

Année 2010

N° 2

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Hélène DURAND

Présentée et soutenue publiquement le 14 Janvier 2010

La prise en charge nutritionnelle du
prématuré

Président :

M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du jury :

M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en Toxicologie

Mme Béatrice MOREAU, Pharmacien d'officine

SOMMAIRE

SOMMAIRE	3
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LA PREMATURITE	13
I. Généralités	13
1. Définition	13
1.1. Pré maturité et viabilité	13
1.2. Examen du nouveau-né à la naissance	14
1.2.1. L'âge gestationnel	14
1.2.2. La trophicité	15
2. Epidémiologie	15
2.1. Epidémiologie	16
2.2. Mortalité infantile	17
3. Menace d'accouchement prématuré	18
3.1. Etiologie	18
3.1.1. Accouchement avant terme, spontané	19
3.1.2. Accouchement avant terme induit	19
3.2. Prise en charge anténatal et postnatal	20
3.2.1. Diagnostic d'une menace d'accouchement prématuré (MAP)	20
3.2.2. Prise en charge anténatal médicale	21
3.2.3. Utilisation de la corticothérapie en anténatal et postnatal	21
3.2.3.1. Intérêts de la corticothérapie	21
3.2.3.2. Modalités de la corticothérapie chez les prématurés	22
II. Immaturité digestive	23
1. Immaturité mécanique	24
1.1. Succion-déglutition	24
1.1.1. Développement au cours de la vie fœtale	24
1.1.2. Le réflexe de succion	25
1.1.3. Le mécanisme de déglutition	25
1.1.4. Evolution	26
1.2. Reflux gastro-œsophagien (RGO) et vidange gastrique	27
1.2.1. Développement fonctionnel de l'œsophage et de l'estomac	27

1.2.2.	Définition du reflux gastro-œsophagien	28
1.2.3.	Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien et épidémiologie	28
1.2.4.	Prise en charge	29
1.2.4.1.	Traitements médicamenteux	29
1.2.4.2.	Choix de position	29
1.2.4.3.	En pratique	30
1.3.	Motilité intestinale	30
1.3.1.	Rappels physiologiques	30
1.3.2.	Particularités du prématuré	31
2.	Besoins nutritionnels et digestion des nutriments	32
2.1.	Les protéines	33
2.1.1.	Digestion	33
2.1.2.	Besoins nutritionnels	34
2.2.	Besoins énergétiques	35
2.3.	Les glucides	37
2.3.1.	Métabolisme glucidique chez le nouveau-né à terme et le prématuré	37
2.3.2.	Digestion et absorption	38
2.3.2.1.	Le lactose	38
2.3.2.2.	Amidon et polymères de glucose	39
2.3.3.	Besoins nutritionnels	40
2.4.	Les lipides	40
2.4.1.	Digestion	40
2.4.2.	Facteurs influençant l'absorption des graisses chez le prématuré	41
1.1.1.	Besoins nutritionnels	42
2.5.	Apport hydrique	43
2.6.	Sels minéraux et oligoéléments	44
2.6.1.	Particularités du métabolisme phosphocalcique	44
2.6.2.	L'anémie du prématuré et son traitement	45
2.7.	Vitamines	46
2.7.1.	Les vitamines liposolubles	46
2.7.1.1.	La vitamine K	47
2.7.1.2.	La vitamine D	47
2.7.1.3.	La vitamine A	48
2.7.1.4.	La vitamine E	49
2.7.2.	Vitamines hydrosolubles	50
2.7.2.1.	Les vitamines du groupe B	51
2.7.2.2.	La vitamine C	51
3.	Flore intestinale : composition et mise en place	52
3.1.	Définition et généralités	52
3.2.	Colonisation de l'intestin du nouveau-né	53
3.2.1.	Chez le nouveau-né à terme	53
3.2.2.	Particularités du prématuré	54
3.3.	Facteurs influençant la formation de la flore bactérienne chez le nouveau-né.	55
3.3.1.	L'alimentation	55
3.3.2.	Le mode d'accouchement	55
3.3.3.	Autres facteurs intervenant dans la mise en place de la flore bactérienne.	56

4.	Barrière immunitaire intestinal et influence de la flore digestive	56
4.1.	Rôle de défense du liquide amniotique au cours de la vie fœtale	56
4.1.1.	Caractéristique dynamique du liquide amniotique	57
4.1.2.	Rôle antiinfectieux du liquide amniotique	57
4.2.	Système immunitaire intestinal	57
4.2.1.	Mécanismes de protection de la muqueuse intestinale	58
4.2.2.	Développement du système immunitaire intestinal	58
4.2.2.1.	Généralités	58
4.2.2.2.	Le GALT	59
4.2.3.	Rôle de la flore intestinal sur les mécanismes de protection immunitaire intestinaux	60
4.2.3.1.	Induction du système immunitaire muqueux	60
4.2.3.2.	Métabolisme des résidus alimentaires	61
4.2.3.3.	Interaction entre les pathogènes et le système immunitaire digestif	61
4.2.4.	Particularités du prématuré	61
PARTIE 2 :	ALIMENTATION DU PREMATURE	64
I.	Généralités	64
1.	Objectifs de croissance	64
2.	Evaluation de l'état nutritionnel	65
3.	La nutrition du prématuré en pratique	66
II.	Techniques d'alimentation chez l'enfant prématuré	67
1.	Alimentation parentérale	67
1.1.	Généralités	67
1.2.	Technique	68
1.3.	Composition des solutions utilisées chez le prématuré	68
1.4.	Complications et suivi	70
2.	Alimentation entérale	70
2.1.	Initiation de l'alimentation entérale	71
2.2.	Technique	71
2.2.1.	Choix et pose de la sonde	71
2.2.2.	Alimentation continue ou discontinue	72
2.3.	Surveillance	73
2.4.	Laits utilisés en alimentation entérale	73
2.4.1.	Le lait de la propre mère	73
2.4.2.	Le lait de lactarium	73
2.4.3.	Comparaison entre le lait infantile, le lait maternel et le lait de lactarium	74
2.5.	Recommandations concernant l'alimentation entérale des prématurés	74
III.	Allaitement maternel du prématuré	75
1.	Recommandations actuelles	75
1.1.	Au niveau mondial	75
1.2.	Situation en France	76
2.	Bénéfices de l'allaitement	76

3.	Allaitement maternel : rappels	77
3.1.	Anatomie	77
3.2.	Physiologie	77
3.2.1.	La prolactine	78
3.2.2.	L'ocytocine	78
3.3.	Composition du lait maternel	79
3.3.1.	Variation de la composition du lait maternel	79
3.3.2.	Protéines, lipides et glucides du lait maternel	80
3.3.2.1.	Les protéines	80
3.3.2.2.	Les lipides	80
3.3.2.3.	Les glucides	80
3.3.3.	Minéraux et vitamines du lait maternel	81
3.3.3.1.	Les minéraux	81
3.3.3.2.	Les vitamines	81
3.3.4.	Facteurs protecteurs spécifiques et non spécifiques présents dans le lait maternel	81
3.3.5.	Facteurs trophiques du lait maternel	81
4.	Allaitement maternel du prématuré	82
4.1.	Composition du lait de mère de prématuré versus lait de mère à terme	82
4.2.	Supplémentation du lait au cours de l'alimentation du prématuré	83
4.2.1.	Croissance du préterme en l'absence de supplémentation	83
4.2.2.	Recommandations	84
4.3.	Initiation de l'allaitement chez le prématuré	85
4.3.1.	Apprentissage des tétées au sein	85
4.3.2.	Initiation et maintien de la lactation	85
IV.	Les laits industriels pour prématurés	86
1.	Généralités	86
2.	Les laits artificiels	87
2.1.	Pré-Blédilait ®	87
2.2.	Pré-Guigoz +AGPI-LC ®	88
3.	Les Acides Gras PolyInsaturés à longue chaîne	89
3.1.	Données générales	89
3.2.	Utilisation des AGPI-LC chez le prématuré	90
4.	Les pré- et probiotiques	92
4.1.	Définitions	92
4.1.1.	Les probiotiques	92
4.1.2.	Les prébiotiques	93
4.1.3.	Les symbiotiques	93
4.1.4.	L'effet bifidogène	94
4.2.	Critères de sélection	94
4.2.1.	Sélection d'une souche en tant que probiotique	94
4.2.2.	Sélection d'une substance en tant que prébiotique	95
4.3.	Effets des probiotiques	96
4.3.1.	Probiotiques et immunité intestinale	97

4.3.1.1.	Introduction	97
4.3.1.2.	Action des probiotiques sur l'immunité innée	97
4.3.1.3.	Action des probiotiques sur l'immunité adaptative	97
4.3.1.4.	Application en gastroentérologie : les diarrhées à <i>Rotavirus</i>	98
4.3.2.	Probiotiques et système digestif	99
4.3.2.1.	Dans les diarrhées infectieuses (hormis à <i>Rotavirus</i>)	99
4.3.2.2.	La motilité et le transit intestinal	99
4.3.2.3.	Sur l'absorption et la digestion des nutriments	99
4.3.2.4.	Sur l'absorption et le métabolisme des minéraux : exemple du métabolisme phosphocalcique	99
4.3.3.	Connaissances actuelles et perspectives de recherche	100
4.4.	Effets des prébiotiques	101
4.4.1.	Oligosaccharides du lait maternel	101
4.4.1.1.	Effet prébiotique et oligosaccharides du lait maternel	101
4.4.1.2.	Structure des oligosaccharides du lait maternel et impact sur la flore intestinal	102
4.4.2.	Origine des prébiotiques utilisées en nutrition infantile	103
4.4.3.	Effets des prébiotiques	103
4.4.3.1.	Effet sur la fermentation colique	104
4.4.3.2.	Effet sur l'incidence de la dermatite atopique	106
4.4.4.	Acquis et perspectives de recherche	106
4.5.	Utilisations dans l'alimentation infantile des prématurés	106
4.5.1.	Les probiotiques	106
4.5.2.	Les prébiotiques	109
V.	Conclusion	111
PARTIE 3 :	RETOUR A DOMICILE ET DEVENIR DU PREMATURE	112
I.	Devenir à court, moyen et long terme du prématuré	112
1.	Complications de la période néonatale	113
1.1.	Pathologies respiratoires	113
1.2.	Pathologies cérébrales	114
2.	Déficiences de la petite enfance en lien avec la grande prématurité	114
2.1.	Paralysies cérébrales	114
2.2.	Déficiences sensorielles	115
2.3.	Fréquence des déficiences motrices et sensorielles chez l'enfant grand prématuré	116
II.	Retour à domicile	117
1.	Sortie du service de néonatalogie	118
1.1.	Critères de sortie du service de néonatalogie	118
1.2.	Réhospitalisation des enfants prématurés	118
2.	Suivi à domicile	119
2.1.	Pourquoi un suivi ?	119
2.2.	Préparation de la sortie et du suivi	120
2.2.1.	D'un point de vue médical	121
2.2.2.	Préparations du retour auprès des parents	122

2.3.	Les réseaux ville-hôpital	123
2.3.1.	Intérêts des réseaux ville-hôpital	123
2.3.2.	Exemple du réseau « Grandir ensemble en Pays de la Loire »	124
3.	La consultation de suivi	125
3.1.	La croissance et l'alimentation	126
3.1.1.	Croissance	126
3.1.2.	Recommandations concernant l'alimentation après la sortie	126
3.1.3.	Alimentation en pratique	127
3.2.	Les vaccinations	128
3.2.1.	Généralités	128
3.2.2.	Calendrier vaccinal du prématuré	128
3.2.3.	Tolérance	129
3.2.4.	Recommandations	129
III.	Conclusion	130
	CONCLUSION	131
	LISTE DES ANNEXES	132
	BIBLIOGRAPHIE	142

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Définitions de la mortalité infantile (14)	17
Figure 2 : Flore bactérienne intestinale de l'adulte (70)	52
Figure 3 : Protection de la muqueuse intestinale (82)	58
Figure 4 : Organisation anatomique du tissu lymphoïde associé à l'intestin (86)	59
Figure 5 : Approche pharmacologique des effets des probiotiques ou de leur principes actifs dans le tractus digestif (144)	93
Figure 6 : Composition de la flore intestinale et effets bénéfiques des bactéries prédominantes (147)	95
Figure 7 : Effets physiologiques des acides gras à courtes chaînes produits au cours de la fermentation colique (167)	105
Figure 8 : Situation proposée par le réseau d'aval : elle propose pour tous les enfants à haut risque une orientation précoce vers les structures adaptées à la prise en charge. (192).....	124

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Evolution du taux de prématurité entre 1995 et 2005 (10, 12)	16
Tableau II : Maturation de la motricité intestinale en fonction de l'âge gestationnel (41)	31
Tableau III : Besoins hydriques chez l'enfant (52)	43
Tableau IV : Besoins nutritionnels du prématuré : minéraux et oligoéléments. (45)	44
Tableau V : Apports recommandés en vitamines hydrosolubles chez le prématuré. (69)	50
Tableau VI : Evolution de la flore fécale au cours de la vie (70).....	53
Tableau VII : Recommandations concernant la composition d'une solution d'alimentation parentérale pour le nouveau-né à terme et le prématuré. (95).....	69
Tableau VIII : Apports nutritionnels de différentes solutions standard pour nutrition parentérale utilisée chez le prématuré dans les services de néonatalogie (97, 98, 99)	69
Tableau IX : Composition comparative du lait de femme avec le lait de vache (122)	79
Tableau X : Composition moyenne d'un lait maternel mature ou provenant d'une mère de prématuré. (123).....	82
Tableau XI : Taux de protéines (en g/l) dans le lait prématuré (enfant né avant 37 semaines) et à terme pendant les 2 premières semaines de la lactation. (128)	83
Tableau XII : Comparaison de la composition de deux laits : Pré-Blédilait®, utilisé spécifiquement chez les prématurés et Blédilait 1®, utilisé chez le nouveau-né à terme. (135)	88
Tableau XIII : Composition du lait infantile pour prématuré Pré-Guigoz AGPI-LC® (136) .	89
Tableau XIV : Pourcentage de récupération de probiotiques vivants dans les selles après leur ingestion. (144).....	94
Tableau XV : Applications médicales chez l'homme des différentes souches de probiotiques (160)	101
Tableau XVI : Répartition des déficiences à 5 ans par groupe de terme à la naissance (182)	117
Tableau XVII : La sortie du service de néonatalogie : pour ne rien oublier (189)	121
Tableau XVIII : Calendrier vaccinal du prématuré (d'après 198)	128

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide Arachidonique

AG : Age Gestationnel

AGCC : Acides Gras à Chaînes Courtes

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés

AGPI-LC : Acides Gras Poly-Insaturés à Longue Chaîne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Périnatalogie, Obstétrique et Gynécologie

CMM : Complexe Moteur Migrant

DHA : Acide Docosahexaénoïque

ECUN : Entérocolite Ulcéronécrosante

EPIPAGE : EPIdémiologique sur les Petits Ages GEStationnels

Epo : Erythropoïétine

ESPGHAN : Société Européenne de Gastroentérologie et de Nutrition Pédiatrique

FAO : Food and Agriculture Organization

FOS : Fructo-Oligosaccharides

FOScc : Fructo-Oligosaccharides à chaînes courtes

FOSlc : Fructo-Oligosaccharides à chaînes longues

GH : Growth Factor

GOS : Galacto-Oligosaccharides

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : Paralysies cérébrales

PMC : Processus Mentaux Composites

PN : Poids de Naissance

PNNS : Plan National Nutrition Santé

RBP°: Protéine liant le Rétinol

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SA : Semaine d'Aménorrhée

TCM : Triglycérides à Chaînes Moyennes

Introduction

La naissance avant terme fait passer prématurément le fœtus d'une vie intra-utérine, en milieu liquidien sous perfusion et contrôle materno-placentaire, à une vie en milieu aérien où il doit assurer comme *in utero* les synthèses indispensables à son développement et à sa croissance avec des fonctions hépatiques, rénales, cardiorespiratoires, digestives... immatures et avec une assistance placentaire remplacée par une assistance médicale. La prise en charge des prématures vise à assurer au maximum leur survie, tout en conservant toute leur potentialité de développement : développement somatique, neuropsychomoteur intellectuel et sensoriel, afin que celui-ci se rapproche le plus possible de l'enfant eutrophe né à terme.

La définition de la prématurité par l'Office mondial de la Santé date de 1948. Par la suite est née la pédiatrie néonatale. Grâce aux progrès de la médecine, cette spécialité s'est considérablement développée au cours de ces dernières décennies dans le but premier de diminuer la morbidité néonatale. Le développement de la néonatalogie, spécialité de la médecine pédiatrique qui se consacre aux soins du nouveau-né normal ou pathologique, a permis une meilleure prise en charge des prématurés et une amélioration du pronostic de ces enfants.

Ainsi, la survie des enfants prématurés s'est considérablement améliorée au cours de ces dernières décennies. Cette amélioration du pronostic vital a mis la nutrition au premier plan des préoccupations des néonatalogues considérant son impact sur le devenir du prématuré, tant immédiat qu'à long terme, important.

Dans une première partie, nous allons donner des généralités concernant la prématurité, en étudiant l'immaturité digestive et plus particulièrement les besoins nutritionnels spécifiques de ces enfants. Nous nous attacherons ensuite plus particulièrement à la prise en charge nutritionnelle : alimentation parentérale, alimentation entérale, allaitement au sein et aux perspectives de recherche concernant l'amélioration des laits infantiles destinés aux prématurés (acides gras poly-insaturés à longues chaînes, probiotiques et prébiotiques). Dans la troisième partie nous évoquerons le retour à domicile et le devenir à court, moyen et long terme de l'enfant né prématurément.

Partie 1 : La prématurité

La prématurité est une naissance avant le terme normal. Une menace d'accouchement prématuré est une complication potentiellement grave pour l'enfant, qui va naître avant sa complète maturation. Dans cette partie, nous allons développer quelques généralités : de la définition de la prématurité à son épidémiologie en France, ainsi que la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. Puis nous nous intéresserons plus particulièrement à l'immaturité digestive du prématuré : immaturité mécanique, besoins nutritionnels et digestion des nutriments, développement de la flore intestinale, et à son impact sur le développement du système immunitaire intestinal.

I. Généralités

1. Définition

Avec l'augmentation constante du nombre de naissances en France, on voit également augmenter le nombre de prématurés. Nous allons ici nous intéresser à la définition de la prématurité et à ses caractéristiques à la naissance.

1.1. Prématurité et viabilité

La prématurité se définit par une naissance avant terme, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues. Selon la définition retenue par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un enfant prématuré est un enfant né entre la 22^{ème} et la 37^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), plus précisément la fin de la 36^{ème} SA. La prématurité est classée selon différents degrés en fonction de l'âge gestationnel (1) :

- Prématuré simple pour un terme compris entre 32 et 36 SA.
- Grand prématuré pour un terme compris entre 28 et 32 SA.
- Prématurissime ou très grande prématurité pour un terme inférieur à 28 SA.

Cette définition est à distinguer de celle des enfants de très faible poids de naissance c'est-à-dire de poids inférieur à 1500g à l'intérieur de laquelle on distingue les enfants de poids inférieur à 1000g. Il est important de différencier ces 2 définitions : les études menées sur les enfants prématurés doivent également en tenir compte. En effet, au cours d'une enquête menée par EPIPAGE (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels), il a été mis en avant une surreprésentation de retard de croissance intra-utérin (RCIU) chez les enfants de très petits poids de naissance. A contrario, on retrouve une majoration de la morbidité respiratoire et neurologique chez les enfants de moins de 32 SA. Il est donc important de préciser, pour chaque étude effectuée, le critère retenu. Ceci permettra de prendre en compte les cas de RCIU. (2)

Lorsque l'on parle de prématurité, et notamment d'enfant très grand prématuré, se pose systématiquement la question de l'éthique. Dans la législation française, il est reconnu que la personnalité juridique s'acquiert à la naissance pour l'enfant vivant et viable et disparaît avec la mort. Dans ce cadre, toute naissance d'enfant vivant et viable doit faire l'objet d'une déclaration à l'état civil (article 55 du code civil). L'OMS définit la viabilité d'un enfant sur deux critères : une naissance après une durée de gestation au minimum de 22 SA et un poids minimum de 500g, critères retenus dans la circulaire de la direction générale de la santé (DGS) du 22 juillet 2003. Lorsqu'un enfant décède avant qu'il y ait eu déclaration à l'état civil, l'officier d'état civil se doit d'établir un acte de naissance et un acte de décès sous réserve que lui soit présenté un certificat médical attestant que l'enfant soit né en vie et viable (loi 93-22 du 08/01/1993). (3)

Depuis avril 1997, un certificat médical spécifique pour les décès en période néonatal a été mis en place. Celui-ci a pour but d'évaluer les pratiques obstétricales et néonatales. Ce certificat doit être rempli pour tous les enfants nés vivants, répondant aux critères de viabilité établis par l'OMS, et décédant au cours des 4 premières semaines de leur vie, plus précisément entre J-0 et J-27 révolus. L'intérêt de ce certificat est de préciser l'état de l'enfant à la naissance, le déroulement de l'accouchement, les caractéristiques des parents et de préciser la cause du décès. Ces données pourront permettre d'améliorer les statistiques et notamment les données concernant la mortalité néonatale. (4) Depuis le 20 août 2008, un nouveau décret paru au journal officiel précise qu'il est possible désormais de déclarer la naissance d'un enfant mort-né quelque soit le terme et le poids à la naissance. (5)

1.2. Examen du nouveau-né à la naissance

Chaque nouveau-né est classé selon deux critères :

- la maturité, déterminée par l'âge gestationnel
- la trophicité

1.2.1. L'âge gestationnel

La détermination de l'âge gestationnel (AG) repose sur 3 critères cliniques : chronologiques, morphologiques et neurologiques.

✓ Critères chronologiques :

- La date des dernières règles est un élément essentiel mais source de nombreuses erreurs.
- La première échographie, au cours de laquelle on déterminera l'âge de la grossesse en fonction de la longueur de l'embryon, du diamètre de la tête et de la longueur du fémur. Cet âge gestationnel est exprimé en semaines d'aménorrhée (SA).

✓ Critères morphologiques :

Ces critères permettent une évaluation de l'âge gestationnel à l'inspection de l'enfant. Le score de Farr permet de coter différents éléments morphologiques de 0 à 4 et de les totaliser pour obtenir un âge gestationnel. (Annexe 1)

✓ Critères neurologiques :

La maturation neurologique s'effectue au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse et s'effectue sensiblement de la même manière chez un enfant eutrophe (nouveau-né de poids compris entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile) et chez un enfant dysmature. Ce critère est donc le plus fiable pour déterminer précisément l'âge gestationnel d'un nouveau-né. (6)

1.2.2. La trophicité

La trophicité se définit par une taille, un poids et un périmètre crânien qui rentrent dans la courbe de référence. Un nouveau-né est eutrophique quand son poids se situe entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile pour son âge gestationnel. Un nouveau-né est hypotrophique si son poids est inférieur au 3^{ème} percentile pour son poids de naissance, et hypertrophique quand son poids est supérieur au 97^{ème} percentile.

Chaque nouveau-né est systématiquement pesé et mesuré. On mesure également le périmètre crânien. Les valeurs obtenues sont comparées à des courbes de référence (Annexe 2). A partir de ces données, l'enfant est classé selon sa maturité (à terme, prématuré, postmature), et sa trophicité.

