fat-free mass and percentage of body fat in neonates using bioelectrical impedance analysis and anthropometric measures: validation against the PEA POD. *Br J Nutr* 1-8, 2011.
  71. Liu Y, Metens T, Absil J, De Maertelaer V, Baleriaux D, David P, Denolin V, Van Overmeire B, Avni F, Van Bogaert P, Aeby A. Gender differences in language and motor-related fibers in a population of healthy preterm neonates at term-equivalent age: a diffusion tensor and probabilistic tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (11): 2011-6, 2011.
  72. Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum Biol* 53 (2): 181-225, 1981.
  73. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *Bmj* 317 (7171): 1481-7, 1998.
  74. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46 (4): 537-56, 1987.
  75. 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* 79 (4): 653-60, 2004.

76. Makrides M. DHA supplementation during the perinatal period and neurodevelopment: Do some babies benefit more than others? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 88 (1): 87-90, 2013.
77. Mitchell AD. Validation of quantitative magnetic resonance body composition analysis for infants using piglet model. *Pediatr Res* 69 (4): 330-5, 2011.
78. Mohri I, Taniike M, Taniguchi H, Kanekiyo T, Aritake K, Inui T, Fukumoto N, Eguchi N, Kushi A, Sasai H, Kanaoka Y, Ozono K, Narumiya S, Suzuki K, Urade Y. Prostaglandin D2-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher. *J Neurosci* 26 (16): 4383-93, 2006.
79. Mok E, Beghin L, Gachon P, Daubrosse C, Fontan JE, Cuisset JM, Gottrand F, Hankard R. Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr* 83 (1): 65-9, 2006.
80. Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. *Semin Perinatol* 31 (2): 96-103, 2007.
81. Moyer-Mileur LJ, Haley S, Gulliver K, Thomson A, Slater H, Barrett B, Joss-Moore LA, Callaway C, McKnight RA, Moore B, Lane RH. Mechanical-tactile stimulation (MTS) during neonatal stress prevents hyperinsulinemia despite stress-induced adiposity in weanling rat pups. *Early Hum Dev* 87 (3): 159-63, 2011.
82. Muller MJ, Bosy-Westphal A, Lagerpusch M, Heymsfield SB. Use of balance methods for assessment of short-term changes in body composition. *Obesity (Silver Spring)* 20 (4): 701-7, 2012.
83. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab* 36 (4): 562-9, 2011.
84. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* 131 (3): e881-93, 2013.
85. Ong KK, Dunger DB. Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16 (2): 191-207, 2002.
86. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res* 71 (3): 305-10, 2012.

87. 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.
88. Picaud JC, Nyamugabo K, Braillon P, Lapillonne A, Claris O, Delmas P, Meunier P, Salle B, Rigo J. Dual-energy X-ray absorptiometry in small subjects: influence of dual-energy X-ray equipment on assessment of mineralization and body composition in newborn piglets. *Pediatr Res* 46 (6): 772-7, 1999.
89. Picaud JC, Rigo J, Nyamugabo K, Milet J, Senterre J. Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry for body-composition assessment in piglets and term human neonates. *Am J Clin Nutr* 63 (2): 157-63, 1996.
90. Pieltain C, De Curtis M, Gerard P, Rigo J. Weight gain composition in preterm infants with dual energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Res* 49 (1): 120-4, 2001.
91. Polonovski C VM, Chaumeil JC, Courpottin C. Nutrition et renutrition en pratique pédiatrique. Vol. 35. Paris: ESF, 1992.
92. 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* 102 (1): 19-24, 2012.
93. 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* 53 (3): 333-8, 2011.
94. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27 (2): 184-90, 1998.
95. Rodriguez G, Samper MP, Ventura P, Moreno LA, Olivares JL, Perez-Gonzalez JM. Gender differences in newborn subcutaneous fat distribution. *Eur J Pediatr* 163 (8): 457-61, 2004.
96. 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* 85 (6): 349-52, 2009.
97. 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* 6 (1): e14489, 2011.
98. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Piemontese P, Liotto N, Morlacchi L, Taroni F, Garavaglia E, Bracco B, Agosti M, Mosca F. Implementation of



- nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants. *PLoS One* 7 (12): e51166, 2012.
99. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 122 (2): 313-21, 2008.
  100. Roze JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, Claris O, Lapillonne A, Mitanchez D, Branger B, Simeoni U, Kaminski M, Ancel PY. 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* 2 (2): e000834, 2012.
  101. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 149 (4): 307-15, 2003.
  102. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371 (9608): 261-9, 2008.
  103. Sainz RD, Urlando A. Evaluation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for body-composition assessment by means of chemical analysis of bovine tissue phantoms. *Am J Clin Nutr* 77 (2): 364-70, 2003.
  104. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 76 (5): 1096-100, 2002.
  105. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53 (5): 536-42, 2011.
  106. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 101 (2): e64-70, 2012.
  107. Sesmero MA, Mazariegos M, Pedron C, Jones J, Solomons NW. Bioimpedance electrical spectroscopy in the first six months of life: some methodologic considerations. *Nutrition* 21 (5): 567-73, 2005.
  108. Shambaugh GE, 3rd. Ketone body metabolism in the mother and fetus. *Fed Proc* 44 (7): 2347-51, 1985.
  109. Shypailo RJ, Butte NF, Ellis KJ. DXA: can it be used as a criterion reference for body fat measurements in children? *Obesity (Silver Spring)* 16 (2): 457-62, 2008.
  110. Simon-Muela I, Naf S, Ballesteros M, Vendrell J, Ceperuelo-Mallafre V, de la Flor M, Megia A. Gender determines the actions of adiponectin

- multimers on fetal growth and adiposity. *Am J Obstet Gynecol* 208 (6): 481 e1-7, 2013.
111. 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* 109 (6): 1105-8, 2013.
  112. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 109 (9): 1108-13, 2004.
  113. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 357 (9254): 413-9, 2001.
  114. Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys* 4: 239-80, 1956.
  115. Smart J. Undernutrition, learning and memory: review of experimental studies. In: Taylor TG JN, eds, ed. *Proceedings of XIII international congress of nutrition*. London: John Libbey, 1986.
  116. Stark MJ, Hodyl NA, Wright IM, Clifton VL. Influence of sex and glucocorticoid exposure on preterm placental pro-oxidant-antioxidant balance. *Placenta* 32 (11): 865-70, 2011.
  117. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126 (3): 443-56, 2010.
  118. Szajewska H, Makrides M. Is early nutrition related to short-term health and long-term outcome? *Ann Nutr Metab* 58 Suppl 1: 38-48, 2011.
  119. Taicher GZ, Tinsley FC, Reiderman A, Heiman ML. Quantitative magnetic resonance (QMR) method for bone and whole-body-composition analysis. *Anal Bioanal Chem* 377 (6): 990-1002, 2003.
  120. Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 77 (2): F123-6, 1997.
  121. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics* 123 (4): 1177-83, 2009.
  122. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IK, Holmes E, Dore CJ, Bell JD, Modi N. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res* 70 (5): 507-12, 2011.

123. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res* 57 (5 Pt 2): 95R-98R, 2005.
124. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 53 (3): 486-92, 2003.
125. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 57 (2): 211-5, 2005.
126. Weisglas-Kuperus N, Hille ET, Duivenvoorden HJ, Finken MJ, Wit JM, van Buuren S, van Goudoever JB, Verloove-Vanhorick SP. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94 (3): F196-200, 2009.
127. Weststrate JA, Deurenberg P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 50 (5): 1104-15, 1989.
128. Yau KI, Chang MH. Weight to length ratio--a good parameter for determining nutritional status in preterm and full-term newborns. *Acta Paediatr* 82 (5): 427-9, 1993.
129. Yeung MY. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth--from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatr* 95 (8): 909-17, 2006.
130. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto D, Cosmi E. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 80 (1): 119-23, 2011.
131. Zhang R, Ta D, Liu C, Chen C. Feasibility of bone assessment with ultrasonic backscatter signals in neonates. *Ultrasound Med Biol* 39 (10): 1751-9, 2013.
132. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 58 Suppl 1: 8-18, 2011.
133. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 40 (4): 329-41, 1976.