On définit ainsi un nouveau-né à terme avec un poids de 3,300kg, une taille de 50cm et un périmètre crânien de 35cm. (7)

2. Epidémiologie

En France en 2008, on dénombre 834000 naissances avec un indice de fécondité dépassant les 2 enfants par femme, soit l'un des meilleurs d'Europe avec l'Irlande. (8) Avec les progrès de la médecine et en particulier dans le domaine de la néonatalogie et des soins périnataux, de nombreux enfants prématurés et très grands prématurés ont pu être sauvés.

2.1. Epidémiologie

Les données épidémiologiques dans le domaine de la prématurité ne sont disponibles que depuis 1995, année de la première étude statistique. Deux autres études périnatales ont ensuite suivis, en 1998 et en 2003 (9). Ces études sont menées en collaboration avec plusieurs institutions dont l'Inserm, la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Elles portent sur l'ensemble des naissances vivantes, en France sur une semaine. (10)

Une association AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Périnatalogie, Obstétrique et Gynécologie), crée en 1980 par le professeur Claude Sureau, effectue également des études statistiques concernant les principaux indicateurs périnataux. Cette association, loi 1901, a été créée en collaboration avec le ministère de la santé. A l'origine, elle avait pour but, l'informatisation des maternités et l'utilisation d'un dossier de périnatalité commun. En 1994, un réseau sentinelle a été mis en place avec pour objectif de surveiller les indicateurs de santé en périnatalité, par la mise en commun des données de différentes maternités. (11)

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats des différentes études épidémiologiques menées depuis 1995 dans le domaine de la prématurité. (Tableau I)

	1995	1998	2003	2005
	Taux standardisés %	Taux standardisés %	Taux standardisés %	Taux standardisés %
<u>Grossesses uniques</u>				
Age gestationnel < 37 semaines	4,5	4,7	5,0	5,9
<u>Grossesses multiples</u>				
Age gestationnel < 37 semaines	39,2	46,8	44,0	61,1
<u>Total des naissances</u>				
d'âge gestationnel < 37 semaines	5,4	6,2	6,3	7,00

Tableau I : Evolution du taux de prématurité entre 1995 et 2005 (10, 12)

On observe une augmentation continue des naissances prématurées en partie due à l'augmentation du nombre de jumeaux. En effet l'augmentation de la prématurité pour les naissances uniques reste peu significative et difficile à mettre en œuvre en raison de la taille des échantillons. De plus, beaucoup de naissances qui ont lieu avant terme sont planifiées, c'est-à-dire déclenchées ou effectuées par césarienne avant que le travail ne commence (10). En 2005, 41,2% des naissances prématurées ont été déclenchées. (12)

Parmi les naissances avant terme, on estimait, en 1998 à 1,6% le nombre d'accouchement ayant lieu avant 33 SA. En 2003, la grande prématurité était estimée à 2% de l'ensemble des naissances. Parmi ces grands prématurés, on dénombrait 0,85% de prématurissimes soit 125 naissances au cours de l'année 2003. (13)

2.2. Mortalité infantile

Malgré les nombreux progrès dans le domaine de la néonatalogie, la prématurité et plus particulièrement la grande prématurité est à l'origine d'une forte mortalité et morbidité néonatale. Le terme de l'accouchement est le critère pronostique principal. En effet l'âge gestationnel permet d'évaluer la maturité du fœtus et joue un rôle primordial dans l'évaluation du pronostic de l'enfant.

On définit différents types de mortalité néonatale (Figure 1) :

- La mortalité néonatale précoce : exprime le taux de décès avant la fin du 6^{ème} jour.
- La mortalité néonatale tardive : exprime le taux de décès entre le 7^{ème} et le 27^{ème} jour.
- La mortalité post-néonatale : exprime le taux de décès entre le 28^{ème} jour et la fin de la 1^{ère} année.

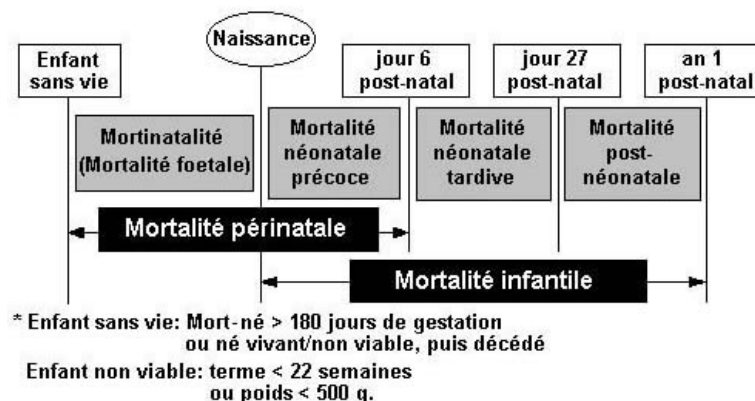


Figure 1 : Définitions de la mortalité infantile (14)

Le taux de mortalité infantile est la somme de ces 3 taux. Elle est calculée sur l'ensemble des enfants viables, présentant des signes de vie à la naissance. (14) Le taux de mortalité infantile en France ne cesse de diminuer. En 2003, il était de 4,37 décès pour 1000 naissances normales et en 2008, le taux de mortalité infantile est de 3,36. (15)

L'étude EPIPAGE menée en France en 1997 par l'Inserm, montre que 15% des prématurés nés avant 33SA décède au cours de leur hospitalisation en service de néonatalogie ou en maternité. Ce chiffre passe de 3% chez les prématurés de 32 SA à 100% pour les enfants de 22-23 SA.

Toutefois pour les naissances avant 26 SA, le pronostic de ces enfants dépend en grande partie de la décision de réanimation ou non, sachant le grand risque de décès et d'handicap pour l'avenir de ces très grands prématurés. Les études menées ont montrées de grandes diversités de prise en charge de ces naissances et notamment dans la décision de réanimation. De plus en plus, cette décision est devenue collégiale et implique également les parents. (16)

En 1997 a été mis en place un certificat de décès néonatal permettant de distinguer les causes de décès et de définir le nouveau-né, le mode d'accouchement et les caractéristiques des parents (cf. précédemment). A partir de ces certificats, une étude (17) a été menée en 1999 permettant d'établir un bilan précis de la mortalité en France. Ce rapport confirme que les décès concernent très majoritairement les enfants grands prématurés ou de faible poids de naissance. Ces décès interviennent dans la majorité des cas au cours de la première semaine de vie. Les causes de mortalité sont représentées par des anomalies congénitales pour les enfants nés après 32 semaines, notamment circulatoires, et plus précisément des anomalies cardiaques qui sont responsables de 12,5% des décès néonataux. Mais dans la plupart des cas, ce sont des affections d'origines périnatales qui sont en cause : affections maternelles, complications maternelles de la grossesse, anomalies du placenta, du cordon et des membranes... L'ensemble des causes d'origine maternelle ou obstétricale représente 12,8% des décès. Dans ce cadre, le décès pour cause de prématurité ou faible poids de naissance n'est retenu qu'en l'absence d'autres étiologies. Dénombrer la mortalité infantile liée à la prématurité, proprement dite, est donc extrêmement difficile. (17)

3. Menace d'accouchement prématuré

La menace d'accouchement prématuré est une complication de la grossesse qui peut présenter un risque grave pour l'enfant à naître. Sa prise en charge doit être rapide et adaptée aux risques encourus par la mère et l'enfant.

3.1. Etiologie

Dans le sens stricte du terme, une menace d'accouchement prématuré se définit par l'association de contractions utérines régulières et douloureuses et de modifications cervicales entre 22 et 36 SA révolues. (18)

Cependant, on peut distinguer différentes origines à un accouchement prématuré, selon qu'il soit spontané ou provoqué et médicalement consenti.

3.1.1. Accouchement avant terme, spontané

On distingue 2 types de causes : les causes maternelles et les causes ovulaires.

Les causes maternelles sont diverses :

- Générales : infections urinaires dans la majorité des cas, infections diverses (grippe, rubéole, toxoplasmose, listériose, salmonellose...), diabète, anémie, ictère.
- Loco-régionales : malformations, infections cervicales.

Certains facteurs favorisent un accouchement prématuré tel que : l'âge (inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans), le tabagisme, les conditions socio-économiques basses ou encore la multiparité.

Les causes ovulaires sont :

- Fœtales : grossesses multiples, malformations, retard de croissance.
- Annexielles : placenta prævia (insertion trop basse du placenta au cours de la grossesse), insuffisance placentaire, hydramnios (quantité trop importante de liquide amniotique). (6)

Dans la majorité des cas, la prématurité est spontanée (70 à 80 % des cas). L'un des facteurs important qui intervient est le contexte socio-économique. L'enquête menée en 2003 sur la périnatalité montre que le taux de prématurité chez les femmes ayant des ressources issues de l'aide publique ou aucune ressource était de 8,5% contre 6,2% chez les femmes ayant des ressources issues d'une activité professionnelle. Ce facteur a de ce fait une grande influence sur le suivi de la grossesse, avec un nombre moindre de consultations au cours de la grossesse, et sur son devenir. (13)

Cependant, le contexte le plus à risque d'un accouchement prématuré reste celui des grossesses multiples. On retrouve également les antécédents d'accouchement prématuré, de mort fœtal ou de faible poids de naissance.

3.1.2. Accouchement avant terme induit

Lorsque le pronostic vital maternel ou fœtal est engagé, il peut alors être envisagé un accouchement prématuré sur décision médicale. Cette situation concerne environ 20% des accouchements prématurés. Les principales causes de prématurité induites sont : rupture prématurée des membranes, hémorragie, retard de croissance intra-utérin, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et pré éclampsie. Dans ces circonstances, l'équipe médicale considère donc que la situation pathologique conduit à un risque supérieur pour la mère et pour l'enfant, à celui engendré par la prématurité ainsi induite. Le plus souvent, c'est une césarienne qui sera effectuée. Cette décision collégiale fait de plus en plus intervenir les parents. (19)

3.2. Prise en charge anténatal et postnatal

L'amélioration de la prise en charge anténatal et postnatal a permis de diminuer les conséquences liées à la prématurité. Cette prise en charge passe par le transfert *in utero*, le traitement par tocolytiques et la corticothérapie. (Annexe 3)

3.2.1. Diagnostic d'une menace d'accouchement prématuré (MAP)

Devant toute menace d'accouchement prématuré, le corps médical évalue le risque d'accouchement prématuré, à l'aide d'un examen clinique, d'une échographie et de marqueurs biochimiques ou infectieux. L'examen clinique a une valeur diagnostique importante dans les cas où le col est très modifié, associé à des contractions utérines régulières, ou à l'inverse lorsque le col est peu modifié et les contractions utérines rares. Dans les situations intermédiaires, l'échographie a une meilleure valeur pronostic. Au cours de cette échographie, on évalue en particulier la longueur cervicale, critère qui a la meilleure valeur prédictive négative. (18)

Afin d'assurer la sécurité de la naissance, certaines mères devront être orientées vers des maternités équipées de structures adaptées à la prise en charge maternel et pédiatrique des grossesses à risque. La décision de transfert d'une maternité à une autre tiendra compte de l'âge gestationnel et de l'examen clinique. Ce transfert *in utero* est contre-indiqué dans les situations suivantes : accouchement imminent, altération du rythme cardiaque fœtale, métrorragies non contrôlées (placenta prævia, rupture utérine). (20) Cependant, le transfert *in utero* est préférable au transfert postnatal.

Le décret de périnatalité du 9 octobre 1998 permet de poser un cadre d'organisation des soins en réseau coordonné afin de garantir une orientation des mères vers un environnement adapté à leur niveau de risque et à celui de l'enfant. Il définit 3 niveaux de maternités (21) :

- Les maternités de niveau 1 : elles ne sont associées ni à un service de néonatalogie, ni à un service de réanimation néonatale sur le site. Elles assurent la prise en charge des grossesses en l'absence de risque, et les soins pédiatriques courants.
- Les maternités de niveau 2 : elles possèdent sur leur site un service de néonatalogie ou de soins intensifs néonataux. Ces maternités sont habilitées à prendre en charge les grossesses à haut risque fœtal et notamment les nouveau-nés hypotrophes à terme de poids supérieur à 1000g et les prématurés de terme supérieur à 32 SA sans pathologie respiratoire.
- Les maternités de niveau 3 : elles disposent d'un service de néonatalogie et de réanimation néonatal sur leur site. Les unités prennent en charge les grossesses à très haut risque materno-fœtal dont les prématurés de moins de 1500g et/ou les prématurés de terme inférieur à 32 SA.

3.2.2. Prise en charge anténatal médicale

Devant une menace d'accouchement prématuré, le traitement repose sur 3 points :

- la mise au repos,
- la mise en place d'un traitement tocolytique (interruption des contractions utérines),
- le traitement étiologique de la menace d'accouchement prématuré : infection urinaire ou vaginale, hydramnios (excès de liquide amniotique). (19)

La tocolyse (inhibition des contractions utérines) seule ne peut résoudre le problème de la prématurité. Les infections étant la cause majoritaire de prématurité, le traitement par tocolytique n'a dans ce cadre que peu d'intérêt. De plus, la tocolyse est souvent utilisée par excès car les critères prédictifs de prématurité sont imparfaits. Les β -mimétiques majoritairement utilisés dans cette indication ont de nombreux effets secondaires et contre-indications maternelles. La prolongation, même courte, de la grossesse grâce à ces traitements permet toutefois d'organiser un transfert *in utero* et d'administrer une cure de corticoïdes.

✓ Les β -mimétiques sont considérés depuis des dizaines d'années comme les tocolytiques de référence. De nombreuses études réalisées *versus* placebo ont démontré leur efficacité dans cette indication. Leur mode d'action par stimulation des récepteurs β_2 adrénergiques explique également leurs nombreux effets secondaires.

✓ Les inhibiteurs calciques et plus particulièrement la nifédipine (Adalate®) et la nicardipine (Loxen®), ont une action relaxante sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de la vessie et de l'utérus. Leur absence d'effet vasodilatateur sur le système veineux permet une meilleure tolérance. Les inhibiteurs calciques ont une efficacité comparable à celle des β -mimétiques et sont de ce fait, largement utilisés en obstétrique hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

✓ Les antagonistes de l'ocytocine agissent par compétition au niveau des récepteurs à l'ocytocine. La molécule utilisée en obstétrique, l'atosiban (Tractocile®), a une efficacité comparable aux molécules de référence et semblerait dépourvue d'effets secondaires. Son indication retenue pour l'obtention de l'AMM porte uniquement sur la menace d'accouchement prématuré. Mais son prix élevé limite son utilisation.

Le choix de l'une ou l'autre de ces molécules tiendra compte des effets secondaires, des contre-indications, du prix et des protocoles habituels du service. (22)

3.2.3. Utilisation de la corticothérapie en anténatal et postnatal

3.2.3.1. Intérêts de la corticothérapie

La corticothérapie chez les femmes hospitalisées pour MAP en 2005 est utilisée dans 56,9% des cas et est en constante augmentation depuis la mise en place des recommandations de pratique clinique en 2002. (23)

La corticothérapie par voie générale ou par inhalation est très largement utilisée chez le prématuré, ceci en raison du grand nombre de syndrome de détresse respiratoire idiopathique également nommée maladie des membranes hyalines. Les décès chez les enfants nés entre 24 et 32 SA sont fréquemment dus à un syndrome de détresse respiratoire ou à d'autres affections respiratoires. Il représente 10,1% des causes de décès chez les enfants de 27-28 SA. (17)

Ce syndrome, due à une immaturité pulmonaire, se caractérise par un déficit en surfactant et provoque une insuffisance respiratoire chez le nouveau-né à la naissance. La ventilation artificielle par oxygénothérapie se révèle nécessaire bien qu'elle puisse engendrer des lésions pulmonaires précoces. A long terme, une inflammation pulmonaire chronique va s'installer et entraîner une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) aujourd'hui dénommée « maladie pulmonaire chronique du prématuré ». Cette dysplasie broncho-pulmonaire aggrave la mortalité à court et long terme et entraîne une nécessité d'oxygénothérapie à 36 SA et 28 jours d'âge postnatal. Cette atteinte fonctionnelle pulmonaire peut persister jusqu'à l'âge adulte avec un risque d'augmentation d'atteinte neurologique. Elle touche de 20 à 40 % des prématurissimes. (24)

L'utilisation de corticoïdes en anténatal et postnatal se justifie par le rôle naturel stimulant des corticoïdes dans la maturation pulmonaire. C'est en fin de gestation que le développement pulmonaire est le plus important. Cependant, dès le deuxième mois de gestation, le poumon fœtal présente une haute affinité pour le cortisol. Leur utilisation systémique en postnatal permet de diminuer la durée de la ventilation mécanique et de l'oxygénothérapie.

3.2.3.2. Modalités de la corticothérapie chez les prématurés

En anténatal on utilisera la bétaméthasone au cours de la phase aigue de menace d'accouchement prématuré. En postnatal, la corticothérapie systémique est classiquement définie selon trois phases d'administration : précoce (moins de 96h de vie), modérément précoce (entre 7 et 14 jours d'âge postnatale), tardive (plus de 3 semaines de vie). Cette dernière est utilisée chez les enfants présentant une assistance ventilatoire persistante. L'hydrocortisone et la dexaméthasone sont les molécules les plus prescrites au cours de cette période. Dans les 2 semaines suivant la naissance, la corticothérapie par inhalation est également largement utilisée malgré une absence de bénéfice significativement démontrée. (24)

L'innocuité de la corticothérapie aux doses actuellement utilisées n'est pas établie. Les complications fréquemment retrouvées, mais bien prise en charge, sont classiquement l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle. En cas d'administration précoce, on peut retrouver des complications plus sévères au niveau intestinal tel qu'une hématomèse ou une perforation digestive. Mais le plus préoccupant reste la toxicité neurologique : réduction de la croissance cérébrale suivie d'une augmentation de l'incidence des troubles du développement psychomoteur. (25) Le suivi d'une cohorte d'enfants traités précocement par dexaméthasone pendant 4 semaines, a montré une diminution de la taille, du périmètre crânien et des performances psychomotrices. Dans cette étude les doses de dexaméthasone étaient de 0,25

mg/kg toute les 12 heures, initiées 12 heures après la naissance, pendant une semaine puis diminution des doses progressivement jusqu'à l'arrêt complet à J28. Les résultats de cette étude ont conclu à un risque non négligeable de troubles psychomoteur chez les prématurés recevant précocement de la dexaméthasone. Son utilisation n'est donc pas recommandée dans la prévention de la « maladie pulmonaire chronique du prématuré ». (26) L'alternative à l'utilisation de la dexaméthasone dans la prévention de la dysplasie bronchopulmonaire serait, selon de récentes études, l'hydrocortisone qui aurait un effet protecteur durant les 10 premiers jours de vie. (25)

Bien que l'utilisation de glucocorticoïdes ne doit pas être remise en cause en prénatal, il convient de rester prudent quant à l'utilisation de cette thérapeutique chez les prématurés. L'utilisation précoce de dexaméthasone chez le grand prématuré en postnatal doit être déconseillée. (25) De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation : les rétinoïdes (vitamine A) qui ont un rôle important dans la croissance pulmonaire normale et le monoxyde d'azote qui pourrait jouer un rôle dans l'alvéogenèse. (24)

II. Immaturité digestive

L'établissement de la nutrition chez l'enfant prématuré doit prendre en compte l'immaturité de nombreuses fonctions dont l'immaturité digestive qui a un rôle direct sur la digestion et l'absorption des nutriments.

Le système gastro-intestinal n'est pas seulement un organe de digestion et d'absorption des nutriments, il joue également un rôle important dans les fonctions endocrines, exocrines, neuronales et immunologiques.

Chez l'Homme, la maturation des fonctions de digestion et d'absorption est très précoce au cours de la vie utérine. L'intestin subit une croissance exceptionnelle au cours de la vie fœtale. Cette augmentation importante de la surface est directement impliquée dans la capacité d'absorption des éléments nutritifs. La survie du nouveau-né prématuré va dépendre de sa capacité à s'adapter à la vie extra-utérine. Cette adaptation passe par un apport nutritionnel adéquat permettant d'assurer une croissance physique et un développement psychomoteur à plus long terme.

Dès la fin du deuxième trimestre de grossesse, le développement structural et fonctionnel du tube digestif fœtal rend possible une alimentation entérale avec pratiquement les mêmes capacités qu'un nouveau né à terme. Cependant, certaines fonctions sont incomplètement développées chez le nouveau-né à terme et d'autant plus chez le prématuré : la sécrétion d'amylase pancréatique est nulle, la sécrétion de lipase est faible et la sécrétion de sels

biliaires est basse. Toutefois, le nouveau-né à terme possède les capacités fonctionnelles nécessaires à la digestion et à l'absorption des graisses, du fait de l'utilisation de voies secondaires. (27, 28)

On considère que le processus de digestion-absorption est un processus bien développé chez les prématurés : il n'entraîne que peu de limitations dans la digestion et l'absorption du lactose, des protéines et des acides gras à longues chaînes. Il apparaît que l'incoordination succion-déglutition et l'immaturité de la motilité intestinale chez les prématurés entraîne des difficultés dans la mise en place de la nutrition et prolongerait l'hospitalisation. Ces difficultés sont en relation directe avec l'âge gestationnel. (29)

Le développement du système digestif est présenté selon différents axes : la fonction mécanique, la fonction d'absorption et de digestion, le développement de la flore intestinale et son impact sur le développement du système immunitaire intestinal.

1. Immaturité mécanique

Le facteur déterminant la nutrition par la bouche du nouveau-né prématuré est la fonction mécanique du tube digestif. Cette fonction comprend la coordination succion-déglutition, la tonicité du sphincter gastro-œsophagien, la vidange gastrique et la motilité intestinale.

1.1. Succion-déglutition

La réussite d'une alimentation orale chez le nouveau-né et plus particulièrement chez le prématuré dépend de ses capacités à coordonner efficacement une succion nutritive et une déglutition. L'alimentation orale nécessite une coordination entre succion, déglutition et respiration.

1.1.1. Développement au cours de la vie fœtale

Dès la 9^{ème} semaine de vie intra-utérine, les premiers réflexes oraux apparaissent. Vers la 11^{ème} semaine, le fœtus a ses premières déglutitions. Au cours de sa vie fœtale, le fœtus déglutit entre 200 et 760 ml de liquide amniotique par jour à partir de 15 à 20 semaines. Différents réflexes oraux vont progressivement se mettre en place au cours de la vie intra-utérine dans le seul but de se nourrir.

Parmi ces réflexes, il y a :

- le réflexe nauséeux qui est un réflexe de protection déclenché lorsque le système gustatif détecte une substance de texture, un goût ou une température trop différente de celle du lait maternel.
- le réflexe de frouissement qui permet à l'enfant d'attraper le mamelon,
- l'automatisme d'orientation de la langue,
- le réflexe de morsure,
- le réflexe de succion, actif dès la 12^{ème} semaine de vie intra-utérine et qui se manifeste dès l'introduction de la tétine, du mamelon ou d'un doigt dans la bouche. Pendant la succion, la déglutition est inhibée mais l'enfant peut respirer. (30)

1.1.2. Le réflexe de succion

La succion consiste en une alternance rythmique de mouvements de succion et d'expression, mécanisme consistant à exercer une pression positive par compression du mamelon ou de la tétine, entre le palais et la langue.

On distingue trois stades de succion nutritive selon l'âge gestationnel :

- ≤ 32 SA : immaturité de la coordination succion-déglutition
- entre 32 et 36 SA : maturation progressive avec apparition de bouffées brèves constituées de 4 à 7 mouvements de succion non coordonnées à la déglutition.
- ≥ 37 SA : on observe une succion nutritive mature.

La succion nutritive mature se définit en deux phases : une bouffée de 10 à 30 mouvements de succion toute les 1,5 à 2 secondes, suivie d'une pause. La succion non nutritive se définit par des mouvements de succion plus rapide (toute les 2 secondes) et des pauses plus courtes. Chez les grands prématurés l'apparition d'une succion nutritive mature est d'abord le fait d'une alternance succion/expression pour aboutir à une coordination mature du système succion, déglutition et respiration. (31)

1.1.3. Le mécanisme de déglutition

La déglutition a pour fonction le transport des liquides et de la nourriture, et la protection des voies respiratoires. Le mécanisme de déglutition se déroule en 3 phases : aspiration, propulsion puis propulsion réflexe.

La déglutition est un système complexe régulée par de nombreux éléments neuronaux qui nécessite une stimulation par un bol alimentaire. Le passage du bol alimentaire de la cavité buccale à l'œsophage suit le chemin le plus sûr de façon à réduire le risque d'aspiration et/ou, le chemin où il rencontrera le moins de résistance de façon à conserver le maximum d'énergie. Ce sont les contractions de l'hypopharynx qui permettent la propulsion du bol

alimentaire par formation d'une pression permettant le passage du sphincter œsophagien. L'absorption au cours de la phase inspiratoire de la respiration permet une dépense d'énergie moindre. Cependant elle entraîne également un risque accru de fausse route. (32)

Lorsque le nouveau-né déglutit, la respiration est inhibée. L'interruption de la respiration au cours de la déglutition peut durer de 350 à 700ms, sachant qu'un cycle inspiration/expiration dure de 0,7 à 1s. La respiration et la déglutition interfèrent donc entre elles surtout lorsque les déglutitions sont fréquentes. Certaines études ont montrés que l'inhibition de la respiration au cours de la déglutition n'était pas systématique, mais cela ne concerne que de très rares cas. (31,33)

Chez le nouveau-né prématuré, la déglutition se déroule au cours de n'importe quelle phase de la respiration, elle peut interrompre aussi bien la phase inspiratoire qu'expiratoire. Le cycle respiratoire reprend son rythme très rapidement après cette interruption. (33) Lors de l'introduction de l'alimentation orale chez le prématuré comme chez le nouveau-né à terme, l'absorption est plus fréquemment observée au cours de la phase d'apnée. Cette phase dite d'apnée est une phase pendant laquelle la respiration est stoppée pendant plus de 3 secondes. Elle est à différencier des inhibitions de respiration liées à la déglutition. (34) Au cours de la maturation, le prématuré décale sa déglutition pendant la phase inspiratoire. Ceci permet une amélioration des capacités respiratoires et de la nutrition par voie orale.

La dangerosité de l'alimentation orale chez le prématuré est communément attribuée à l'incoordination succion-déglutition, mais de nombreuses études ont démontré qu'il était plus probable que ce soit l'incoordination déglutition-respiration qui soit en cause. (32)

1.1.4. Evolution

A la naissance, le nouveau-né possède un ensemble de réflexes nécessaires à son orientation dans l'espace et à sa recherche de nourriture qui vont lui permettre de vivre et non de survivre. Il reste toutefois dépendant de son entourage affectif et matériel. La maturation du réflexe succion-déglutition est liée à la maturation psychomotrice de l'enfant qui utilise les voies de la motricité volontaire, ou voies géniculées.

Dans ce cadre, la maturation neurologique va avoir deux principaux objectifs :

- grâce à la mémorisation corticale, l'enfant va devenir de plus en plus performant et va pouvoir augmenter le volume de ses tétées.
- certains réflexes oraux vu précédemment vont être inhibés tel que le réflexe nauséeux. Petit à petit, l'enfant va apprendre les goûts sans que cela ne déclenche de réflexe de nausée.

Le nouveau-né va apprendre à contrôler la pratique du mécanisme de succion, mais il ne pourra pas contrôler le déroulement du réflexe de déglutition. Si, à la naissance, le nourrisson a un modèle succion-déglutition dit automatico-réflexe, celui-ci va progressivement évoluer vers une mastication-déglutition dite automatico-volontaire à partir de 6 mois de vie. (30)

Pour l'enfant né prématurément, l'organisation rythmique succion-déglutition n'est mature qu'entre 34 et 36 semaines. Le fait d'une naissance prématurée accélère l'acquisition d'un profil mature chez les enfants nés entre 34 et 36 semaines. Chez les prématurés de moins de 32 semaines, l'alimentation par voie orale est inefficace voire dangereuse car il existe une immaturité complète de la coordination succion-déglutition. La nutrition est donc effectuée par sonde. Mais ce mode d'alimentation ne permet pas de contourner l'immaturité du sphincter gastro-œsophagien, de la vidange gastrique ou encore de la motilité intestinale. (28)

1.2. Reflux gastro-œsophagien (RGO) et vidange gastrique

1.2.1. Développement fonctionnel de l'œsophage et de l'estomac

L'œsophage humain peut être individualisé à partir de la 8^{ème} semaine de gestation. Il se présente sous la forme d'un tube creux tapissé d'un épithélium sur lequel on retrouve une ébauche de tissu nerveux et musculaire. La maturation de ces tissus se déroule pendant les 8 semaines suivantes jusqu'au début de la déglutition fœtale.

A la 11^{ème} semaine de la vie embryonnaire, l'estomac et l'œsophage sont en place et les premières déglutitions de liquide amniotique ont lieu.

L'estomac est le lieu où débute le processus de digestion alimentaire par la sécrétion d'acide et de pepsine. L'estomac sécrète également du mucus et des mucoprotéines, le facteur intrinsèque (F1) ainsi que la gastrine et la somatostatine (31) :

- La sécrétion acide permet l'initiation à la digestion et a un rôle antimicrobien. Cette sécrétion est présente dès la naissance pour le nouveau-né à terme. La sécrétion acide chez le nouveau-né prématuré est présente dès le premier jour de vie et peut permettre de maintenir un pH gastrique en dessous de 4. L'acidité gastrique n'est pas significativement différente chez les nouveau-nés de moins de 36 SA de celle des nouveau-nés à terme.
- Le mucus, riche en bicarbonate a un rôle de protection de la muqueuse gastrique : protection contre l'acidité gastrique et contre certains médicaments utilisés en néonatal (corticoïdes). Le surfactant gastrique peut être détecté à partir de 30 SA.
- Le facteur intrinsèque dont la sécrétion est plus précoce que la sécrétion acide est présent dans l'heure qui suit la naissance chez le nouveau-né à terme. Son taux au cours des 48 premières heures est quasiment équivalent chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré de 32 semaines.

1.2.2. Définition du reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit par un passage involontaire du contenu stomacal vers l'œsophage. Il est souvent asymptomatique, mais on peut retrouver des symptômes tels que vomissements et régurgitations. Le diagnostic peut également être fait au stade de complication : œsophagite (complication la plus courante du RGO), troubles respiratoires (pneumopathies, toux nocturnes, apnée) ou encore signes de malnutrition et de retard de croissance. Les RGO sont souvent retrouvés en postprandial, mais également 1 à 2h après le repas. Ces reflux peuvent également entraîner des réactions comportementales : pleurs, irritabilité, insomnie. (35) Ils peuvent entraîner des troubles importants rendant difficile la mise en place d'une nutrition.

La question du lien entre RGO et apnée est encore en suspens. L'apnée est un trouble respiratoire fréquemment retrouvé chez le prématuré. On retrouve également ce symptôme chez le nouveau-né à terme mais moins fréquemment et avec des épisodes de plus courte durée. Le diagnostic d'apnée du prématuré est un diagnostic d'exclusion. Sa prise en charge permet de diminuer la morbidité. En pratique clinique, de nombreux enfants prématurés reçoivent un traitement anti-reflux, avec l'espoir que ce traitement puisse également réduire la fréquence et la gravité des épisodes d'apnées. Cependant, les différentes études menées montrent des résultats contrastés. Une étude récente effectuée par une équipe italienne sur des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 33 SA, a démontré qu'un taux variable d'apnée peut être déclenché par le RGO chez les très grands prématurés. Le lien entre RGO et apnée est donc bien établi. Les écarts de résultats entre cette étude et les études précédentes peuvent s'expliquer par les méthodes utilisés (mesure du pH du reflux). (36)

1.2.3. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien et épidémiologie

Le RGO pathologique chez le nourrisson peut être associé à différents facteurs : immaturité ou relâchement transitoire du sphincter bas de l'œsophage, vidange gastrique lente, réduction gravitationnelle et péristaltique de la masse refluee de l'œsophage inférieur. (35) Le reflux peut être neutre, acide ou basique. Un autre facteur doit être pris en compte : l'acidité du contenu gastrique. C'est un facteur physiopathologique important dans le développement de ces symptômes et complications. Après le repas, le contenu gastrique est tamponné par le lait. Par conséquent, le reflux est donc faiblement acide dans l'heure suivant le repas ($4 < \text{pH} < 7$) et le reflux acide ($\text{pH} < 4$) se produit plus tardivement au cours de la digestion. (37)

L'œsophage de l'enfant prématuré montre des vitesses de propagation lente et une durée de contraction prolongée par rapport au nouveau-né à terme. De plus, la vidange gastrique est plus lente chez les prématurés et conduit à un volume gastrique résiduel plus important. Cette vidange gastrique inachevée est directement en relation avec le reflux gastro-œsophagien. Mais le mécanisme expliquant en grande partie le RGO est un mécanisme de relaxation transitoire du sphincter gastro-œsophagien. Cette relaxation est déclenchée par une distension gastrique induite par une stimulation de récepteurs situés au niveau proximal de l'estomac. Certaines études ont toutefois soulevé l'hypothèse d'un mécanisme plus complexe qu'une simple réponse réflexe à une stimulation. (27, 37)

La prévalence du RGO est discutable car de nombreuses techniques, utilisées dans les différentes études, se basent sur la mesure de l'acidité gastrique. Or, celui-ci n'est pas forcément acide. Le reflux gastro-œsophagien reste toutefois fréquemment retrouvé dans les services de néonatalogie. De nouvelles études portant sur des mesures autres que l'acidité apporte de nouvelles données. Certaines ont émis l'hypothèse d'un rôle du RGO chez le nouveau-né de faible poids, dans le développement d'adénocarcinome œsophagien chez l'adulte. (27)

1.2.4. Prise en charge

De nombreux moyens thérapeutiques sont à disposition pour le traitement du reflux gastro-œsophagien : positionnement, épaississants, mesures diététiques, antiacides, pansements, prokinétiques, antisécrétoires.

Mais la prise en charge du RGO chez le prématuré est toujours en discussion. Le traitement de premier choix reste conservateur : diététique et postural. Les données concernant l'utilisation de traitements médicamenteux sont insuffisantes et concernent majoritairement le nourrisson à terme.

1.2.4.1. Traitements médicamenteux

✓ Les prokinétiques constituent la première catégorie avec la dompéridone (Motilium®), le métoclopramide (Primperan®) puis le cisapride (Prépulsid®), bien que très peu d'études aient prouvés leurs efficacités chez le prématuré.

✓ Les pansements et antiacides permettent de diminuer l'acidité du reflux. Le pansement le plus utilisé est l'alginat de sodium (Gaviscon®) dont l'efficacité est augmentée en association avec la dompéridone. La ranitidine (Raniplex®) est utilisée comme antiacide (anti-H₂). (38) Une étude récente portant sur 12 prématurés traités par alginat de sodium pour des reflux gastro-œsophagien a montré une diminution du nombre et de la durée de ses reflux chez les enfants recevant l'alginat de sodium. Cependant, les différences entre les deux groupes n'étant pas significative, une étude sur un échantillon plus important est nécessaire pour valider ces résultats. (39)

1.2.4.2. Choix de position

L'augmentation du RGO après le changement des couches est liée à une pression intra-abdominale.

De nombreuses études ont évaluées l'effet du positionnement de l'enfant sur le déclenchement du RGO. Dans l'une d'elle, on a comparé deux protocoles :

- 1^{er} protocole : on positionne l'enfant dans l'heure suivant l'alimentation en position latéral droite et pendant les 2 heures suivantes en position latéral gauche.
- 2^{ème} protocole : on positionne l'enfant dans l'heure suivant l'alimentation en position latéral gauche et pendant les 2 heures suivantes en position latéral droite.

Les résultats de cette étude ont montrés que le premier protocole permet pratiquement d'éliminer le reflux liquide en période postprandial tardive quand le contenu gastrique est le plus acide. De plus, ce protocole favorise la vidange gastrique. Ces résultats concordent avec de nombreuses études qui ont constatées que la position latérale droite avait un effet négatif sur le reflux gastro-œsophagien.

Le changement de la position latérale droite à la gauche au cours de la digestion permet de stopper le RGO liquide et déclenche le RGO gazeux. Ce changement de type de reflux est lié à la configuration de l'estomac : en position latérale droite, le liquide est au niveau du sphincter gastro-œsophagien. En effet, les effets du changement de position sur le reflux gastro-œsophagien et la vidange gastrique sont le résultat de la modification anatomique de l'estomac et de la distribution intragastrique de son contenu, tant au niveau pylorique qu'au niveau de la jonction gastro-œsophagienne. (37)

1.2.4.3. En pratique

L'épaississement du lait n'ayant pas été étudié chez le prématuré, il reste toutefois recommandé ainsi que les mesures de positionnement. Si toutefois les symptômes persistent malgré ses mesures hygiéno-diététiques, l'alginat de sodium associé à la dompéridone reste prescrit faute de traitement plus efficace. On aura recours au cisapride seulement en l'absence d'amélioration. (38)

1.3. Motilité intestinale

La maturation de la motricité digestive se poursuit durant toute la grossesse et se prolonge au-delà de la naissance à terme. Le développement de la motricité digestive dépend de la structure musculaire lisse de la paroi et de son système de commande (régulation nerveuse et contrôle hormonale puissant). Les troubles observés en lien avec cette immaturité comportent ballonnement, constipation et douleurs.

1.3.1. Rappels physiologiques

La motricité intestinale est assurée par les fibres musculaires lisses qui apparaissent entre 12 et 14 semaines. Elles sont disposées en deux couches : la couche circulaire interne qui apparaît la première, puis la couche longitudinale externe. Contrôlée par le système nerveux entérique, l'activité de ses fibres est également modulée par le système sympathique et parasympathique, ainsi que par le système nerveux central et les hormones gastro-intestinales tel que la motiline.

Chez l'adulte, on distingue deux types d'activités motrices : l'activité à jeun et l'activité postprandiale. A jeun, l'activité se caractérise par la survenue de trois phases :

- Phase quiescente, (phase I) avec pas ou très peu de contractions, qui dure quelques minutes,
- Phase de contractions irrégulières (phase II),
- Phase de contractions cycliques (phase III) débutant dans l'antrum gastrique et se propageant au travers de tout l'intestin jusqu'à l'iléon. Cette dernière phase permet la propulsion du bol alimentaire par l'intermédiaire de complexes moteurs migrants (CMM). (31)

Le complexe moteur migrant correspond à une activité mécanique intermittente. C'est un mode de survenue cylindrique des activités électriques de l'intestin. Ces variations de potentiels peuvent être rapide et brève : « spike », ou lente et permanente : « REB » (rythme de base). (40) Les contractions anarchiques plus ou moins propagées de la phase II vont augmenter jusqu'à la phase III suivante qui permet un nettoyage du contenu digestif. La succession des 3 phases est abolie par la prise d'un repas.

L'activité postprandiale se caractérise par une rupture de l'activité cyclique de la motricité et est sous l'influence des hormones digestives et pancréatiques. La durée de la phase postprandiale et le délai de réapparition de la motricité à jeun sont dépendants du contenu du repas et de la quantité de calories apportées. (41)

1.3.2. Particularités du prématuré

Différents auteurs ont pu mettre en évidence une maturation « programmée » et stéréotypée de la motricité de jeûne de l'intestin grêle du prématuré. On distingue 4 stades évolutifs selon l'âge gestationnel (Tableau II).

	Âge gestationnel (SA)	Intervalle entre les complexes (min)	Vitesse de propagation (cm/min)
<u>Stade 1 :</u> contractions anarchiques	< 31		11
<u>Stade 2 :</u> bouffées	31-34	12	11
<u>Stade 3 :</u> bouffées prolongées	35	12	11,7
<u>Stade 4 :</u> complexes moteurs migrants	à partir de 37-42	moyenne : 25	12

Tableau II : Maturation de la motricité intestinale en fonction de l'âge gestationnel (41)

- Avant 31 SA, la motricité du grêle est constituée de contractions de faible amplitude, de survenue anarchique, non organisée et qui ne se propage pas,

- Entre 31 et 34 SA, on constate l'apparition de bouffées de contraction survenant environ toutes les 10 minutes. Ces bouffées ne vont tendre à se propager qu'à partir de 34 semaines.
- A partir de 35 semaines, on constate une augmentation de la durée des bouffées et une acquisition de la propagation.

La motilité postprandiale est identique à l'activité à jeun chez le prématuré de moins de 34 semaines. Ce n'est qu'à partir de 34 semaines que l'on observe un début d'organisation cyclique. A partir de 35 semaines, le CMM est complètement interrompu par le repas et une activité proche de la phase II le remplace. Le caractère cyclique, avec une phase III correctement propagée, ne se retrouve qu'à partir de 37-39 semaines. La qualité de l'activité postprandiale est un marqueur de tolérance digestive chez le prématuré. De plus, elle semble inductible par l'alimentation entérale, par voie nasogastrique ou duodénale : une quantité minimale est capable d'induire une réponse motrice correcte.

Ainsi, le développement de l'organisation de la motricité de jeûne est parallèle à l'âge gestationnel et à la maturation du système nerveux entérique et du système nerveux central. A l'inverse, la tolérance digestive et l'adaptation motrice à l'alimentation pourraient être induites par l'alimentation elle-même. (41)

L'effet de la mise en place d'une nutrition entérale précoce chez le prématuré est bien connu. Une alimentation entérale dès les premiers jours de vie avec des quantités minimales de lait (18 ml/kg/jour) permet d'accélérer la maturation de la fonction motrice intestinale. Cette mise en place précoce permet également une augmentation du taux plasmatique des hormones gastro-intestinales et une meilleure tolérance alimentaire pour l'avenir.

De plus, l'activité motrice intestinale est modifiée en fonction du rythme d'administration. Une administration par bolus de 15 min permet de diminuer la motricité duodénale et donc de retarder la vidange gastrique. A l'inverse, l'administration de la même quantité sur une durée de 2 heures, entraîne une augmentation de la motricité duodénale. (31)

2. Besoins nutritionnels et digestion des nutriments

Les besoins nutritionnels du prématuré doivent lui permettre de suivre une croissance similaire à celle du fœtus au cours du dernier trimestre de grossesse. Cependant, à la sortie du service de néonatalogie, le nouveau-né prématuré montre souvent un retard de croissance qui porte surtout sur le poids souvent inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de croissance intra-utérine. Le prématuré est plus sensible que le nouveau-né à terme à toute carence comme à tout excès. De plus, il présente une immaturité de nombreuses fonctions et notamment digestive, hépatique et rénale, qui rend plus difficile la prise en charge nutritionnelle.

2.1. Les protéines

Les protéines ont des fonctions diverses au sein de la cellule et de l'organisme. Elles sont nécessaires à la synthèse d'enzymes, d'hormones et sont cruciales pour la croissance, le développement et la réparation tissulaire. Les protéines s'accumulent majoritairement au cours du troisième trimestre de grossesse. Les prématurés sont donc à haut risque de catabolisme. (42)

2.1.1. Digestion

La digestion des protéines chez le nouveau-né commence dans l'environnement acide de l'estomac et se poursuit dans la partie distale de l'intestin par action de différentes protéases.

La digestion gastrique des protéines se déroule en 2 phases : la phase de dénaturation par l'acide chlorhydrique (HCl) puis une phase d'hydrolyse par la pepsine gastrique. Chez le prématuré la phase de digestion gastrique est faible en raison d'une sécrétion limitée de pepsine qui représente 5 à 10% du taux retrouvé chez le nouveau-né à terme. De plus l'acidité gastrique du prématuré alimenté par sonde, est souvent supérieure à 5. Or la pepsine gastrique a un pH optimal de 2. La digestion des protéines chez le prématuré comme chez le nouveau-né à terme sera donc principalement intestinale.

Au niveau intestinal, la digestion est assurée par l'action de protéases pancréatiques : trypsine et chymotrypsine détectées au niveau fœtal à partir de 25 semaines de gestation. Les peptides produits sont ensuite hydrolysés par les entérokinases de la bordure en brosse. Ces dernières permettent l'activation de trypsinogène en trypsine qui active à son tour d'autres zymogènes pancréatiques. L'activité des entérokinases est détectable dans la lumière intestinale dès 24 semaines de gestation. Les seuls enzymes actifs chez le nouveau-né sont donc l'entérokinase, la trypsine et la chymotrypsine.

Pour être absorbés par les entérocytes, les peptides contenant plus de 3 acides aminés doivent préalablement être hydrolysés. Les transporteurs d'acides aminés et de peptides sont détectables entre la fin du premier et le début du second trimestre de gestation. Le transport dans les cellules n'est donc pas un facteur limitant. On peut donc supposer que les protéines hydrolysées sont mieux tolérées. (27, 31)

Au cours d'une étude récente menée chez des nouveau-nés sains, il a été démontré que les formules avec une hydrolyse protéique élevée sont plus rapidement digérées ($t_{1/2}$ = 46 min) que les formules partiellement ou non-hydrolysées ($t_{1/2}$ = 55 min). Cette même équipe avait précédemment démontré que la digestion était plus rapide chez les nourrissons nourris au lait maternel par rapport aux nourrissons nourris par une formulation standard. L'utilisation de formules à base de protéines fortement hydrolysées est donc recommandée chez les enfants dont la vidange gastrique est ralentie, donc chez les prématurés. (43)

2.1.2. Besoins nutritionnels

La couverture optimale des besoins nutritionnels pour la croissance des prématurés est difficile du fait de cette prématurité et de la morbidité néonatale existante. On retrouve souvent un retard de croissance postnatal chez le prématuré à la sortie du service de néonatalogie. De nombreuses études ont évalués ce retard de croissance postnatal. Il a été démontré qu'il existait un déficit énergétique et protéique cumulatif qui se réalisait au cours des premières semaines de vie chez le prématuré. Pour tenter de réduire le développement de ce retard de croissance postnatal, il est important de réduire la malnutrition au cours des premières semaines de vie en adaptant les apports aux besoins pour favoriser une croissance de rattrapage. (44)

Pour assurer une accumulation protéique optimale, les recommandations suggèrent **un apport de 3 à 3,6 g/kg/jour** dès les premiers jours de vie (45), contre 1,5 g/kg/jour chez le nouveau-né à terme. Cet apport de 3 à 3,6 g/kg/jour permet une rétention protéique similaire à celle du fœtus *in utero* au cours du troisième trimestre de grossesse qui est en moyenne de 2 g/kg/jour. Ce niveau d'apport n'entraîne pas de surcharge métabolique si l'organisme est dans un état d'anabolisme et s'il s'accompagne d'un apport énergétique suffisant (>30 kcal/g de protéines). Chez le prématuré de faible poids de naissance et chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines, un apport protéique supérieur est recommandé de 3,5 à 4 g/kg/jour (46, 47)

Le calcul des besoins protéiques du prématuré nécessite d'évaluer les pertes (47) :

- Les pertes dermiques (phanères, desquamation) et dues aux sécrétions sont difficiles à évaluer. Elles s'élèveraient à 0,1-0,2g/kg/jour.
- Les pertes digestives, absentes lors d'un apport protéique par voie parentérale, sont de l'ordre de 10% des apports entéraux.
- Les pertes urinaires sont inférieures à 0,1g/kg/jour chez le prématuré.