## X. Résumé et mots clés

Titre : Effet du sexe de l'enfant sur la croissance néonatale, la composition corporelle et le développement psychomoteur à long terme chez le nouveau-né prématuré.

Depuis une dizaine d'années, les équipes de néonatalogie sont confrontées à une incidence accrue de naissances prématurées. Une prise en charge optimale des nouveau-nés prématurés devrait idéalement permettre une croissance identique à celle attendue *in utero* durant le 3ème trimestre de gestation. Cependant le retard de croissance extra-utérin reste fréquent, et non sans conséquence sur le devenir neurologique à long terme. Alors que le poids a longtemps été le principal critère d'évaluation de la croissance néonatale, l'évaluation de la composition corporelle pourrait aider à améliorer les stratégies de prise en charge nutritionnelle. Nous avons utilisé le porcelet nouveau-né pour valider la pléthysmographie par déplacement d'air (PDA) sur un modèle animal vivant, et proche par le poids de la population des prématurés. Nous avons ainsi montré que la PDA permet une étude fiable, précise, et à grande échelle de ces variations. Grâce à cette méthode, nous avons montré qu'à la sortie de l'hospitalisation néonatale, la composition corporelle des prématurés diffère de celle des nouveau-nés à terme. Ainsi il existe à l'âge corrigé du terme, un excès d'adiposité par défaut de croissance de la masse maigre. Cet effet est prédominant chez les garçons, par ailleurs connus pour être plus fragiles vis-à-vis des événements néonataux. Nous avons enfin montré que, chez les garçons, un retard de croissance extra-utérin est associé à un risque de développement psychomoteur insuffisant à l'âge de 2 ans. Nos travaux suggèrent que l'intensification des protocoles nutritionnels pourrait permettre d'améliorer le devenir à long terme des prématurés, particulièrement chez les garçons.

Effet sexe, composition corporelle, pléthysmographie par déplacement d'air, programmation fœtale, développement neurologique, prématurité, retard de croissance extra-utérin

Titre: Gender in preterm infants : impact on early growth, body composition and neurological outcome during infancy.

Over the last decade, Neonatology units have been confronted with a steep rise in the incidence of preterm birth. Ideally, an optimal nutritional management of preterm infants should ensure a growth pattern identical to that observed *in utero* during the last trimester of gestation. Extra-uterine growth restriction, however, still commonly occurs, and impacts long term neurological outcome. Although weight has long been used as the sole parameter to assess growth, the determination of body composition may help in improving nutritional strategies. We used neonatal piglet as a suitable live animal model to validate air displacement plethysmography (ADP) as a reliable method to assess body composition in preterm infants. We showed that ADP allows for a large-scale, reliable, and precise assessment of variations in body composition. Using that method, we showed that at the time of hospital discharge, the body composition of preterm infants differs from that of term infants, with an excess of fat mass due to insufficient accretion of lean body mass in preterm infants. Such effect was predominantly observed in boys, who have long been known to be more sensitive to neonatal events. Finally, we observed that, in male premature infants, extra-uterine growth restriction was associated with a higher risk of suboptimal neurodevelopment at 2 years of age. Taken together, our findings suggest that intensified protocols of nutritional management should improve the long term outcome of premature infants, particularly in boys.

Impact of gender, body composition, air displacement plethysmography, developmental origins theory, neurological outcome, prematurity, extra-uterine growth restriction