L'apport en protides ne doit pas dépasser 4 g/kg/jour car il existe un risque d'hyperurémie, d'hyperammoniémie et de déséquilibre acido-basique du fait de l'immatunité hépatique et rénale chez le prématuré (46). La croissance ne s'installe qu'à partir du moment où l'apport protéique dépasse 2,5 g/kg/jour et lorsque le bilan énergétique est positif. (48) En pratique, il convient d'évaluer les paramètres de croissance (taille, poids et périmètre crânien) ainsi que l'urée sanguine qui donne une très bonne appréciation de l'apport protéique. Si l'urémie est trop élevée, c'est que l'apport azoté est trop important ou l'apport calorique trop faible. Si l'on note une absence de prise de poids et une urée basse, c'est que l'apport protéique est trop faible. (49)

Les protéines sont des macromolécules complexes composées d'acides aminés. Il existe 20 acides aminés dont 8 sont dits essentiels car non synthétisable par l'organisme : méthionine, thréonine, tryptophane, isoleucine, lysine, valine, phénylalanine, leucine. Ces acides aminés doivent donc être incorporés à l'alimentation du nourrisson. Chez le prématuré, il faut également apporter l'histidine, la taurine, la tyrosine et la cystine car leur synthèse est insuffisante en raison de l'immatunité des systèmes enzymatiques. (48)

2.2. Besoins énergétiques

Tous les processus cellulaires requièrent de l'énergie. Les besoins en énergie dépendent du stade de développement mais sont également affectés par le degré de rattrapage de croissance, les variations de composition corporelle et de dépense énergétique au repos. (47)

La valeur énergétique des aliments est exprimée en kilocalories ou en kilojoules (1 Kcal = 4,18 KJ). La balance énergétique peut se traduire par l'équation suivante (50, 51) :

$$\text{Energie ingérée} - \text{Energie perdues} = \text{Energie dépensée} + \text{Energie stockée}$$

- L'énergie ingérée correspond à l'énergie dégagée par l'oxydation des nutriments : glucides, lipides et protéines.
- La perte en énergie est représentée par les pertes intestinales et urinaires (approximativement 10%). En effet, il existe une perte d'énergie issue des lipides due à une malabsorption des graisses ainsi qu'une perte d'énergie issue de protéines qui sont directement utilisées dans la synthèse protidique.
- L'énergie dépensée est la somme de l'énergie utilisée pour le maintien, la croissance, la thermorégulation et l'activité.
- L'énergie stockée est représentée essentiellement par les graisses et les protéines. Ce stockage aboutit à un gain de poids.

On définit également l'énergie métabolisable comme l'énergie réellement disponible pour l'organisme. (48)

$$\text{Energie métabolisable} = \text{Energie ingérée} - \text{Energie perdues}$$

Chez les prématurés nourris au lait maternel ou au lait infantile adapté, l'énergie métabolisable représente 75 à 95% de l'apport énergétique brut. (51)

Bien que cette équation apparaisse simple, la mesure de l'énergie dépensée est difficile à mettre en œuvre. La connaissance des facteurs influençant les dépenses en énergie est essentielle pour permettre de répondre aux besoins. Chez le prématuré, ces facteurs sont nombreux : type d'alimentation, âge gestationnel à la naissance, traitements médicamenteux, poids à la naissance influencent positivement ou négativement les dépenses caloriques chez le prématuré. Un apport énergétique adapté chez le prématuré nécessite de connaître ses capacités métaboliques, la composition corporelle de l'enfant et de fixer un objectif de gain de poids à atteindre. (50)

La dépense énergétique au repos est affectée par l'état de veille, les facteurs environnementaux comme la thermorégulation, l'activité métabolique de base et les besoins pour la synthèse de nouveaux tissus.

✓ Les dépenses liées à la thermorégulation sont très élevées. Lorsque des mesures de maintien de température stable (couverture de plastique, régulation de la température ambiante) sont utilisées, les dépenses de thermorégulation peuvent être réduites jusqu'à 5 à 10 kcal/kg/jour. La dépense liée à l'activité musculaire est également un facteur à prendre en compte. Elle est de l'ordre de 10 kcal/kg/jour mais reste extrêmement variable selon que l'enfant pleure ou soit dans un sommeil calme. (51)

✓ La synthèse de nouveaux tissus requiert beaucoup d'énergie et est fortement affectée par l'apport en protéines, et autres nutriments. Au cours du troisième trimestre, la composition corporelle change avec une augmentation de la masse maigre et des graisses et une diminution de la teneur en eau. Ces modifications entraînent un ratio protéine-énergie différent chez le prématuré de 25 semaines, chez le nouveau-né à terme et à la sortie du service de néonatalogie. L'estimation des besoins énergétiques pour la synthèse de nouveaux tissus est de 4,5 à 4,9 kcal/g.

La dépense énergétique au repos ne semble pas varier beaucoup avec l'âge gestationnel et est approximativement de 45 kcal/kg/jour chez le prématuré mais peut être plus faible chez certains enfants. (47)

Si un gain pondéral de 17 g/kg/jour, équivalent au gain pondéral intra-utérin moyen au cours du troisième trimestre de grossesse, doit être atteint chez le prématuré, un apport énergétique de 76 à 83 kcal/kg/jour est nécessaire auquel il faut ajouter les dépenses énergétiques au repos. (47) Ainsi, **un apport énergétique de 120 à 130 kcal/kg/jour** semble satisfaisant pour répondre aux besoins métaboliques du prématuré sain et pour permettre une croissance comparable, voire supérieure, à la croissance du fœtus de même âge gestationnel. Cet apport n'est valable que pour les prématurés sains de plus de 1000g à la naissance. Des études complémentaires sont nécessaires pour ces enfants de très faible poids de naissance. (50) L'apport peut parfois excéder 150 kcal/kg/jour pour compenser les complications associées d'insuffisance cardiaque ou de maladie respiratoire chronique. (52)

Tous comme l'apport protéique, l'apport énergétique chez le prématuré au cours des premiers jours de vie est souvent inférieur aux recommandations. Les recommandations ne sont parfois atteintes qu'à la 4^{ème} ou 5^{ème} semaine de vie, ce qui conduit à un déficit énergétique important. Ainsi, les prématurés, et d'autant plus les prématurés de très faible poids de naissance sont prédisposés à développer une balance énergétique négative résultant du faible apport énergétique au cours des premiers jours de vie ce qui entraîne une augmentation des exigences.

Ainsi, la diminution de l'apport calorique (100 kcal/kg/jour) entraîne une modification de la composition corporelle et une moins bonne croissance du prématuré. (50)

2.3. Les glucides

2.3.1. Métabolisme glucidique chez le nouveau-né à terme et le prématuré

Une modification brutale du métabolisme glucidique a lieu au moment de l'adaptation du nouveau-né humain à la vie extra-utérine. En effet, le nouveau-né passe d'un environnement où l'apport de glucose par perfusion maternelle est continu, à la nécessité de maintenir indépendamment son homéostasie glucidique. Le maintien de cette homéostasie résulte d'un équilibre entre l'utilisation du glucose par les différents tissus, la production endogène et les apports exogènes de glucose. Les anomalies de cette adaptation conduisent à des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. La consommation de glucose chez le nouveau-né à terme, en moyenne de 9 g/kg/jour, est nettement plus élevée que chez l'adulte. La différence est en grande partie due au développement cérébral, le cerveau du nouveau-né à terme représentant 12% du poids du corps contre 2% pour l'adulte.

Le foie est l'organe essentiel du maintien de l'homéostasie glucidique car il permet une production de glucose à partir de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Ces fonctions sont contrôlées par l'insuline et le glucagon durant la fin de la gestation et la période postnatale. Chez le fœtus proche du terme, un rapport insuline/glucagon élevé favorise le stockage du glycogène et inhibe la glycogénolyse. A la naissance, l'inversion de ce rapport stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Au cours des premières heures suivant la naissance, la production hépatique de glucose s'effectue majoritairement à partir du glycogène, puis la néoglucogenèse devient la source majoritaire de glucose. (53) La synthèse du glycogène débute au cours du troisième trimestre de grossesse. Le stockage du glycogène s'effectue majoritairement au cours du troisième trimestre de grossesse. (54)

Plusieurs caractéristiques du prématuré vont venir perturber l'équilibre glucidique et vont le rendre plus fragile (53) :

- Le rapport taille du cerveau/poids du corps est plus important chez le prématuré (14% du poids du corps) que chez le nouveau-né à terme et rend les besoins en glucides plus importants.
- Les réserves en glycogène hépatique sont plus faibles chez le prématuré, et notamment chez l'enfant d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines. La néoglucogenèse devient donc la principale voie de production de glucose chez le prématuré.
- Le niveau d'insuline chez les prématurés est supérieur aux nouveau-nés à terme. Ce taux élevé s'associe à une résistance partielle à l'insuline et à un taux faible en glucagon. (54)
- Le métabolisme du glucose par les hépatocytes est immature en raison de la diminution de l'activité d'une enzyme, la glucokinase. Cette enzyme transforme le glucose en glucose-6-phosphate utilisable dans les différentes voies métaboliques. On observe alors une augmentation du glucose circulant. (54)

La baisse de la glycémie à la naissance est plus importante chez le nourrisson prématuré que chez le nouveau-né à terme. Si une administration de glucose n'est pas faite dans les premières heures de vie, l'hypoglycémie est inévitable. Cette hypoglycémie est principalement due à une insuffisance de production hépatique de glucose. Les hyperglycémies sont également fréquentes notamment chez le prématuré de moins de 30 semaines d'âge gestationnel. La prise en charge de ces enfants à risque a deux objectifs : le maintien d'une glycémie sanguine idéalement entre 0,7 et 1,4 g/l, sinon en dessous de 1,8g/l, et le maintien des apports caloriques adaptés à la croissance. (54)

2.3.2. Digestion et absorption

Le lactose et les polymères de glucose sont utilisés dans l'alimentation du prématuré et ont été utilisés en association pour réduire l'osmolarité de l'alimentation. Malgré ces usages, il n'existe que peu d'études sur la digestion et l'absorption des glucides chez le prématuré. (55)

2.3.2.1. Le lactose

Le lactose est un glucide présent dans le lait maternel à hauteur de 60 à 70 g/L (56). Chez le nouveau-né, il est un constituant majeur, permettant un apport énergétique non négligeable, que l'intestin doit digérer et absorber dès la naissance. Ce glucide est digéré par une enzyme intestinale, principalement jéjunale : la lactase. Les produits de l'hydrolyse obtenus sont le glucose et le galactose. Le lactose non hydrolysé parvient dans la région iléo-caecale où il est utilisé par les bactéries intestinales avec production d'hydrogène et d'acides gras à chaînes courtes, facilement absorbés. (31)

Chez le prématuré, cette enzyme est un facteur limitant. En effet, bien que l'activité de la lactase intestinale se développe dès le début de la gestation, la plus forte augmentation de cette activité a lieu pendant le troisième trimestre de grossesse. Ainsi, entre 28 et 34 semaines, l'activité lactasique ne représente que 25% à 30% de celle du nouveau-né à terme. La digestion du lactose est donc incomplète chez le prématuré. Cette assimilation incomplète a une incidence sur l'absorption de certains minéraux tels que le calcium. (31, 56)

Une étude menée par Shulman *et al.* (56) sur des prématurés d'âge gestationnel compris entre 26 et 30 semaines, a évalué l'impact d'une nutrition entérale précoce, dès le quatrième jour après la naissance, et d'une alimentation au lait maternel sur l'activité lactasique du prématuré. Les enfants dont l'alimentation a été débutée précocement ont montrés une activité de la lactase supérieure au 10^{ème} jour puisque doublée, mais également supérieure au 28^{ème} jour d'âge postnatal par rapport aux prématurés dont l'alimentation a été débutée plus tardivement. La nutrition précoce permet donc une augmentation plus rapide de l'activité de la lactase. De plus, les enfants recevant le lait de leur propre mère ont également montré une activité lactasique plus élevée que les enfants recevant une formule spécifique pour les prématurés. Deux hypothèses ont été émises par les auteurs : d'une part le lait maternel

favoriserait la croissance intestinale et donc indirectement l'activité de la lactase, d'autre part, la forte teneur en lactose du lait maternel, 70g/l contre 35g/l de lactose pour la formule pour prématuré, stimulerait directement l'activité de la lactase. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure sur l'une ou l'autre de ces hypothèses. (56)

Cette malabsorption physiologique du lactose chez le nouveau-né à terme et surtout chez le prématuré perdure jusqu'à la fin du 2^{ème} mois mais reste relativement rare chez l'enfant et l'adulte. (31) Pour cette raison, les laits infantiles utilisés chez le prématuré et l'enfant à terme ont un sucrage mixte : lactose et maltodextrines. (55)

2.3.2.2. Amidon et polymères de glucose

La digestion de l'amidon et de ses dérivés fait intervenir différentes enzymes. Les principales sont l'amylase qui intervient dès la mastication, et la glucoamylase, enzyme intestinale présente dans la bordure en brosse. Au niveau intestinal intervient également différentes enzymes tel que la saccharase, l'isomaltase et la maltase. Ces dernières sont présentes et actives précocement au cours de la vie fœtale. Les sucres simples du lait sont donc bien digérés et absorbés chez le nouveau-né. (57)

Il existe deux types d'amylase au niveau digestif : l'amylase salivaire et l'amylase pancréatique. L'amylase salivaire est présente chez le prématuré en quantité suffisante mais ne participe pas à la digestion lors d'une alimentation au biberon. En effet, un temps de contact buccal suffisant est nécessaire pour qu'elle puisse agir. De plus, elle est détruite à pH acide, inférieur à 4. Dans le lait maternel, il existe une amylase de structure proche de l'amylase salivaire. Celle-ci a une activité importante dans le colostrum et dans le lait de mère ayant accouché prématurément. Elle compense donc en partie la faible activité de l'amylase salivaire et de l'amylase pancréatique, qui n'est présente qu'à partir de 4 à 6 mois. (31)

La glucoamylase située au niveau de l'intestin grêle, permet l'hydrolyse de polymères de glucose et d'amidon. Tous comme la lactase, la glucoamylase apparaît tardivement au cours de la grossesse et n'atteint des valeurs normales que vers la 35^{ème} semaine. (57) La glucoamylase a une activité qui est doublée au cours du deuxième trimestre de grossesse. (55) L'activité de la glucoamylase est, à 28-30 semaines, de 50% de celle retrouvée chez les nouveau-nés de 36-38 semaines. Chez le nouveau-né à terme, l'activité de cette enzyme représente 50 à 100% de l'activité adulte. (31)

L'absorption des monosaccharides obtenus constitue la dernière étape de l'assimilation des hydrates de carbone. Le développement des systèmes de transport épithéliaux permettant l'absorption des monosaccharides, est précoce. Le taux d'absorption du glucose augmente avec l'âge gestationnel et postnatal. Il est donc chez le nouveau-né prématuré, inférieur au nouveau-né à terme. (31, 57)

Les polymères de glucose ont l'avantage d'être bien digérés et absorbés du fait de la maturation précoce de la glucoamylase intestinale. De plus, ils ont une charge osmotique moindre que le lactose et le glucose, ce qui explique leur utilisation dans les laits adaptés pour prématurés. (57)

2.3.3. Besoins nutritionnels

Il est très difficile de définir les besoins en glucose du prématuré. Actuellement, les besoins spécifiques en hydrate de carbone et plus particulièrement en lactose restent inconnus. Faute de données précises, les apports en hydrates de carbone sont habituellement basés sur la teneur en lactose du lait féminin, l'apport en lactose étant légèrement diminué et complété par des polymères de glucose. Toutefois, ces apports chez le prématuré doivent tenir compte des capacités enzymatiques de digestion limitées notamment pour le lactose. (57)

Chez le prématuré, **les apports glucidiques recommandés** par l'ESPGHAN (Société Européenne de Gastroentérologie et de Nutrition Pédiatrique) **sont de 7,7 à 22g/kg/24heures soit 7 à 14g par 100Kcal, dont 3,2 à 12 g/100kcal de lactose** (58). Tsang *et al*, recommande un apport en lactose de 3,8 à 11,8 g/kg/jour (45). La digestion du lactose étant limitée dans les premières semaines de vie : l'apport maximum en lactose ne doit pas dépasser 14g/kg/jour. (48)

2.4. Les lipides

Les lipides constituent une source majeure d'énergie pour le nouveau-né. Ils entrent dans la composition des membranes cellulaires, sont impliqués dans le développement du cerveau et permettent l'absorption des vitamines liposolubles. Les graisses alimentaires sont majoritairement représentées par les triglycérides (95%). Les graisses contribuent avec les hydrates de carbone, à couvrir les besoins énergétiques.

2.4.1. Digestion

La plupart des graisses alimentaires sont des triglycérides ayant une chaîne carbonée à plus de 16 carbones. Les triglycérides et esters de cholestérol ne peuvent traverser tel que la membrane plasmique en raison de leur caractère apolaire. Ils doivent donc être hydrolysés et solubilisés avant d'être absorbés. Ainsi, le processus de digestion et d'absorption des graisses peut être divisé en plusieurs étapes : la phase luminale incluant la lipolyse et la solubilisation micellaire et la phase muqueuse marquée par la resynthèse des TG avant excrétion dans la circulation sanguine. (31, 59)

La lipolyse permet l'hydrolyse des graisses sous l'action d'enzymes : les lipases gastriques et pancréatiques. La lipase permet l'obtention de glycérols et acides gras libres à partir des triglycérides. D'autres enzymes, issus du pancréas, interviennent dans cette activité de lipolyse : la phospholipase A2 et la carboxylesterhydrolase. La lipase gastrique n'a que peu d'effet dans la digestion des graisses, mais elle joue un rôle crucial dans l'initiation de la lipolyse pancréatique. La lipase pancréatique est l'enzyme principale intervenant dans la lipolyse. L'activité de la lipase pancréatique en présence de sels biliaires est dépendante d'un cofacteur appelé colipase sécrété également par le pancréas. Le complexe lipase-colipase-sels biliaires ainsi formé permet une activité enzymatique optimale de la lipase pancréatique.

Ainsi, à l'entrée dans la lumière duodénale, et en dépit de la lipolyse prépylorique, la plus grande partie des graisses est sous forme de gouttelettes qui, grâce à l'émulsion favorisée par la présence de sels biliaires et à l'action des enzymes pancréatiques, diminuent rapidement de taille. En effet, les sels biliaires vont favoriser l'émulsion des graisses ingérées et solubiliser les produits de la lipolyse. Les produits de la lipolyse vont ensuite diffuser au travers de la membrane des entérocytes, débute alors la phase muqueuse. Au cours de cette phase, les acides gras et monoglycérides sont transformés en triglycérides à l'intérieur des entérocytes. Ils sont ensuite associés au cholestérol et aux phospholipides et apolipoprotéines pour former des chylomicrons qui rejoignent la circulation sanguine par voie lymphatique. Toute cette phase muqueuse est parfaitement développée chez le nouveau-né et le prématuré. (59, 60)

2.4.2. Facteurs influençant l'absorption des graisses chez le prématuré

En règle générale, l'absorption des acides gras diminue avec la longueur de leur chaîne carbonée, et pour une même longueur de chaîne, les acides gras insaturés sont mieux absorbés que leurs homologues saturés. Le prématuré présente une malabsorption des lipides due à un déficit en lipase pancréatique et en sels biliaires, d'autant plus marqué que l'enfant est prématuré. (58) Bien que la sécrétion de bile soit détectée dès la 22^{ème} semaine chez le fœtus, la sécrétion biliaire est insuffisante chez le prématuré et le nouveau-né à terme au cours des premières semaines de vie. La synthèse des sels biliaires est divisée par 2 chez le nouveau-né à terme et par 6 chez le prématuré par rapport à l'adulte. Les acides gras à longues chaînes sont les plus sensibles à cette faible concentration en acides biliaires, car ceux-ci permettent la solubilisation et donc l'absorption des acides gras à longues chaînes.

Au contraire, les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et leurs acides gras ne nécessitent pas d'hydrolyse pour leur absorption. Ils sont solubles dans l'eau et sont donc directement absorbés par l'estomac et l'intestin grêle. La faible quantité de lipase pancréatique et de sels biliaires chez le prématuré n'aura donc aucune influence sur leur digestion et leur absorption. Les TCM seront donc largement utilisés dans les formules de lait artificiel pour prématurés. (59, 60)

La faible concentration intraluminaire d'acides biliaires et la forte teneur en calcium du lait de vache sont les facteurs limitant l'absorption des graisses du lait de vache. Ainsi, les laits industriels pour prématurés contiennent pour la plupart des graisses végétales, riches en acides gras insaturés bien absorbés, des acides gras à chaînes intermédiaires (C12-C14) et une quantité variable de TCM (<12C). (58)

Dans la composition du lait maternel est présente une lipase qui est absente du lait de vache et des formules. Cette lipase est active dans l'intestin grêle seulement en présence d'acides biliaires et est inactivée par la pasteurisation. Elle est présente également dans le lait de mère ayant accouché prématurément, à partir de 26 semaines. Cette enzyme est constitutive des glandes mammaires. L'action combinée de la lipase du lait de femme et de la lipase gastrique

permet une digestion complète des graisses du lait maternel en présence de très peu de lipase pancréatique. Ainsi, chez le prématuré de 31-36 semaines d'âge gestationnel, le coefficient d'absorption des graisses du lait maternel est proche de 94% donc proche de celui des enfants à terme. (27, 31)

1.1.1. Besoins nutritionnels

Les apports en lipides se concentrent essentiellement sur l'apport d'acides gras polyinsaturés (AGPI) non synthétisés par l'organisme tels que : acides linoléiques et α -linoléniques. Ces deux composés doivent être apportés par des sources exogènes : maternelles pour le fœtus et alimentaires pour le nouveau-né. (61) Il existe un intérêt considérable sur la capacité des prématurés à convertir ces acides gras essentiels en acides gras à longues chaînes (acide arachidonique...) nécessaire à la synthèse d'eicosanoïdes et d'acide docosahexanoïque (DHA). En effet, les eicosanoïdes ont un rôle anti-inflammatoire et antiallergique et l'acide docosahexanoïque joue un rôle physiologique important puisqu'il participe au développement du cerveau, de la rétine et au maintien de l'intégrité des fonctions cervicales. (27)

In utero, il existe un transfert placentaire permettant un apport suffisant d'acide gras au fœtus via une lipoprotéine : la lipase placentaire. De même, le lait maternel contient d'importantes quantités d'AGPI. Ainsi, les apports en AGPI calculés chez les enfants nourris au lait maternel sont nettement supérieurs à l'accrétion *in utero* au niveau du cerveau. (60)

Cependant, le nouveau-né prématuré est en situation à risque. En effet, son développement rapide va demander un apport élevé en AGPI. De plus, sa masse grasse est faible (1% du poids du corps) jusqu'à 26 semaines d'âge gestationnel, car l'accumulation de ses composés se produit principalement au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. Ce déficit doit donc être compensé par un apport en AGPI, soit par le lait maternel, soit par des formules lactées supplémentées en acides gras essentiels. Il est reconnu que les altérations des fonctions rétinienne, la qualité du développement cérébral et sensoriel sont pour l'essentiel liées à l'apport lipidique postnatal et peu, voire pas, à l'interruption plus ou moins précoce de la grossesse. (61)

Chez le prématuré, les apports recommandés en lipides sont de 4 à 9 g/kg/jour soit 3,6 à 7 g/100kcal. **L'apport recommandé en acide linoléique est de 0,5g à 1,4g/100Kcal** (soit 0,6 à 1,8 g/kg/j) **et de 0,11 à 0,44 g/100 Kcal en acide α -linolénique.** (48)

L'apport en TCM doit être limité à 40% de l'apport lipidique et à 10-20% de l'apport calorique. (31)

Des apports en taurine sont également nécessaires pour le catabolisme des acides gras à chaînes longues. En effet, la taurine est un acide aminé présent dans la structure des acides biliaires et intervient donc dans l'absorption des lipides. (48)

2.5. Apport hydrique

L'eau est le constituant majeur des tissus et représente 70 à 75% du poids du corps de l'enfant à terme. Les nourrissons sont plus sensibles aux modifications de l'équilibre hydro-électrolytique. Les besoins en eau varient en fonction de l'âge du nourrisson et sont résumés dans le tableau suivant (Tableau III).

Âge postnatal	Besoins en eau (ml/kg/jour)
3 jours	80-100
10 jours	125-150
3 mois	140-160
6 mois	130-135

Tableau III : Besoins hydriques chez l'enfant (52)

Ces exigences sont généralement couvertes par l'alimentation, que ce soit au sein ou au biberon. (52)

Les besoins en eau du prématuré sont d'autant plus importants qu'il existe une perte importante au niveau d'organes immatures comme la peau ou les reins. L'apport en eau est issu de l'eau alimentaire et de l'eau métabolique, issue de l'oxydation des nutriments.

Les pertes en eau par perspiration transcutanée chez le prématuré sont estimées à 30 voire 60 ml/kg/jour au cours des deux premières semaines de vie. Les pertes rénales sont fonctions des apports et besoins en eau. Cependant, les capacités de concentration et de dilution des reins étant faibles, l'élimination des électrolytes entraînera un volume important d'eau. Ces pertes sont limitées lorsque l'on utilise le lait maternel ou un lait adapté au prématuré car ceux-ci sont pauvres en électrolytes. (51)

Les besoins hydriques du prématuré pour une croissance optimale **sont de 150 à 180 ml/kg/jour** et sont donc pratiquement doublés par rapport au nouveau-né à terme. (52) La restriction hydrique ne doit avoir lieu qu'en cas de dysplasie bronchopulmonaire, de maladies des membranes hyalines ou de persistance du canal artériel. Cependant, cette restriction hydrique ne doit pas être inférieure à 130 ml/kg/jour.

En pratique, l'apport hydrique est calculé en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel. Il n'existe donc pas de protocole chiffré, mais l'apport devra être défini selon chaque enfant. Le premier jour, l'apport se situe en général entre 60 et 80 ml/kg/jour. Les jours suivants, il est augmenté de 20 à 24 ml/kg de poids de naissance par jour. Au bout de 8 jours, les apports hydriques totaux doivent atteindre 150 à 180 ml/kg/jour maximum. (48) Les adaptations se feront sur la surveillance du poids, de la diurèse, des ionogrammes sanguins et urinaires. Les principes guidant l'adaptation des apports hydriques sont les suivants (62) :

- aux 2^{èmes} et 3^{èmes} jours de vie, la balance hydrique doit être négative.
- la perte de poids postnatale doit se situer entre 5 et 15%.
- au-delà de la 1^{ère} semaine, les apports doivent se situer entre 150 et 180 ml/kg/jour.

2.6. Sels minéraux et oligoéléments

Les besoins nutritionnels du prématuré en sels minéraux et oligoéléments sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau IV).

		Par kg/jour	Par 100 Kcal
<u>Sels minéraux</u>			
Calcium	mg	120-230	100-192
Phosphore	mg	60-140	50-117
Magnésium	mg	7,9-15	6,6-12,5
Sodium	mmol	2-3	1,6-2,5
Potassium	mmol	2-3	1,6-2,6
Chlore	mmol	2-3	1,7-2,5
<u>Oligoéléments</u>			
Fer	mg	2	1,67
Zinc	µg	1000	833
Cuivre	µg	120-150	100-125
Sélénium	µg	1,3-3,0	1,08-2,5
Chrome	µg	0,1-0,5	0,08-0,4
Manganèse	µg	7,5	6,3
Molybdène	µg	0,3	0,25
Iode	µg	30-60	25-50

Tableau IV : Besoins nutritionnels du prématuré : minéraux et oligoéléments. (45)

2.6.1. Particularités du métabolisme phosphocalcique

Au cours de ses premiers jours de vie, le prématuré présente fréquemment une hypocalcémie précoce dont l'origine reste inconnue. Cependant, contrairement au nouveau-né à terme, cette hypocalcémie reste asymptomatique chez l'enfant prématuré ou limitée à quelques trémulations ou pauses respiratoires apnéiques. La prématurité, un faible poids de naissance ou encore un diabète maternel sont des facteurs fréquemment associés à une hypocalcémie néonatale précoce. Les données actuellement disponibles montrent qu'un prématuré sur 2 présente une calcémie inférieure à 1,8 mmol/l (normal : 2,2 à 2,6 mmol/l). A la naissance, le taux plasmatique de calcium chute dès les premières 12 heures de vie. A partir de la 72^{ème} heure, il remonte progressivement pour se normaliser entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour de vie, quelque soit l'alimentation reçue. Cette hypocalcémie précoce n'a pu être expliquée par une immaturité des parathyroïdes. En effet, la sécrétion de PTH se met en route dès les premières heures de vie et persiste jusqu'à obtention d'une calcémie normale. Cette sécrétion de PTH est

secondaire à la chute de calcium. Les taux en PTH retrouvés montrent que la régulation de la sécrétion parathyroïdienne est mature dès le troisième trimestre de grossesse. (63)

Les apports recommandés en calcium, chez le prématuré, **sont de 120 à 230 mg/kg/jour, et de 60 à 140 mg/kg/jour en phosphore** (45). La rétention phosphocalcique est fonction de l'apport et de l'absorption du calcium et du phosphore, et de la rétention azotée. Il existe une perte fécale empêchant une rétention de calcium et de phosphore semblable à celle du fœtus *in utero*. (48) En effet, au cours du dernier trimestre de grossesse, le fœtus accumule 130 mg de calcium et 75 mg de phosphore par kg et par jour. La teneur en calcium et en phosphore du lait de femme ne permet pas d'obtenir une rétention phosphocalcique comparable au fœtus. Chez le prématuré nourri au lait maternel, l'absorption calcique est de 50 à 80 % avec une rétention calcique faible de 15 à 25 mg/kg/jour. Il existe également une carence en phosphore qui a un retentissement direct sur la minéralisation osseuse. En effet, le phosphore du lait maternel, bien qu'absorbé à hauteur de 90% est préférentiellement utilisé pour la croissance cellulaire. Le rapport optimal calcium/phosphore chez le prématuré est compris entre 1,4 et 2. Ce rapport tient compte de l'apport réel en calcium, qui dépend du degré d'absorption, des besoins en phosphore nécessaires pour la synthèse tissulaire et du rapport calcium/phosphore nécessaire à la minéralisation osseuse. (58)

Comme le phosphore, le magnésium est nécessaire à la minéralisation osseuse et à la croissance cellulaire. L'absorption intestinale du magnésium est de 50% chez le prématuré. **Des apports compris entre 7,9 et 15 mg/kg** sont suffisants pour couvrir les besoins. (48)

2.6.2. L'anémie du prématuré et son traitement

Dans les services de néonatalogie, on considère que 50% des prématurés de moins de 32 SA et de poids inférieur à 1500g sont transfusés au moins une fois. De façon physiologique, l'hémoglobine chute au cours des 2 à 3 premiers mois de vie alors que le nouveau-né prend du poids. Les enfants nés à terme s'adaptent bien à cette variation, mais les prématurés sont d'autant plus sensibles que leurs mécanismes adaptatifs sont immatures. Cette chute d'hémoglobine est plus importante chez le préterme et proportionnel au degré de prématurité. Un taux d'hémoglobine chez le prématuré, de 7 à 8 g/dl entre la 6^{ème} et la 10^{ème} semaine d'âge postnatal est fréquent.

Alors que pour le nouveau-né à terme, cette baisse d'hémoglobine est considérée comme physiologique, chez le préterme, on parle d'anémie. Cette anémie hyporégénérative, normocytaire et normochrome a de multiples origine. Elle apparaît communément chez les prématurés de moins de 32 SA, d'âge postnatal compris entre 3 et 12 semaines et se corrige spontanément entre 3 et 6 mois de vie.

Différents facteurs prédisposent à cette anémie :

- Le premier concerne la multiplicité des prélèvements effectués au cours des premières semaines de vie à des fins diagnostics.
- Le deuxième facteur concerne sa croissance exceptionnelle qui s'associe à une augmentation proportionnelle du volume sanguin.

- Le troisième facteur porte sur la demi-vie réduite des érythrocytes en période néonatale.
- Le dernier facteur, et le principal, à l'origine de cette anémie est la production insuffisante d'une hormone : l'érythropoïétine (Epo). Cette hormone interagit avec des récepteurs membranaires spécifiques sur les précurseurs érythroïdes. L'interaction permet d'activer et de transformer ces précurseurs en cellules capables de synthétiser de l'hémoglobine : les érythroblastes. La maturation et la prolifération des érythroblastes ne sont ensuite plus affectées par l'Epo, mais sont tributaire des apports en fer, folate, vitamine B12, pyridoxine, acide ascorbique et oligoéléments.

De nombreuses données ont montrées que l'usage d'Epo recombinante humaine (rHuEpo) chez les prématurés permet de diminuer le nombre de transfusions. Les premières études concernant l'usage d'Epo chez le prématuré datent des années 90. Actuellement, il est reconnu que l'utilisation d'rHuEpo à une dose de 500 à 750 UI/kg/semaine en 3 à 5 prises stimule significativement l'érythropoïèse sans effets secondaires. La posologie recommandée chez les prématurés de moins de 30 SA reste toutefois inférieure : 250 UI/kg 3 fois par semaine. Mais cette administration entraîne une consommation accrue en fer. **L'apport ferrique recommandé sous traitement par rHuEpo est de 3 mg/kg/jour** dès le premier jour, en fractionnant les prises et **doit être augmenté à 6-8 mg/kg/jour lorsque l'alimentation entérale est bien tolérée et complète**. L'apport sous forme de sulfate ferreux permet une biodisponibilité supérieure à l'apport sous forme de sels. De même le fractionnement des prises est plus efficace et mieux toléré par l'enfant. La tolérance de cet apport précoce en fer est généralement bonne.

Cette supplémentation ferrique doit être associée à un apport en vitamine C (supérieur à 5mg/mg de fer apporté), et en vitamine E compte tenu de son absorption intestinale déjà médiocre et qui est accentué par l'apport de fer. (64)

2.7. Vitamines

Les vitamines sont des micronutriments non synthétisable par l'organisme ou en quantité insuffisante, devant donc être apportées par l'alimentation. Seules les vitamines K et D peuvent être synthétisées par l'organisme. On distingue deux types de vitamines : les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C), et les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K).

2.7.1. Les vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles ont une absorption intestinale qui suit celle des graisses et qui nécessite la présence d'acides biliaires et une fonction pancréatique satisfaisante.

De nombreuses publications ont montrés des carences vitaminiques aussi bien chez les enfants prématurés que chez les nouveau-nés à terme nourris exclusivement au sein. (65)

2.7.1.1. La vitamine K

La vitamine K a des propriétés antihémorragiques. Elle se différencie en vitamine K1 (phytomenadione), issu de la synthèse végétale, et en vitamine K2 (menadione). La vitamine K2 est synthétisée au niveau du grêle et du colon, par la flore bactérienne. Chez le fœtus et à la naissance, le taux de vitamine K dépend du transfert transplacentaire. Ce transfert est cependant très limité. Les taux néonataux retrouvés sont faibles. Ils sont dépendants de la synthèse endogène de vitamine K qui ne débute qu'avec le développement de la flore intestinale. Il est donc nécessaire d'administrer de la vitamine K1 dès la naissance quelque soit le terme. (65) Ainsi, une dose de 0,2 mg par voie intramusculaire dès la naissance chez l'enfant prématuré de moins de 32 semaines d'âge gestationnel, permet de maintenir un taux suffisant jusqu'à la 4^{ème} semaine d'âge postnatal. (66)

Le lait de femme, colostrum et lait mature, ne contient que très peu de vitamine K. Il est donc nécessaire de supplémenter l'enfant prématuré et à terme, en vitamine K tout au long de l'alimentation au sein. Les recommandations actuelles préconisent **un apport de 2 mg de vitamine K1 toutes les semaines**. Les formules actuellement disponibles pour le nouveau-né à terme et le prématuré assurent un apport suffisant en vitamine K, selon les recommandations de l'ESPGHAN. (65)

2.7.1.2. La vitamine D

La vitamine D ou calciférol favorise l'absorption du calcium et du phosphore. Une carence en calciférol peut entraîner un rachitisme. La vitamine D est d'origine :

- endogène : la vitamine D3 ou cholécalciférol est formée à partir de dérivés du cholestérol sous l'influence des UV,
- exogène : on retrouve de l'ergocalciférol (vitamine D2) issue de l'irradiation de l'ergostérol dans les végétaux. La vitamine D est également présente dans le lait de vache entier et chez certains poissons gras (thon, maquereau, sardines...).

La vitamine D est hydroxylée au niveau du foie en 25-hydroxyvitamine D, métabolite circulant majoritaire. Dans certaines conditions d'hypocalcémie, d'hyperthyroïdie ou de carence en vitamine D, la 25(OH)-D est convertie en 1,25(OH)-2D. Un taux de 25(OH)-vitamine D inférieur à 40nmol/L est un signe de carence. Des signes de rachitisme chez l'enfant sont retrouvés pour des taux de 25(OH)-vitamine D inférieur à 25nmol/L. (65) Au cours de l'hypocalcémie néonatale et de l'élévation concomitante de PTH, on observe une synthèse de 1,25(OH)-2D. Les taux élevés de 1,25(OH)-2D observés au cours des 3 premiers mois postnatals suggèrent que le métabolisme phosphocalcique du prématuré tente d'assurer au cours des premiers mois de vie, une absorption intestinale optimale de calcium et de phosphore, permettant ainsi de couvrir les besoins en minéraux. (63)

Les besoins en vitamine D chez l'enfant pour éviter le rachitisme ou l'ostéomalacie sont de 400 UI/jour (25 ng de vitamine D = 1 UI). Pour le prématuré, les besoins sont d'autant plus importants qu'ils doivent permettre une croissance et une minéralisation osseuse rapide. (65) Un apport supérieur à 400 UI/jour, soit entre 800 et 1600 UI/jour chez le prématuré a été longtemps recommandé en raison du risque élevé de rachitisme chez ces enfants. Cependant,

l'ostéopénie et le rachitisme de l'enfant prématuré sont le plus souvent en rapport avec une insuffisance phosphocalcique qu'avec une carence en vitamine D. Ainsi, chez l'enfant prématuré, **des apports** identiques au nouveau-né à terme, soit **de 400 à 800 UI/jour**, sont actuellement recommandés. (67)

La vitamine D traverse la barrière placentaire. Le statut vitaminique D du fœtus dépend donc directement du statut de sa mère. Cependant, le lait maternel est lui pauvre en vitamine D, il est donc important de supplémenter l'enfant allaité. Les formules pour nouveau-né à terme ou prématurés sont enrichies en vitamine D (60 UI/dl pour les laits pour prématurés). Mais cette supplémentation ne permet pas de couvrir les besoins quotidiens. L'enfant prématuré doit avoir un apport en vitamine D exogène supplémentaire dès la naissance pour permettre de maintenir un taux suffisant (taux plasmatique supérieur à 80 nmol/L). Cette administration précoce associée à une administration chez la mère au cours du dernier trimestre permet de diminuer la fréquence des hypocalcémies néonatales. (65)

2.7.1.3. La vitamine A

La vitamine A correspond à un ensemble de composés ayant la même activité biologique : les rétinoïdes, existant sous 3 formes : rétinol, rétinaldéhyde et acide rétinoïque. La forme naturelle de la vitamine A est le rétinol, présent dans les tissus animaux sous forme d'esters de rétinol, mais également formé *in vivo* à partir de précurseurs d'origine végétale, les caroténoïdes (dont les β -carotènes). (67)

Les esters de rétinol et les β -carotènes vont libérés du rétinol au niveau de l'intestin sous l'action d'enzymes. Le rétinol libéré est absorbé et stocké au niveau hépatique. Le foie assure sa régulation, de sa mise en réserve à sa distribution. A partir du foie, le rétinol est mobilisé sous forme d'un complexe formé avec la *Retinol Binding Protein* (RBP), qui est une protéine liant le rétinol présente en quantité limitée chez le prématuré. Le complexe circulant délivre ensuite le rétinol au niveau des tissus cibles où il est oxydé en métabolite actif : l'acide rétinoïque. Les tissus cibles sont principalement les yeux et les poumons. Au niveau de la rétine se produit une oxydation permettant la synthèse de rétinaldéhyde, constituant essentiel d'un pigment rétinien : la rhodopsine. (68)

Les effets biologiques de la vitamine A chez le prématuré sont les suivants (68) :

- Sur les poumons : elle intervient dans la différenciation cellulaire et la synthèse de surfactant.
- Sur la vision : la vitamine A est un constituant essentiel d'un pigment visuel : la rhodopsine. Celle-ci est présente en moindre quantité au niveau de la rétine du prématuré qu'au niveau de la rétine du nouveau-né à terme.
- Sur le système cardiovasculaire : la vitamine A intervient dans le développement cardiovasculaire au cours de la gestation et également en postnatal.
- Sur l'immunité : il s'avère que la supplémentation en vitamine A du prématuré permet de réduire l'incidence des infections respiratoires.

A la naissance, les réserves du nouveau-né sont faibles car la vitamine A ne traverse pas la barrière placentaire. De même le taux de vitamine A dans le lait maternel est faible et dépend de l'état des réserves de la mère. (65) **Des apports de 210 à 450 µg/kg/jour de rétinol chez le prématuré** (45) permettent de maintenir des concentrations sériques normales de vitamine A et de RBP. Des apports plus élevés, jusqu'à 840µg/kg/jour, peuvent être nécessaires chez les enfants atteints de bronchodysplasie pulmonaire et chez les enfants de très faibles poids de naissance (<1000g). (67)

2.7.1.4. La vitamine E

La vitamine E a des propriétés anti-oxydantes et un rôle stabilisateur de membranes lipidiques. Elle se concentre au niveau des tissus riches en acides gras. Son activité antiagrégante plaquettaire lui confère un effet préventif vis-à-vis des maladies cardiovasculaires. On distingue 8 types de vitamines E naturelles, retrouvées dans de nombreuses huiles végétales. Parmi celles-ci, l' α -tocophérol est la plus fréquemment rencontrée.

L'activité antioxydante de la vitamine E est d'autant plus importante au niveau des tissus en croissance, et notamment chez le prématuré, puisqu'elle permet de maintenir l'intégrité des tissus. (65)

De nombreux facteurs influencent l'absorption intestinale de la vitamine E. Celle-ci est améliorée chez les enfants de plus de 32 semaines d'âge gestationnel, mais également chez les enfants qui reçoivent du lait maternel plutôt que des formules à base de lait de vache. Les besoins en vitamine E sont dépendants de la composition en AGPI des membranes cellulaires. De plus l'administration concomitante de fer diminue l'absorption de la vitamine E au niveau intestinal. En effet, le fer détruit la vitamine E et catabolise les réactions de peroxydation. Le dosage plasmatique de l' α -tocophérol permet d'évaluer le statut vitaminique mais cette évaluation reste incomplète. Celle-ci doit tenir compte du taux circulant de lipides. Ainsi, on parle de carence lorsque le rapport vitamine E/lipides totaux est inférieur à 0,8 mg/g. Tous les nouveau-nés sont carencés en vitamine E en raison du faible transfert placentaire. (67)

Les besoins sont augmentés chez le prématuré en raison d'une malabsorption intestinale et d'une croissance accrue. La carence en vitamines E chez le prématuré se manifeste à l'âge de 1 à 2 mois par une anémie hémolytique accompagnée d'œdèmes périphériques. (67) Chez l'enfant prématuré, il est conseillé d'apporter **au minimum 0,9 mg d' α -tocophérol par gramme d'AGPI, (58) soit 6 à 12 mg/kg/jour d' α -tocophérol** (45). Chez le nouveau-né à terme, l'apport en vitamine E recommandé est de 3 mg/jour. Pour les nouveau-nés à terme, les quantités apportées par le lait maternel et par les formules sont considérés comme suffisantes. (65)

En conclusion, il est conseillé de supplémenter le prématuré en vitamine A, D, E et K dès la naissance qu'il soit nourri au lait maternel ou par une formule. En règle générale, les formules pour prématurés sont supplémentées en vitamines mais cette supplémentation ne permet pas toujours de couvrir les besoins du prématuré. (65)

L'enfant né à terme et nourri au sein doit recevoir de la vitamine A, D et K. Les enfants à terme nourri par une formule reçoivent simplement un complément en vitamine D.

2.7.2. Vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles sont des vitamines qui, à l'exception de la vitamine B₁₂, ne sont pas stockés dans l'organisme. L'excédent est éliminé par voie urinaire. On distingue deux grandes familles au sein des vitamines hydrosolubles : le groupe des vitamines B (vitamines B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, B₉ et B₁₂) et la vitamine C, ou acide ascorbique. (48)

Les recommandations concernant les apports en vitamines hydrosolubles chez le prématuré sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau V). Ces apports sont basés sur les recommandations concernant l'enfant à terme et sur les capacités d'absorption et d'assimilation du prématuré.

		Apports recommandés (/kg/jour)
Vitamine B ₁ (Thiamine)	µg	180-240
Vitamine B ₂ (Riboflavine)	µg	250-360
Vitamine B ₃ (Niacine)	µg	3600-4800
Vitamine B ₅ (Acide pantothénique)	µg	1200-1700
Vitamine B ₆ (Pyridoxine)	µg	150-210
Vitamine B ₈ (Biotine)	µg	3,6-6
Vitamine B ₉ (Acide folique)	µg	25-50
Vitamine B ₁₂ (Cobalamine)	µg	0,3
Vitamine C	mg	18-24

Tableau V : Apports recommandés en vitamines hydrosolubles chez le prématuré. (69)

2.7.2.1. Les vitamines du groupe B

Les vitamines du groupe B ont des fonctions multiples. Elles sont souvent impliquées dans les réactions enzymatiques en tant que coenzyme et notamment dans le métabolisme énergétique (cycle de Krebs et réaction d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire). Les carences en vitamine B sont rares mais peuvent se produire en cas de malnutrition ou à la suite de situations spécifiques (médicaments, alcoolisme, maladies ou anomalies intestinales). (69) Parmi les vitamines du groupe B, l'acide folique (B₉) et la pyridoxine (B₆) sont essentiels. L'acide folique est nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN et l'ARN, et pour la synthèse d'acides aminés. La pyridoxine participe au métabolisme des acides aminés et des lipides. (48)

En règle générale, le lait maternel et les préparations pour nourrissons couvrent les besoins en vitamines du groupe B. Des carences chez l'enfant à terme allaité ne sont retrouvées qu'en cas de malnutrition maternelle. Chez l'enfant prématuré, le lait maternel et les préparations adaptées aux prématurés apportent les vitamines B₂, B₃, B₅, B₈, B₁₂ en quantité suffisante. Une supplémentation en vitamine B₁ n'est nécessaire que si le lait maternel subit un traitement par la chaleur. L'apport en vitamine B₆ est dépendant de l'apport en protéines. Chez le prématuré nourri au lait maternel, une supplémentation en vitamine B₆ est nécessaire.

L'acide folique est présent en quantité insuffisante dans le lait maternel. Les préparations pour prématurés ont un contenu en acide folique très variable, et une supplémentation peut être nécessaire. Une carence en acide folique se manifeste par une anémie mégaloblastique et un retard de croissance. Une supplémentation en vitamine B₉ a un effet bénéfique significatif sur le taux d'hémoglobine et est donc nécessaire chez l'enfant prématuré nourri au sein. (67)

2.7.2.2. La vitamine C

La vitamine C a de multiples fonctions et est impliquée dans un certain nombre de réaction en tant qu'oxydoréducteur. Elle est également requise dans la synthèse du collagène, de la noradrénaline, de la dopamine, améliore l'absorption intestinale du fer et joue un rôle stimulant au niveau du système immunitaire. La vitamine C est un antioxydant, ce qui lui confère des propriétés préventives vis-à-vis des maladies coronariennes et des cancers. Le taux de vitamine C dans le lait maternel est fonction du statut vitaminique maternel. Toutefois, les besoins en vitamine C du nouveau-né à terme sont couverts par le lait maternel, mais également par les préparations pour nourrissons. En raison de l'immaturité rénale existante et d'une augmentation possible des fuites urinaires, les besoins en vitamine C du prématuré ne sont ni couverts par le lait maternel, ni par les formules de laits artificiels adaptés aux enfants prématurés. Dans ces circonstances, une supplémentation en vitamine C est recommandée (Tableau V). (67, 69)

3. Flore intestinale : composition et mise en place

La flore intestinale joue un rôle majeur dans le maintien de la santé. Elle se caractérise par sa richesse : tant par sa biodiversité que par la complexité de ses interactions.

Cette microflore crée une interface particulière entre les bactéries et les cellules épithéliales de l'intestin. La relation entre l'hôte et la flore intestinale est à l'origine de l'induction immunitaire innée et adaptative.

3.1. Définition et généralités

Le fœtus et l'enfant à naître ont un intestin totalement dépourvu de microorganismes. La flore se met en place dès la rupture des membranes fœtales et se poursuit progressivement. La naissance constitue le moment unique et privilégié du premier contact entre les bactéries et l'hôte, notamment au niveau de la muqueuse intestinale. L'équilibre de la flore intestinale est atteint au cours de la deuxième ou la troisième année de vie, en fonction du type d'alimentation et des modalités de sa diversification.

Alors que l'estomac et l'intestin grêle proximal contiennent des quantités relativement faibles de microorganismes, le nombre de bactéries peut atteindre 10^{12} bactéries par gramme de selle au niveau du colon. (70, 71) (Figure 2)

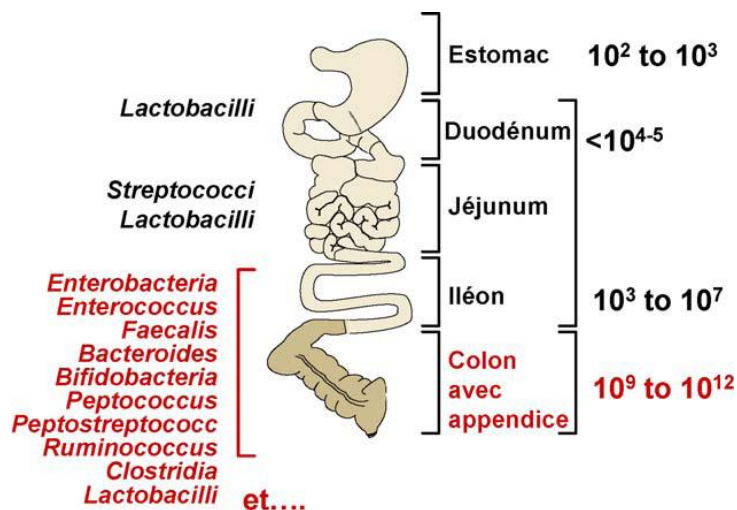


Figure 2 : Flore bactérienne intestinale de l'adulte (70)

Bien que chaque individu ait une microflore caractéristique de composition stable, les études de la flore fécale ont permis de définir des genres bactériens dominants chez tous les individus. On retrouve, chez l'adulte, des *Firmicutes* (genre *Clostridium*, *Eubacterium*...), des *Bacteroidetes* (genre *Bacteroïdes*, *Phorphyromonas*), et des *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*).

Néanmoins, la diversité et la fraction non cultivable de la flore augmentent avec l'âge (Tableau VI). (70)

Individus	Nombre d'espèces	Espèces non cultivables
Enfants	15	30%
Adulte	134	80%
Séniors	342	87%

Tableau VI : Evolution de la flore fécale au cours de la vie (70)

Les effets bénéfiques de la flore intestinale sont multiples : inhibition de la croissance des pathogènes, production de vitamines, dégradation et fermentation des aliments, stimulation de la tolérance alimentaire et stimulation des fonctions immunitaires. Les bactéries pathogènes entraînent une intolérance alimentaire, des inflammations et des infections qui peuvent être graves chez le prématuré. (72)

3.2. Colonisation de l'intestin du nouveau-né

3.2.1. Chez le nouveau-né à terme

La contamination microbienne débute dès les premiers moments de la vie extra-utérine. Lorsque la naissance se passe naturellement, la mise en place de la flore intestinale suit un processus séquentiel.

Peu de temps après la naissance vont s'installer les premières bactéries. Ce sont des germes anaérobies : streptocoques, entérobactéries et staphylocoques. Après 48h, on dénombre déjà 10^4 - 10^6 UFC (Unités formant colonies) par millilitres. Les flores vaginales et fécales maternelles sont déterminantes de la nature des germes rencontrés. L'environnement immédiat du lieu de naissance ainsi que l'âge gestationnel et le mode d'accouchement ont également une influence sur la composition de la flore. Cette 1^{ère} phase est indépendante du type d'alimentation mais peut être influencée par une éventuelle antibiothérapie maternelle.

La 2^{nde} phase est quant à elle fortement influencée par l'alimentation. Le profil bactérien se diversifie avec l'augmentation du nombre d'*Escherichia coli* et de *Bactéroides ssp*. Les germes anaérobies stricts (bifidobactéries et lactobacilles) vont également augmenter de façon importante pour atteindre 10^9 UFC/ml au 10^{ème} jour de vie. Parallèlement, le groupe des staphylocoques va diminuer progressivement.

La 3^{ème} phase démarre avec le début de la diversification alimentaire. La flore intestinale se diversifie avec l'apparition de variétés anaérobies strictes spécifiques du colon (*Fusobacterium*, *Eubacterium*) et l'augmentation du nombre d'entérobactéries ainsi que de streptocoques et de *Clostridium*. (73)

3.2.2. Particularités du prématuré

La chronologie de la mise en place de la flore intestinale chez le prématuré est encore mal connue. Il apparaît toutefois qu'elle reste atypique par rapport à celle du nouveau-né à terme. Une des caractéristiques majeure reste l'implantation retardée de la flore anaérobie, en particulier des *Bifidobacterium*. A cela, il faut ajouter une diversité réduite de l'écosystème intestinale. Nombreux sont les arguments qui suggèrent que cette flore atypique est associée à une augmentation de la morbidité digestive et infectieuse des prématurés. Dans ce contexte, l'une des approches consiste alors à intervenir sur la colonisation et/ou la maturation de la flore intestinale par l'intermédiaire de l'alimentation. Intervient alors la notion de probiotiques et de prébiotiques. L'objectif de l'utilisation de ceux-ci étant d'obtenir une colonisation plus précoce par une flore anaérobie plus diversifiée. (74) Ce point sera approfondi dans la partie 2.

Les études portant sur l'analyse de la flore intestinale des prématurés (75, 76, 77) montrent des résultats variables. Cependant, ces études s'accordent pour conclure que la flore bénéfique intestinale se met en place plus tardivement chez le prématuré, et que de nombreuses bactéries pathogènes, ou potentiellement pathogènes, sont retrouvées dans la microflore intestinale du prématuré. En effet, les bifidobactéries et lactobacilles sont peu présentes avant 2 semaines d'âge postnatal. A l'inverse, les entérobactéries, les entérocoques et les bactéroïdes sont présentes en grande quantité dans l'intestin du prématuré. La présence de *Clostridium* est très variable selon les enfants. (72)

Mshvildadze *et al.* ont récemment étudié (78) la flore intestinale des prématurés selon une nouvelle méthode d'analyse utilisant l'ADN des bactéries et non la culture. Cette étude portait sur des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines dont on a recueilli le méconium. Les enfants ont ensuite été suivis sur une période de 1 an. Le nombre d'échantillon recueilli par enfant varie de 1 à 15. Les résultats ont montré une grande variabilité interindividuelle de la flore intestinale qui se développe rapidement après la naissance. Cette étude vient en opposition aux connaissances actuelles. En effet, suite à celle-ci, les auteurs concluent que la diversité de la flore est directement liée à l'âge gestationnel, au type d'alimentation, à la mise en place d'une antibiothérapie, mais n'est pas influencée par le mode d'accouchement (césarienne ou voie naturelle). D'après les résultats, l'apparition retardée de bifidobactéries dans l'intestin du prématuré s'expliquerait uniquement par l'âge gestationnel et ne serait que peu influencée par le poids de naissance, le mode d'accouchement ou l'alimentation. (78) Ces résultats contradictoires avec les données développées précédemment, nécessitent des études complémentaires permettant d'étayer ses hypothèses et de valider la nouvelle méthode d'analyse utilisée.

Les particularités de la flore intestinale du prématuré ont un impact sur la survenue de certaines pathologies et plus particulièrement sur la survenue de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Cette pathologie est fréquente, en particulier chez le prématuré, et

toujours redouté des néonatalogistes. Elle est cent fois plus fréquente chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme. L'ECUN est multifactorielle, mais la prématurité reste une cause indiscutable. Elle se définit par une nécrose intestinale suspectée par association de troubles digestifs (sang dans les selles, météorisme abdominal...), de signes généraux (apnée, bradycardie, détresse respiratoire) et de signes radiologiques (distension intestinale et pneumatose intestinale). Cette maladie présente 3 stades : l'ECUN douteuse, l'ECUN prouvée de gravité faible à modérée, l'ECUN grave. Devant toute suspicion d'ECUN, le traitement médical est une urgence. Il associe : un arrêt de la nutrition entérale associée à une aspiration gastrique, une nutrition parentérale exclusive, un arrêt de la ventilation non invasive, une ventilation trachéale et une antibiothérapie. Les complications à court terme sont : des sténoses intestinales séquellaires, une cholestase, une leucomalacie cérébrale (lésion de la substance blanche du cerveau autour des ventricules). (79)

3.3. Facteurs influençant la formation de la flore bactérienne chez le nouveau-né.

La formation de la flore bactérienne est influencée en grande partie par l'âge gestationnel mais également par l'alimentation, le mode d'accouchement et divers autres facteurs.

3.3.1. L'alimentation

L'alimentation a une grande influence dans la primocolonisation bactérienne intestinale, et ceci dès le 10^{ème} jour de vie. L'alimentation au sein exclusive dès le premier jour favorise une flore abondante composée essentiellement de bactéries anaérobies strictes, notamment de bifidobactéries. En effet, le lait maternel apporterait un facteur « bifidogène » qui stimulerait la croissance des bifidobactéries. Chez les nouveau-nés nourris exclusivement au lait maternel, on retrouve des taux importants de bifidobactéries et de bactéries entériques ainsi que de lactobacillus. Chez les nouveau-nés nourris exclusivement au lait infantile, ce sont majoritairement les genres *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Clostridium* que l'on retrouve. Ainsi, le lait maternel retarde l'apparition de ces derniers dans la flore intestinale. L'alimentation au sein a également un effet protecteur vis-à-vis des diarrhées infantiles. Cette variabilité de la flore en fonction du mode d'allaitement s'accompagne d'une différence au niveau de l'activité enzymatique fécale. Celle-ci est plus importante chez les enfants nourris avec une préparation pour nourrissons. (71, 73)

3.3.2. Le mode d'accouchement

Alors que l'accouchement par voie naturelle favorise le contact du nouveau-né avec la flore maternelle, l'accouchement par césarienne va favoriser le contact du nouveau-né avec la flore environnementale. On constate ainsi que les bactéries anaérobies apparaissent plus tardivement chez les enfants nés par césariennes.

Chez le prématuré, il apparaît également une colonisation plus tardive et une diversité de composition plus faible. Ceci peut être lié au fait que les prématurés sont mis dès leur naissance dans un milieu aseptique et ne sont donc pas en contact direct avec leur mère, ou de façon plus tardive. (71)

3.3.3. Autres facteurs intervenant dans la mise en place de la flore bactérienne.

✓ Pour les enfants nés prématurément, il a été également démontré une influence des soins périnataux sur la mise en place de la flore microbienne. Les soins en couveuse ainsi que l'antibiothérapie ont été corrélés à une augmentation des germes pathogènes anaérobies, notamment *Clostridiae spp.* Ainsi, il est fortement recommandé d'éviter toute antibiothérapie à large spectre chez la mère en période périnatale, notamment lors des pathologies infectieuses périnatales en prévention d'une naissance prématurée. (73)

✓ L'utilisation de traitements antiacides dans le RGO, et plus particulièrement des inhibiteurs de la pompe à protons, altère également la flore. L'alcalinisation gastrique par ces traitements supprime l'une des principales barrières à la colonisation par les bactéries environnementales. Ces traitements augmentent le risque de diarrhées infectieuses et de pneumonies. (70)

4. Barrière immunitaire intestinal et influence de la flore digestive

Plus de 90% des contacts du corps humain avec les micro-organismes se produisent à la surface de la muqueuse gastro-intestinale. La barrière immunitaire intestinale a donc un rôle de protection vis-à-vis des bactéries, virus et parasites, mais également vis-à-vis des agressions antigéniques et alimentaires.

A la naissance, le nouveau-né quitte l'environnement protecteur intra-utérin et entre dans un environnement fortement contaminé. Des défenses immunitaires adaptées sont donc nécessaires pour éviter l'acquisition de maladies gastro-intestinales et systémiques.

4.1. Rôle de défense du liquide amniotique au cours de la vie fœtale

Dès la vie fœtale, le fœtus bénéficie d'une protection contre les infections grâce au liquide amniotique.

4.1.1. Caractéristique dynamique du liquide amniotique

Le liquide amniotique a un volume qui varie en fonction de l'âge gestationnel et qui atteint environ 800 ml au terme de la grossesse. Il augmente jusqu'à 32-35 semaines de gestation pour décroître par la suite. Il est issu des échanges entre la cavité amniotique et le reste du contenu intra-utérin. Le volume d'eau accumulé à terme est de 4 litres. Avant l'établissement de la diurèse fœtale et la kératinisation de la peau fœtale, soit au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, le liquide amniotique a une composition électrolytique et une osmolarité identique au plasma maternel et fœtal. Après kératinisation de la peau fœtale, celle-ci devient alors imperméable à l'eau et aux solutés. L'osmolarité du liquide amniotique va alors décroître avec l'âge gestationnel pour aboutir à des valeurs de 250-260 mOsm/kg d'eau à proximité du terme. (80)

4.1.2. Rôle antiinfectieux du liquide amniotique

Le liquide amniotique a un rôle antibactérien *in vitro*, par inhibition de la croissance de certains germes comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Cette propriété pourrait en partie être expliquée par la présence de fer, cuivre, calcium, potassium, et par l'action de protéines cationiques, de lysozymes, de β -lysine dont le taux augmente avec l'âge gestationnel. Le liquide amniotique comprend également des immunoglobulines d'origine maternelle et fœtale dont les IgG, IgA et IgD présentes dès le premier trimestre de grossesse. Les IgM apparaissent quant à elles à partir du troisième trimestre de grossesse dans le liquide amniotique. La présence d'IgA sécrétoire (sIgA) pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis des infections intra-utérines. Ces sIgA dégluties par le fœtus vont exposer les muqueuses aux facteurs immuns apportés ultérieurement par le lait maternel. On retrouve également d'autres facteurs immunologiques d'origine humorale dans le liquide amniotique tel que : la lactoferrine, la transferrine, la peroxydase et l'interféron alpha.

Les infections du liquide amniotique restent une cause majeure de naissances prématurées. La réponse maternelle à ses infections se fait par l'intermédiaire de cytokines que l'on retrouve dans le liquide amniotique (IL-1, IL-6, IL-8, TNF). Celles-ci, en stimulant la synthèse de prostaglandines induisent les contractions utérines. (80)

4.2. Système immunitaire intestinal

Les défenses immunitaires intestinales se développent au cours de la vie fœtale. Ainsi, le nouveau-né à terme est capable de se défendre vis-à-vis des agents pathogènes infectieux. Toutefois, avant qu'une réaction appropriée puisse se développer, l'intestin doit être exposé à des bactéries. La colonisation de l'intestin joue un rôle important dans la stimulation et le développement normal du système immunitaire, y compris le développement du GALT et la synthèse et sécrétion des immunoglobulines de type A. (81)

4.2.1. Mécanismes de protection de la muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale dispose de nombreux mécanismes de protections spécifiques et non spécifiques. (Figure 3)

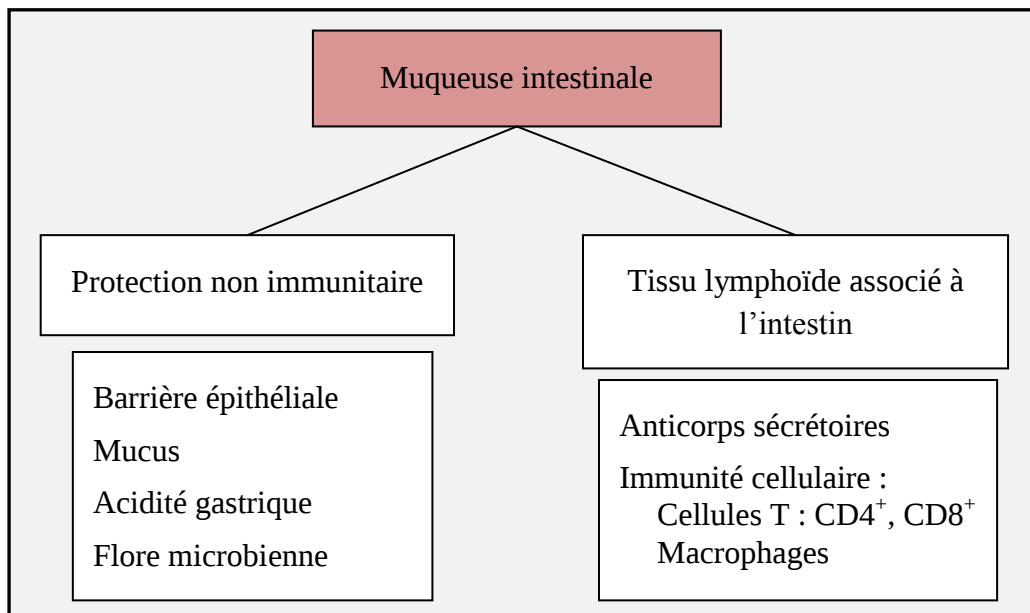


Figure 3 : Protection de la muqueuse intestinale (82)

Les cellules épithéliales soudées entre elles par des jonctions intercellulaires serrées constituent une barrière physique solide dont l'intégrité est assurée par un renouvellement cellulaire rapide (24-96h). Lorsqu'une lésion se produit à la surface de la muqueuse, les cellules épithéliales adjacentes migrent rapidement pour recouvrir la zone dénudée, tandis que les lymphocytes et macrophages migrent au travers de la membrane basale permettant ainsi de fournir une protection temporaire. Le pH acide de l'estomac constitue une barrière chimique vis-à-vis des micro-organismes pathogènes. Toute modification de la flore intestinale permet aux bactéries pathogènes de proliférer. Mais cette flore influe également sur l'immunité intestinale. (82)

4.2.2. Développement du système immunitaire intestinal

4.2.2.1. Généralités

Le système immunitaire est constitué d'organes et de différents types cellulaires. On distingue les organes lymphoïdes primaires : moelle osseuse et thymus, des organes lymphoïdes secondaires : ganglions lymphatiques, rate et tissu lymphoïde muqueux. Ce dernier se dissocie en GALT (gut-associated lymphoid tissue) qui correspond au tissu lymphoïde associé à

l'intestin, en BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) qui correspond au tissu lymphoïde respiratoire et en d'autres formations lymphoïdes. Les cellules immunitaires sont regroupées dans deux catégories : les lymphocytes, qui sont impliqués dans la reconnaissance immunitaire spécifique d'antigène étrangers, et les phagocytes dont la fonction est de produire une réponse immunitaire innée. On distingue deux lignées lymphocytaires : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes T sont synthétisés à partir des précurseurs issus du thymus et ont une fonction de reconnaissance antigénique. Les lymphocytes B sont issus des cellules du foie fœtale ou de la moelle osseuse en postnatal et ont pour fonction la production d'immunoglobulines. (83)

4.2.2.2. Le GALT

Le GALT représente environ 2/3 du système immunitaire de l'organisme. (84) A la naissance, le développement du système immunitaire est considérable. Les organes lymphoïdes primaires sont généralement bien formés et contiennent des cellules lymphomyéloïdes progénitrices très tôt au cours du développement. Tout comme l'épithélium intestinal, l'étendue du tissu lymphoïde associé à l'intestin est corrélée à la durée de la gestation. (83)

Le tissu lymphoïde associé à l'intestin comprend les accumulations ponctuelles de lymphocytes contenus dans la lamina propria (tissu conjonctif situé sous l'épithélium muqueux), mais aussi les plaques de Peyer qui contiennent des quantités élevées de cellules B et de plasmocytes producteurs d'IgA (Figure 4). Les plaques de Peyer sont des amas de lymphocytes présents dans la paroi de l'intestin grêle. La partie adjacente est alors dépourvue d'entérocytes et présente un épithélium spécialisé constitué d'un type unique de cellules : les cellules M capables de transporter les antigènes aux lymphocytes sous-jacents. Les lymphocytes quittent la plaque de Peyer par les vaisseaux lymphatiques locaux et se relocalisent spécifiquement dans la lamina propria de l'intestin. (85)

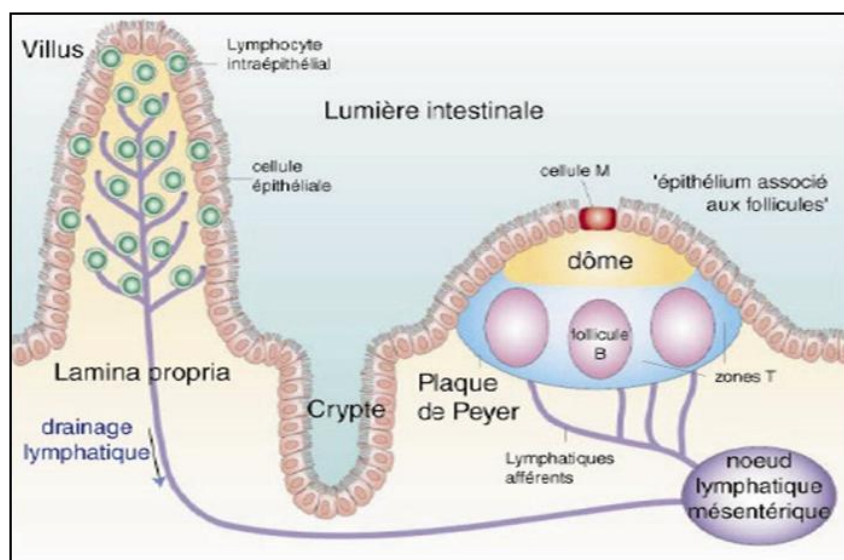


Figure 4 : Organisation anatomique du tissu lymphoïde associé à l'intestin (86)

Le contact, l'échange et la communication entre les structures antigéniques (d'origine alimentaire ou microbienne) et la flore microbienne intestinale, fait appel aux plaques de

Peyer et aux cellules M ainsi qu'aux cellules dendritiques. Les cellules ainsi « informées » vont se répartir tout le long du tube digestif. Les bactéries de la flore intestinale semblent influencer le nombre et la répartition des cellules du GALT. (84)

4.2.3. Rôle de la flore intestinal sur les mécanismes de protection immunitaire intestinaux

La flore microbienne intestinale influe largement sur la maturation du système immunitaire. Cette flore du début de la vie a des effets déterminants sur la santé ultérieure. D'une part, elle promeut une réponse locale optimale de l'immunité innée du chorion-sous muqueux. D'autre part, elle participe à la biotransformation des antigènes alimentaires. (73)

4.2.3.1. Induction du système immunitaire muqueux

Les bactéries jouent un rôle important dans le développement du GALT. La flore bactérienne est reconnue par la cellule épithéliale et par l'ensemble des cellules immunocompétentes du chorion-sous muqueux. La reconnaissance des structures antigéniques par les cellules immunocompétentes permet la mise en place de mécanismes de tolérance immunitaire vis-à-vis des protéines alimentaires et autres antigènes alimentaires ou microbiens, et de mécanismes de protection anti-infectieux, permettant une balance équilibrée entre les réponses immunitaires type T helper, Th1 et Th2, sous le rétrocontrôle de lymphocytes T régulateurs. Selon l'hypothèse d'une hygiène inappropriée, c'est-à-dire d'un manque de stimulation microbienne (pathogènes et commensaux), cette balance entre réactions Th1 et Th2 est perturbée, favorisant ainsi une prédisposition à des réactions allergiques ou auto-immunes. (73, 84)

Les expériences menées chez l'animal axénique, c'est-à-dire exempt de tout germe saprophyte ou pathogène, montre un développement retardé des plaques de Peyer, un nombre réduit de lymphocytes (cellules T CD4+ et CD8 TCR) ainsi que l'incapacité à acquérir une tolérance alimentaire chez ces animaux. Cela met en lumière l'importance de la colonisation bactérienne initiale sur l'induction immunitaire. En effet, les bactéries jouent un rôle important dans le développement du GALT, par l'intermédiaire de l'information transmise à l'entérocyte et à la cellule M. L'activation du système GALT permet d'induire une réaction en cascade au niveau du chorion-sous muqueux, aboutissant à 2 effets à priori opposés : l'acquisition progressive de mécanismes de défenses vis-à-vis de toutes les bactéries, parasites, et virus via une réponse inflammatoire complexe ainsi que l'acquisition de la tolérance alimentaire. L'acquisition progressive d'une flore stable et bien tolérée assure cette double fonction apparemment paradoxale.

Les entérocytes sont les premiers acteurs intervenant dans les mécanismes d'homéostasie immunitaire. Ils se comportent comme des cellules présentatrices d'antigène non spécifique vis-à-vis des bactéries luminales. L'interaction entre les entérocytes et les lymphocytes CD8 est fondamentale dans l'acquisition de la tolérance alimentaire. Cette relation étroite entre l'entérocyte et le lymphocyte CD8 existe dès le tout jeune âge

Le rôle le plus important de l'épithélium intestinal est sa participation au lien entre l'immunité innée du chorion-sous muqueux et la réponse immune adaptative ultérieure. Les cellules épithéliales M recouvrant les plaques de Peyer, jouent un rôle d'informateur à l'égard des cellules présentatrices d'antigènes du chorion-sous muqueux. Très tôt au cours de la vie fœtale, ces cellules présentatrices d'antigènes se trouvent en concentration élevée dans la lamina propria. Grâce à un contact étroit entre la cellule M et l'entérocyte d'une part, et les cellules présentatrices d'antigènes d'autre part, l'information sur la nature des antigènes est transmise, permettant ainsi la mise en route de l'immunité innée du chorion sous-muqueux. (73)

4.2.3.2. Métabolisme des résidus alimentaires

L'activité métabolique de la flore intestinale a également un rôle fondamental car elle contribue à rendre les aliments plus tolérables par la muqueuse par transformation des antigènes alimentaires. Cette activité métabolique variée va de la dégradation à la fermentation, à la protéolyse, à la putréfaction, à la production de mutagènes et à la transformation des xénobiotiques. Chez le nouveau-né nourri au sein, l'activité métabolique est beaucoup moins diversifiée et se limite à la production d'acide lactique et acétique. (73)

4.2.3.3. Interaction entre les pathogènes et le système immunitaire digestif

Le système immunitaire se divise en deux parties distinctes : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité adaptative, dite également spécifique, déclenche une réponse spécifique pour un antigène. La colonisation du tube digestif par une flore commensal permet de mettre en place et de sensibiliser le système immunitaire adaptatif et spécifique pour le rendre opérationnel en vue d'une lutte contre des bactéries potentiellement pathogènes. Les bactéries de la flore commensale vont entrer en compétition avec les pathogènes pour les nutriments et pour les récepteurs intestinaux. Le rôle de la flore dépasse donc la seule immunostimulation.

L'immunité innée, permet une reconnaissance directe des bactéries, virus et champignons. Chaque fois qu'un pathogène approche, il est immédiatement reconnu et permet une réponse appropriée très rapide. Ce système fonctionne sans présentation d'antigène mais via des récepteurs spécifiques qui sont présents notamment au niveau des entérocytes.

Etant donné la complexité des réponses du système immunitaire digestif, toute perturbation du lien entre la microflore intestinale et la muqueuse peut entraîner des pathologies digestives et systémiques. (84)

4.2.4. Particularités du prématuré

Comme tous nouveau-nés, le prématuré est confronté au cours des premiers jours de vie, à un risque infectieux bactériens, virologiques, communautaire ou nosocomiale. Ce risque est d'autant plus important que la naissance est précoce. En effet, d'une part, son système

immunitaire est immature et d'autre part, la transmission materno-fœtale des immunoglobulines de type G se fait essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse. Il apparaît donc important de lui faire bénéficier des mesures préventives d'hygiène générale et alimentaire, ainsi que des vaccinations obligatoires et facultatives.

L'immaturité des systèmes de défense du tube digestif expose le nouveau-né prématuré à des complications infectieuses locales ou généralisées (28) :

- ✓ Bien que la structure de la muqueuse intestinale ait un aspect mature dès la 22^{ème} semaine, la composition chimique de la barrière intestinale est différente chez le prématuré, la rendant moins stable, et le mucus est plus fluide. L'adhésion membranaire, en particulier des bactéries pathogènes s'en trouve donc facilitée.
- ✓ La perméabilité membranaire est exagérée chez le fœtus et le nouveau-né, en particulier le prématuré, comparée à celle du nourrisson. Les macromolécules passent au travers de la membrane des cellules M et des cellules absorbantes de façon active par pinocytose. Le prématuré est donc théoriquement plus à risque de développer des allergies alimentaires, *via* le passage de protéines étrangères potentiellement immunogène. Cependant, en pratique, la fréquence des allergies alimentaires n'est pas plus élevée chez le prématuré. L'hypothèse retenue pour expliquer cette constatation est que l'immaturité du système immunitaire ne permet pas le déclenchement de telles réponses, et au contraire facilite une certaine tolérance immunitaire. De plus, quel que soit l'âge gestationnel, une maturation postnatal survient systématiquement, et une « fermeture » membranaire s'effectue dans les 8 premiers jours de vie.
- ✓ Le développement du système immunitaire intestinal suit le développement général du système immunitaire central. La naissance signe donc le départ de toute une série de reconnaissance antigénique déclenchant des réactions en cascade. Ainsi, le peuplement de la muqueuse intestinale n'est visible qu'après 1 mois de vie postnatal, et les capacités de synthèse des IgA sont donc faibles jusqu'au 28^{ème} jour de vie. De multiples facteurs peuvent influencer l'édification des défenses immunitaires intestinales : le faible âge gestationnel, le statut nutritionnel déficient, le début retardé de l'alimentation diminuent le nombre de lymphocytes dans la paroi digestive

Le risque de complications infectieuses du nouveau-né prématuré est donc d'autant plus important que de multiples facteurs se conjuguent (28) :

- La flore fécale et vaginale de la mère, premier colonisateur bactérien du tube digestif du nouveau-né, a souvent été modifiée par un état septique et/ou une antibiothérapie préalable à la naissance,
- La colonisation digestive physiologique est retardée en cas de naissance par césarienne,

- L'influence de l'environnement hospitalier prédispose à une colonisation qui risque de promouvoir l'installation d'une flore plus pathogène que bénéfique,
- Une antibiothérapie est fréquemment prescrite chez les prématurés dans les premiers jours de vie.

La complète maturité du système immunitaire spécifique n'est obtenue qu'au bout de plusieurs années, du fait de la répétition des stimulations antigéniques. Bien que possible, la réponse immunitaire chez le nouveau-né est de type primaire, lente et retardée.

Ce déficit immunitaire en période périnatal est responsable de la susceptibilité importante des nouveau-nés et d'autant plus des prématurés, aux infections bactériennes, virales et fongiques. C'est dans ce contexte que les probiotiques et les prébiotiques ont été introduits dans l'alimentation des nouveau-nés à terme et qu'ils sont à l'étude pour le prématuré.

Partie 2 : Alimentation du prématuré

I. Généralités

L'alimentation du prématuré fait l'objet d'un grand nombre de recherches. L'importance de la nutrition périnatale sur le devenir à long terme des enfants prématurés et de faible poids de naissance, notamment sur le plan neurologique, est de plus en plus reconnue. La mise en route et l'établissement de la nutrition entérale sont les clefs du succès de la nutrition postnatale. (87)

1. Objectifs de croissance

Le prématuré se distingue du nouveau-né à terme par la faiblesse de ses réserves à la naissance (graisses, acides gras à longue chaîne, minéraux et vitamines) qui se constituent au cours du dernier trimestre de grossesse. La vitesse de croissance de l'enfant prématuré et les processus de multiplication cellulaire sont plus élevés que chez le nouveau-né à terme. (88) De plus, l'enfant prématuré présente souvent une maladie due à son état physiologique qui va modifier les besoins et le choix de la méthode de nutrition. (89) Ces enfants sont donc vulnérable à tout excès ou carence d'apport nutritionnel.

Afin d'assurer une croissance optimale autant d'un point de vue somatique que neuropsychiques et d'éviter des séquelles dues à une malnutrition protéique et calorique, il est important de bien connaître les besoins nutritionnels de ces enfants tout en tenant compte de l'immaturité des fonctions digestives existantes (cf partie précédente).

Selon l'Académie Américaine de Pédiatrie (1985), **l'objectif de la prise en charge nutritionnel des enfants prématurés est d'obtenir une croissance similaire à celle du fœtus de même âge gestationnel**. Les éléments de référence sont donc les courbes de croissance fœtale ainsi que les résultats d'analyse chimique de composition corporelle effectuée chez des enfants mort-nés à des âges gestationnels différents. Chez le prématuré, les apports nutritionnels vont être plus élevés que ceux fournis par la mère *in utero* en raison des pertes insensibles, fécales et énergétiques très élevées chez le prématuré. (88)

La prise en charge nutritionnel du prématuré doit garantir **une croissance optimale** et pas seulement un gain de poids. Ainsi, quotidiennement, est mesuré la taille et le périmètre crânien de l'enfant en plus du poids. Les courbes de croissance du prématuré sont bien souvent en dessous des courbes de croissance *in utero*. Au cours de la première semaine de vie, la perte de poids représente 5 à 20% du poids de naissance. Les bébés les plus petits sont les plus touchés par cette perte qui est liée à la composition en eau et à la minceur de l'épiderme. Le poids de naissance doit être récupéré au bout de 14 à 21 jours. (89)

Une fois le poids de naissance rétabli est utilisée la tendance hebdomadaire, en g/kg/jour. Le taux de croissance intra-utérin est de 10 à 20 g/kg/jour. (89) Pour les enfants de moins de 2 kg, le gain doit être supérieur à 15 g/kg/jour. Pour les enfants de plus de 2 kg, ce gain de poids doit être strictement inférieur à 20 g/kg/jour. Lorsque l'enfant a atteint 2,5 kg, un gain de poids de 20 à 30 g/kg/jour semble approprié. Le périmètre crânien et la taille de l'enfant doivent augmenter de 0,7 à 1 cm par semaine. De faibles prises de poids sont retrouvées en cas de maladie pulmonaire, d'entérocolite nécrosante, de septicémie. Ces pathologies entraînent une augmentation des besoins en nutriments, mais limite également la tolérance des éléments nutritifs. (90)

2. Evaluation de l'état nutritionnel

L'évaluation nutritionnelle du prématuré doit être continue dans les unités de soins de néonatalogie. L'évaluation du statut nutritionnel *via* le calcul des apports en nutriments, les paramètres de croissance, les analyses biochimiques, et l'état clinique permet d'optimiser la nutrition. (89)

La **tolérance alimentaire est le facteur le plus important à considérer**. Elle est jugée par la mesure des résidus gastriques (aspects et volume) qui témoigne directement de la vidange gastrique. Les résidus gastriques correspondent à du mucus, du lait non digéré, de la bile ou encore des traces de sang. Ils permettent de réajuster le débit d'une alimentation entérale. Actuellement, aucune donnée ne décrit le volume et l'aspect des résidus pouvant être considérés comme inquiétant. Les signes de reflux, régurgitations, l'aspect des selles, des douleurs abdominales ou des manifestations indirectes sur les réflexes cardio-respiratoires (apnée, bradycardie) sont également à prendre en compte. (89, 91)

En plus des paramètres anthropométriques, l'évaluation nutritionnelle fait intervenir les paramètres biochimiques.

- L'analyse des fluides et électrolytes est quotidienne au cours des premières semaines de vie. Une fois les valeurs des électrolytes stabilisées, les analyses ne sont effectuées qu'une fois par semaine voire deux lorsque l'enfant est sous nutrition parentérale, ou traité par diurétique.

- La glycémie est effectuée régulièrement en raison de l'immaturité de la régulation glucidique. Le risque d'hypo ou d'hyperglycémie est très important chez le prématuré.
- Les analyses biochimiques hépatiques sont effectuées une à deux fois par semaine lorsque l'enfant est nourri par voie parentérale.
- Une surveillance lipidique est nécessaire dès qu'un apport en lipides est débuté.
- L'ostéopénie est courante chez le prématuré. Une surveillance régulière du métabolisme phosphocalcique est donc nécessaire.
- Le taux de protéines sériques est également régulièrement surveillé pour déterminer l'adéquation des apports protéiques et énergétiques.
- L'hématocrite, l'hémoglobine et les réticulocytes sont analysés régulièrement pour palier à une éventuelle anémie. (89)

3. La nutrition du prématuré en pratique

L'apport nutritionnel chez le prématuré peut nécessiter l'utilisation de la voie parentérale avant la voie entérale. Le lait maternel reste l'aliment le plus adapté pour le nouveau-né. Cependant, bien qu'il réponde aux besoins de l'enfant à terme, le lait maternel nécessite d'être supplémenté en nutriments pour pouvoir répondre aux besoins accrus du prématuré. Il existe également toute une gamme de laits infantiles spécifiquement adaptés aux prématurés et enfants de faible poids de naissance. (89)

La conduite de l'alimentation du prématuré doit répondre à plusieurs critères (51):

- **assurer des apports énergétiques et caloriques adaptés** dès la naissance,
- **préférer la voie digestive** lorsque cela est possible,
- **assurer un complément par voie parentérale** lorsque l'apport par voie entérale est insuffisant.

Le premier apport nutritionnel à déterminer est l'apport glucidique total. Les premiers jours, cet apport est calculé en fonction de l'AG et du poids de naissance (PN). Les jours suivants, l'augmentation de cet apport dépend de la glycémie des 24 heures précédentes. Le deuxième apport déterminé est l'apport hydrique total, également fonction de l'AG et du poids de naissance. (48)

II. Techniques d'alimentation chez l'enfant prématuré

Le prématuré doit être alimenté dès les premières heures de vie. La prise en charge nutritionnelle dépend de l'état clinique (sain ou pathologique), de l'âge gestationnel et de la trophicité du prématuré. L'indication d'une alimentation orale ou entérale est toujours recherchée en premier, avant celle de l'alimentation parentérale. (48)

1. Alimentation parentérale

1.1. Généralités

L'alimentation parentérale est une technique simple consistant en l'administration d'une solution par voie intraveineuse. Elle peut être mixte (association de la voie entérale et parentérale) ou exclusive. Lorsque l'alimentation parentérale est mixte il s'agit alors plus précisément d'une supplémentation.

Initialement l'alimentation parentérale était utilisée chez les enfants porteurs de malformations gastro-intestinales congénitales ou acquises, ou chez les enfants atteints de diarrhée sévère. A l'heure actuelle, l'indication la plus fréquente d'alimentation parentérale totale concerne les enfants prématurés et les enfants de très petits poids de naissance. En effet, les réserves énergétiques endogènes de ces enfants sont très limitées et l'alimentation entérale est souvent insuffisante dans les premiers jours de vie pour leur apporter une nutrition adéquate. (92)

Cependant, l'alimentation parentérale exclusive est responsable d'une réduction significative, mais réversible, de la croissance des villosités intestinales, d'une diminution de la prolifération des cellules des cryptes et d'une réduction des capacités d'absorption et de digestion. En effet, la présence de nutriments dans la lumière intestinale stimule la croissance du tractus digestif et permet le maintien de l'intégrité de la muqueuse. C'est ainsi qu'a vu le jour le terme de « nutrition trophique ». La nutrition trophique consiste à délivrer précocement de faibles volumes de lait, le plus souvent non dilué, tout en maintenant une alimentation parentérale, dans le but de favoriser la maturation des fonctions du tube digestif. (87)

1.2. Technique

Deux voies d'abord peuvent être utilisées. Le choix de la voie dépend de l'osmolarité de la solution (93) :

- La voie d'abord périphérique est utilisée principalement pour une alimentation parentérale de courte durée ou chez les grands prématurés. L'apport nutritionnel est alors limité par l'osmolarité de la solution. (92) On utilise dans ce cas des solutions isosmotiques. (93)

- La voie d'abord centrale utilise différents types de cathéters (KT) placés à différents niveaux (cathétérisme ombilicaux, cathétérisme de type Broviac, cathétérisme jugulaire ou sous-claviaire, microcathéters). Après la pose, un contrôle radiologique ou échographique systématique permet de localiser précisément l'extrémité du cathéter. Cette voie d'abord possède un risque infectieux non négligeable. Les solutions d'alimentation parentérale utilisée par cette voie sont des solutions hypertoniques. (92)

1.3. Composition des solutions utilisées chez le prématuré

Les mélanges utilisés sont soit des formules dites « standard », soit des formules individualisées « à la carte », adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant. L'utilisation des formules standards représente un peu moins de la moitié des prescriptions de nutrition parentérale dans les services de néonatalogie, avec une plus grande fréquence dans les services de néonatalogie de niveau II. Quelque soit la voie d'abord, les solutions utilisées doivent être préparées selon des règles strictes d'asepsie. (92, 94)

Toutes les solutions pour alimentation parentérale doivent comprendre un apport azoté sous formes d'acides aminés, mais également de l'énergie sous forme de glucose, des électrolytes, des minéraux, des vitamines et des oligo-éléments. Les proportions des différents nutriments sont adaptées en fonction des besoins, suivant l'âge gestationnel, l'âge postnatal, le poids et les conditions cliniques. L'ESPGHAN recommande un apport énergétique compris entre 98 et 128 kcal/kg/jour. Une composition standard peut être proposée pour une administration par voie centrale, et qui sera diluée en vue de réduire l'osmolarité pour une administration par voie périphérique. (Tableau VII)

Il est également important d'apporter une solution lipidique. Ceci afin d'éviter toute carence en acide gras essentiel. Les solutions lipidiques ont également l'avantage d'associer une haute densité énergétique et une faible charge osmolaire. Un apport de 0,5 à 1 g/kg de lipides par jour dès les premiers jours permet d'éviter toute carence. Ces apports peuvent ensuite être augmentés pour pouvoir atteindre un apport énergétique satisfaisant, tant que l'apport de matières grasses ne dépasse pas 60% des apports énergétiques non protéiques. (93, 95) En pratique, les émulsions lipidiques sont administrées soit de façon indépendante, en parallèle avec une nutrition parentérale binaire (glucides et acides aminés), soit sous forme d'un mélange ternaire. (92)

Nutriments		Apports (pour 100mL)
Acides aminés	(g)	2-2,5
Glucose	(g)	10-20
Sodium	(mmol)	1,5-2,5
Potassium	(mmol)	1,5-2,5
Chlore	(mmol)	1,5-2,5
Calcium	(mg)	50-80
Phosphore	(mg)	40-50
Magnésium	(mg)	5-8
Zinc	(µg)	170-270
Cuivre	(µg)	16-20

Tableau VII : Recommandations concernant la composition d'une solution d'alimentation parentérale pour le nouveau-né à terme et le prématuré. (95)

Les solutions actuellement commercialisées ne couvrent pas les besoins nutritionnels du début de l'alimentation parentérale du grand prématuré. Dans la majorité des services de néonatalogie, des ajouts de macro et/ou micronutriments sont effectués, notamment en vitamines, eau, sodium et oligo-éléments. (94)

Parmi les solutions standards binaires utilisées, on peut citer NP100 PREMATURES AP-HP®, PEDIAVEN AP-HP NN1® (pour les 24 premières heures de vie), PEDIAVEN AP-HP NN2® (utilisable dès le 2^{ème} jour) et PEDIAVEN AP-HP NN3® (en supplément protidique) ainsi que le système Pedia Concept® qui permet de générer 6 poches de nutrition à partir d'une seule poche prescrite. (96) Le soluté standard le plus utilisé est le NP100 PREMATURES AP-HP®. Les compositions des solutions citées ci-dessus sont exposées dans le tableau suivant (Tableau VIII).

Apports nutritionnels pour 1000mL	PEDIAVEN AP-HP NN1 ®	PEDIAVEN AP-HP NN2 ®	NP100 PREMATURES AP-HP ®
Energie totale (kcal)	460	470	680
Energie non protéique (kcal)	400	400	600
Glucose anhydre (g)	100	100	150
Acides aminés (g)	15	17	20,3
Azote total (g)	2,14	2,44	2,9

Tableau VIII : Apports nutritionnels de différentes solutions standard pour nutrition parentérale utilisée chez le prématuré dans les services de néonatalogie (97, 98, 99)

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1® se présente sous la forme de poche de 250 ml et est utilisé, entre autres indications, chez le nouveau-né prématuré lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible ou contre-indiquée, au cours des 24 à 48 premières heures de vie. En raison de l'absence de sodium, potassium et phosphore, ces poches ne sont pas destinées à être utilisées au-delà des 48 premières heures de vie. (97)

NP100 PREMATURES AP-HP ® se présente sous forme d'une solution incolore à jaune clair conditionnée en flacon de 500mL. Son indication principale est la nutrition parentérale du prématuré ou du nouveau-né présentant une intolérance digestive totale ou partielle, prolongée. (99)

A ces 2 mélanges, il est recommandé d'apporter des vitamines et/ou oligo-éléments sous réserve d'avoir préalablement vérifié la compatibilité et la stabilité du mélange.

1.4. Complications et suivi

Les principales complications retrouvées sont des complications infectieuses (les plus fréquentes et les plus redoutées), des complications liées au KT (malposition ou migration secondaire pouvant entraîner un épanchement pleural ou un œdème pulmonaire), des complications métaboliques (hypo ou hyperglycémies...). (92) Le risque infectieux est moindre lorsque la voie d'abord est périphérique. (93)

Une surveillance clinique et biologique est donc indispensable au cours d'une alimentation parentérale totale (92) :

- examen clinique somatique
- état d'hydratation, rythme cardiaque et respiratoire, tension artérielle, appréciation des pertes urinaires
- évolution du poids, de la taille et du périmètre crânien,
- glycémie et glycosurie, ionogramme sanguin, taux de bilirubine,
- ionogramme urinaire et créatininurie.

2. Alimentation entérale

La mise en route d'une alimentation entérale à visée trophique chez l'enfant prématuré semble avoir de multiples effets bénéfiques sur la croissance et la maturation du tube digestif, et semble dénuée de complications. Ces apports entéraux précoces vont plus ou moins rapidement devenir exclusifs. (87)

2.1. Initiation de l'alimentation entérale

L'apport entéral, quand cela est possible, peut être débuté dès les premières heures de vie chez l'enfant de 1500g et plus, en dehors de deux circonstances : souffrance fœtale aigue et détresse respiratoire. (51) Il faut distinguer la nutrition trophique, qui consiste à administrer de petites quantités de lait au même rythme pendant au moins 5 jours, et la nutrition progressive où l'apport entéral est augmenté progressivement.

L'appréciation de la tolérance ou des conséquences de l'initiation de l'alimentation entérale est compliquée car elle fait intervenir de multiples facteurs, tels que l'âge gestationnel, le retard de croissance, la comorbidité. De plus, les modes d'intervention sont variés : utilisation de différents types de lait, date de début et rythme de progression des apports, modalités d'administration. (91)

Chez les nouveau-nés prématurés ou de très faible poids de naissance, la mise en place de l'alimentation entérale est souvent retardée de plusieurs jours après la naissance, bien que, comme nous l'avons vu précédemment, cela puisse diminuer l'adaptation fonctionnelle du tractus gastro-intestinal. La nutrition trophique chez le prématuré ne modifie pas significativement la vidange gastrique mais elle va induire une maturation plus rapide du complexe moteur migrant (CMM). Elle induit également une augmentation de la sécrétion d'hormones digestives, une augmentation du ratio lactase/sucrase dans le liquide duodénal, et augmente la captation de leucine par le tissu splanchnique suggérant une synthèse protéique intestinale accrue. (87) Selon deux études (100, 101) menées à petite échelle, l'introduction d'une alimentation entérale précoce chez des prématurés nourris par voie parentérale, n'a été associée à aucun effet bénéfique sur la prise de poids, l'entéocolite nécrosoise, la mortalité ou l'âge à la sortie de l'hôpital, bien que des effets importants ne puissent être exclus en raison du faible nombre de patients inclus dans ces études. Dans l'étude la plus importante, quelques effets bénéfiques ont toutefois été observés et notamment une durée plus courte de la nutrition parentérale, un nombre plus faible d'interruptions de l'alimentation entérale et de diagnostics d'infection. (102)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur le moment le plus adapté pour l'introduction de l'alimentation entérale chez l'enfant prématuré. Ainsi, les pratiques varient beaucoup d'un centre de néonatalogie à un autre. (87)

2.2. Technique

2.2.1. Choix et pose de la sonde

En raison de l'immatunité des réflexes de coordination de la succion-déglutition, l'alimentation est administrée par sonde. Cette sonde est le plus souvent maintenue pendant la période où le prématuré est incapable de téter, c'est-à-dire jusqu'au terme corrigé de 34-35 semaines. La pose de la sonde doit être rigoureuse et systématiquement vérifiée. Des complications sévères peuvent survenir : ulcération ou perforation pharyngée ou

œsophagienne. (91) Celles-ci restent relativement rares mais nécessite un arrêt de toute alimentation entérale. L'enfant reçoit alors une antibiothérapie à large spectre et une alimentation parentérale exclusive. Ce traitement conservateur permet d'obtenir une guérison sans séquelles. (103)

Différents placements de la sonde de gavage peuvent être envisagés :

- choix de l'orifice d'insertion : nasogastrique ou orogastrique. La voie nasogastrique, contrairement à la voie orogastrique induit un travail respiratoire plus important. Cependant, ce sont les sondes nasogastriques qui sont les plus utilisées car leur fixation est facilitée. (91)

- positionnement de l'extrémité : gastrique, duodénal voire jéjunale si la sonde passe le pylore. De nombreuses études ont évaluées les effets de l'alimentation entérale par voie transpylorique par rapport à la voie gastrique sur la tolérance alimentaire, la croissance, le développement ainsi que les effets indésirables chez l'enfant prématuré. Aucune preuve d'un effet bénéfique associé à cette voie n'a été établie. Ainsi, bien que largement utilisée, la voie transpylorique ne peut pas être recommandé chez le nouveau-né prématuré. (104)

2.2.2. Alimentation continue ou discontinue

La technique de gavage est choisie selon le poids et la tolérance de l'alimentation (91) :

- continue par injection à l'aide d'une pompe mécanique sur plusieurs heures (généralement 4 passages de 5 heures suivis d'un arrêt d'une heure).
- discontinue, fractionnée en 8 à 12 gavages par jour selon le poids. Le volume est administré sous forme de bolus en laissant entre 10 et 20 minutes d'écoulement par simple gravité.

L'apport de lait maternel par la méthode continue entraîne une diminution des apports en graisse par rapport à l'administration en bolus. En effet, le lait maternel n'est pas homogène : la matière grasse se sépare du corps du lait et flotte à la surface. Ainsi, pour une administration en continue, trois stratégies doivent être mises en place (105) :

- le positionnement de la seringue à la verticale avec la pointe vers le haut pour que les lipides soient administrés en premier,
- la longueur de la sonde doit être la plus courte possible pour minimiser la perte de graisses à la surface du tube,
- la seringue doit systématiquement être vidée à la fin de chaque perfusion.

Le gavage en mode continu semblerait être plus efficace en améliorant l'énergie absorbée et en réduisant l'intolérance alimentaire, avec un bénéfice sur la croissance pondérale. En revanche l'instillation continue contrarie les processus cycliques de libération hormonale et pourrait avoir un retentissement métabolique. Les enfants alimentés en mode continu atteignent plus tardivement leur ration complète. Le gain pondéral est comparable quelque soit la méthode utilisée. Il n'y a actuellement pas de données permettant d'observer une influence de l'une ou l'autre des méthodes sur la composition du gain pondéral. (91, 106)

2.3. Surveillance

La surveillance biologique des premiers jours comprend la mesure de la glycémie, et de façon plus espacée l'ionogramme sanguin, la protidémie, l'hématocrite et l'équilibre acido-basique. Le poids de l'enfant est également pris quotidiennement. Le volume et l'aspect des résidus gastriques sont également contrôlés. Devant toute anomalie (ballonnement abdominal, ralentissement du transit...), l'alimentation entérale est arrêtée sous couvert d'une nutrition parentérale.

La croissance est également surveillée par le poids et la mesure du périmètre crânien qui sont rapportés aux courbes de référence. (51)

2.4. Laits utilisés en alimentation entérale

Différents laits de femme sont utilisés dans l'alimentation par voie entérale des prématurés : le lait de la propre mère du prématuré, le lait de lactarium et le lait infantile. Le lait de lactarium et les laits infantiles sont utilisés lorsque la quantité de lait maternel disponible n'est pas suffisante.

2.4.1. Le lait de la propre mère

Le lait de mère ayant accouché prématurément est plus riche en protéines à même âge post-partum de lactation que le lait de mère ayant accouché à terme (*cf.* suite). Passés les 15 premiers jours post-partum, le volume quotidien donné par la mère doit être supérieur à 200ml/jour. En dessous, il peut s'agir d'un lait de fin de lactation, dont la teneur en sodium (et en certains autres constituants) peut être élevée et l'administration à l'enfant non dénuée de risques. (107)

2.4.2. Le lait de lactarium

Le lait de lactarium, fait d'un mélange de surplus de lait de femme ayant accouché à terme et de différents âges de lactation, obtenu par tire lait ou expression manuelle, a une composition moyenne plus stable et schématiquement semblable à celle du lait dit transitoire de femme ayant accouché à terme. (107) Le lait est collecté dans les lactariums qui l'analysent, le traitent et le distribuent aux enfants prématurés ou souffrant de pathologie gastroentérologique. Ce lait est pasteurisé à basse température et conservé au congélateur (-18°C) ou lyophilisé au-delà de 24 h après le recueil. (108)

La supériorité de la teneur azotée et sodée du lait de mère ayant accouché prématurément par rapport au lait de lactarium n'existe que pendant les 3-4 premières semaines de lactation. Les vitamines du lait de femme sont détruites en tout ou partie par la pasteurisation et l'exposition à la lumière du jour ou *a fortiori* à celle d'une photothérapie : c'est notamment le cas des vitamines B1 et C particulièrement thermolabiles et des vitamines B2, B9 et A particulièrement photosensibles. (107) (Annexe 4).

2.4.3. Comparaison entre le lait infantile, le lait maternel et le lait de lactarium

Il n'existe que très peu de données tirées d'essais randomisés concernant l'utilisation du lait infantile par rapport au lait maternel dans l'alimentation du nouveau-né prématuré. Cependant une étude (109) a montré que les prématurés nourris au lait de leur propre mère ont un risque moindre de développer des infections et des entérocolites ulcéronécrosantes. Ainsi l'utilisation préférentielle du lait de la propre mère de l'enfant repose principalement sur la connaissance des bénéfices du lait maternel. (110)

✓ Schanler *et al.* ont montré dans une étude (109) menée chez des prématurés d'âge gestationnel compris entre 24 et 29 semaines, un taux similaire d'entérocolite ulcéronécrosante et d'infections chez les prématurés nourris au lait infantile et au lait de donneuse. Cependant, les enfants recevant une formule spécifiquement adaptée pour les prématurés auraient un gain de poids supérieur au gain de poids obtenu chez les prématurés recevant du lait de donneuse, bien que ces résultats soient discutés.

✓ Des différences existent entre l'alimentation au lait maternel et l'alimentation à partir de lait de donneuse. En effet, le lait de donneuse est souvent obtenu à partir de mère ayant accouché à terme. La composition de celui-ci est donc différente de la composition de lait maternel ayant accouché prématurément. (Annexe 4) Lorsque le lait de donneuse est collecté chez des femmes ayant accouché prématurément, les opérations de collecte et de conservation vont également modifier la composition du lait de donneuse, et notamment diminuer les protéines ayant un rôle de défense de l'hôte. L'enrichissement du lait maternel de donneuse est une pratique courante dans les services de néonatalogie. Cette supplémentation est variable d'un service à l'autre et ne semble pas apporter de bénéfices par rapport au lait maternel sur le court terme.

A l'heure actuelle, des études complémentaires sur le long terme sont nécessaires pour permettre de statuer sur l'utilisation de l'un ou l'autre des laits. (109)

2.5. **Recommandations concernant l'alimentation entérale des prématures**

Les modalités pratiques de la nutrition entérale ont été principalement étudiées chez le prématuré de moins de 1500g. Ainsi, une étude américaine (111) associant trois services de néonatalogie a permis de dégager 8 préconisations concernant l'alimentation entérale des prématurés dont les suivantes :

- initiation précoce de l'alimentation entérale en vue d'une alimentation trophique,
- préconisation d'un gavage en mode bolus et augmentation régulière des apports en suivant un schéma prédéfini,
- préférence pour le lait de femme,
- initiation précoce d'apports nutritionnels parentéraux
- utilisation de produits d'alimentation adaptés aux prématurés pendant la période postnatale immédiate, mais également dans les premiers mois.

Les stratégies d'alimentation du prématuré restent cependant très variables d'un service à un autre car c'est un domaine où le niveau de preuve reste faible. (91) Ainsi chaque service de néonatalogie possède son propre protocole faisant intervenir l'expérience et le vécu du service et du personnel soignant.

Les protocoles présentés en annexe (Annexe 5 et 6) ne sont pas des recommandations mais exposent une méthode d'alimentation entérale qui peut être utilisée en services de soins. (106)

III. Allaitement maternel du prématuré

L'allaitement maternel est un sujet d'actualité puisqu'en France, il fait partie des objectifs du Programme National Nutrition Santé (PNNS) et que l'OMS recommande une poursuite de celui-ci jusqu'à l'âge de 2 ans.

Le terme allaitement maternel est réservé à l'alimentation du nourrisson ou du nouveau-né par le lait maternel. On parle d'allaitement exclusif lorsque l'enfant reçoit uniquement une alimentation à base de lait maternel. L'allaitement est partiel lorsqu'il est associé à une autre alimentation : substituts de lait, céréales, eau sucrée ou non... On distingue trois niveaux d'allaitement partiel : majoritaire (le lait maternel couvre 80% des besoins de l'enfant), l'allaitement partiel moyen (le lait maternel couvre 20 à 80% des besoins) et faible (le lait maternel couvre moins de 20% des besoins). (112)

1. Recommandations actuelles

1.1. Au niveau mondial

Les avantages de l'allaitement maternel sur la santé sont désormais bien connus. L'OMS affirme avec certitude qu'il réduit la mortalité infantile et que ses bienfaits s'en ressentent jusqu'à l'âge adulte. Les recommandations de l'OMS, parues en 2001 pour l'ensemble de la population portent sur l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois et sa poursuite jusqu'à l'âge de 2 ans en l'associant à une alimentation complémentaire adaptée.

L'OMS et l'UNICEF (Fonds des Nations Unies pour l'Enfance) ont émis plusieurs recommandations permettant cette poursuite de l'allaitement :

- Le commencement de l'allaitement dès les premières heures de vie.
- Un allaitement maternel exclusif au sein, sans apport externe y compris en eau.
- L'allaitement à la demande, aussi souvent que l'enfant le réclame.
- Pas de biberons, ni tétines, ni sucettes. (113)

1.2. Situation en France

En France, le taux d'allaitement maternel est l'un des plus faible d'Europe, malgré une augmentation ces dernières années. En 2000, en Europe, l'allaitement exclusif à la sortie de la maternité variait entre 70 et 90% suivant les pays, contre 53% d'allaitement maternel exclusif en 1998 en France. (114)

Ce n'est que récemment que la promotion de l'allaitement maternel a été reconnue comme un objectif de santé publique pour les années à venir dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS). L'objectif étant de fournir aux femmes un contexte favorable au choix de l'allaitement maternel et à sa prolongation dans la durée. Le premier PNNS a été lancé en 2001 pour une durée de 5 ans, avec pour objectif l'amélioration de la santé de la population en s'appuyant sur un élément majeure : la nutrition. Il établit des repères nutritionnels concernant les enfants, les adolescents, les personnes âgées et les femmes enceintes. Ce PNNS a été prolongé en 2006, pour une durée de 5 ans. (115) Le deuxième PNNS vise notamment à poursuivre l'augmentation de la fréquence de l'allaitement maternel exclusif à la naissance afin d'obtenir un taux de 70% en 2010. Il vise également à augmenter la durée de l'allaitement maternel chez les femmes qui allaitent. (116)

Entre 1998 et 2003, on note une augmentation de 53% à 63% de l'allaitement maternel en général. Plus précisément, on dénombrait, en 2003, 56,3% des femmes allaitant exclusivement au sein, et 6,3% de façon partielle. Les disparités sociales jouent un rôle dans l'allaitement. En effet, l'allaitement maternel est beaucoup plus fréquent chez les femmes étrangères et chez les femmes d'un niveau social élevé.

Les enfants nés prématurément sont plus fréquemment allaités de façon partielle, de même que les enfants nés par césarienne, ou issus d'une grossesse multiple, par rapport aux nouveau-nés à terme. En 2003, 43,6% des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines étaient nourris exclusivement au sein et 16,8% de façon partiel. Pour les nouveau-nés à terme (39-40 semaines de gestation), le mode d'allaitement est exclusif dans 57,3% des cas et partiel dans 5,3% des cas. (114)

Pour soutenir l'allaitement auprès des parents d'un nouveau-né prématuré, il est important de leur fournir des informations concernant les bénéfices de l'allaitement, les pratiques de l'unité de soin concernant l'alimentation de leur enfant, et les modalités de démarrage de la lactation. Idéalement ces informations doivent être fournies avant la naissance. (117)

2. Bénéfices de l'allaitement

L'allaitement maternel au sein est communément reconnu pour avoir de nombreux bénéfices pour l'enfant, sa mère et la relation mère-enfant. Ces bénéfices sont liés à la composition du lait mais également à l'allaitement au sein :

- Sur le plan digestif et nutritionnel : le lait maternel facilite la tolérance de l'alimentation entérale car il améliore la motricité intestinale. De plus, la présence d'une lipase et l'activité lactasique, plus élevée chez les prématurés nourris au lait maternel, facilite la digestion et l'absorption des nutriments. Le risque d'entéocolite ulcéronécrosante est également réduit chez les prématurés nourris au lait maternel.

- Sur le plan infectieux : par sa composition, le lait maternel constitue une protection contre les infections et favorise une colonisation bactérienne optimale au niveau intestinal.

- Sur le plan de la croissance et du développement cognitif et visuel : la présence d'acides gras à longues chaînes, de taurine, de vitamines et d'antioxydants favorise une croissance postnatale et un développement psychomoteur favorable, comparé aux prématurés nourris au lait artificiel.

L'allaitement au sein des prématurés est également pour la mère, une opportunité de s'impliquer d'avantage dans les activités de soins qui sont pour la plupart assurés par le personnel soignant. (118)

3. Allaitement maternel : rappels

3.1. Anatomie

La glande mammaire est une glande exocrine constituée de tissu glandulaire et d'un stroma richement vascularisé, contenant du tissu adipeux et du tissu conjonctif. Le tissu glandulaire est constitué d'alvéoles qui comprennent une couche de cellules épithéliales excrétrices et qui sont entourées de cellules myoépithéliales contractiles responsable de l'éjection du lait. Le tissu glandulaire est drainé par un réseau sinueux et enchevêtré de canalicules et de canaux lobulaires. Ce réseau a pour fonction le transport et non le stockage du lait. (107)

La croissance de la glande mammaire et son fonctionnement sont sous la dépendance de multiples facteurs hormonaux. La croissance des canaux galactophores débute au moment de la puberté sous l'influence des œstrogènes qui agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH), la prolactine, les glucocorticoïdes surrénaliens et l'insuline. C'est au cours de la grossesse que l'effet combiné des différentes hormones est maximal pour permettre la différenciation complète du tissu mammaire et le phénomène de lactogenèse. (119)

3.2. Physiologie

Le lait est fabriqué au niveau des cellules excrétrices en continu. Il est ensuite stocké au niveau des alvéoles en attendant son expulsion au niveau des canaux galactophores et du mamelon. De nombreux systèmes interviennent dans la régulation de la synthèse, de la sécrétion et de l'éjection du lait. Il existe une régulation de la sécrétion-excrétion et une autre de l'éjection. Ces régulations sont contrôlées par voie autocrine et endocrine.

La voie endocrine fait intervenir de nombreuses hormones dont 2 principales : la prolactine qui agit sur la sécrétion et l'ocytocine qui intervient dans l'éjection. (107)

3.2.1. La prolactine

La prolactine est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée majoritairement au niveau des cellules lactotropes de l'antéhypophyse sous le contrôle inhibiteur de la dopamine. La prolactine a de nombreuses actions biologiques, la mieux connue étant celle exercée sur le développement de la glande mammaire et la lactogenèse. Elle agit directement sur les constituants du lait. La prolactine stimule la biosynthèse des protéines, des lipides et des glucides du lait ainsi que les transports d'ions. Mais elle a également une action associée à l'équilibre hydroélectrolytique, un effet sur la croissance et le développement, une action sur les fonctions de reproduction, des effets métaboliques, des effets sur le comportement, un rôle immunomodulateur et une action sur la peau.

Il existe une sécrétion basale de prolactine évoluant par pics qui sont intriqués à des variations circadiennes. Le taux de prolactine augmente essentiellement à partir de 10 semaines de grossesse. Avant la grossesse, la progestérone inhibe l'impact de la prolactine sur ses récepteurs au niveau des lactocytes. En postpartum, la chute brutale de la progestérone et des œstrogènes permet le démarrage de la lactation. Au cours des tétées, le taux sérique de prolactine augmente dans les minutes qui suivent la mise au sein pour être au maximum environ 40 min après le début de la tétée. Cette réponse à la succion s'atténue avec le temps. (120) Ce pic n'a qu'un rôle permissif sur la synthèse et ne régule pas le volume de lait produit qui dépend surtout de facteurs locaux. Il existe également un rétrocontrôle négatif qui fait intervenir une petite protéine du lait freinant la synthèse du lait au fur et à mesure que les alvéoles se remplissent.

Ainsi, lorsque les alvéoles sont pleines, la synthèse de lait est ralentie : plus l'enfant tète souvent et efficacement, plus la vitesse de production augmente. Ce mécanisme de régulation est indépendant d'un sein à l'autre et permet de comprendre que tous les facteurs qui limitent la quantité de lait prélevé (bébé qui s'endort, nombre insuffisant de tétées,...) entraînent une baisse du volume de lait produit. (107)

3.2.2. L'ocytocine

L'ocytocine est synthétisée au niveau de l'hypothalamus. Elle provoque la contraction des cellules myoépithéliales et la dilatation des canaux qui entraîne le réflexe d'éjection. Sa libération est inhibée par le stress et la douleur et est stimulée par la succion du mamelon. (119)

3.3. Composition du lait maternel

La composition du lait maternel est complexe et se différencie de celle du lait de vache et des préparations pour nourrissons. (Tableau IX) Une des propriétés spécifiques du lait maternel est sa variation de composition dans le temps et au cours de la tétée. (121) De plus le lait maternel, contrairement au lait de vache est exempt de protéines allergisantes.

	Lait maternel	Lait de vache
<u>Calories</u> (kCal/dl)	75	66
<u>Protéines</u> (g/dl)	0,8-1,2	3,0-3,5
Caséine (%)	33	80
Protéines solubles (%)	66	20
Azote non protéique (mg)	40	30
<u>Lipides</u> (g/dl)	3-4	3,5-4
Acide linoléique (mg/dl)	350	90
<u>Glucides</u> (g/dl)	6,5	4,5
Lactose (%)	90	100
<u>Minéraux</u> (mg/dl)	200	700
Calcium (mg/dl)	30	120
Phosphore (mg/dl)	15	90
Sodium (mg/dl)	15	70
Fer (mg/dl)	0,05	0,05
<u>Osmolarité</u> (mosm/L)	80	230
<u>Vitamines</u>		
Vitamine A (UI/dl)	120	54
Vitamine D (UI/dl)	0,35	0,1
Vitamine C (mg/dl)	5,2	1,1
Vitamine E (mg/dl)	0,24	0,06
Vitamine K1 (µg/dl)	5,2	7,7
Acide folique (µg/dl)	2,4	3,8

Tableau IX : Composition comparative du lait de femme avec le lait de vache (122)

3.3.1. Variation de la composition du lait maternel

Le lait maternel varie dans sa composition selon le stade de lactation et au cours de la tétée et de la journée.

Le lait de femme passe par trois phases essentielles : le colostrum jusqu'au 5^{ème} jour de vie, suivi par une phase transitionnelle jusqu'au 15^{ème} jour de vie puis la composition du lait à cette date correspond au lait mature. Le colostrum est très dense et riche en cellules vivantes et anticorps. Il est pauvre en graisses et riche en protéines, en lysozymes, en glucides

directement assimilables et en sodium. Le lait de transition apparaît avec les premières montées de lait. Ce lait est moins dense et produit en plus grande quantité. Il est particulièrement riche en sucres et en graisses. Le lait mature a une composition qui varie dans le temps, et ce jusqu'au sevrage. On observe une diminution des protéines, et une augmentation des glucides et lipides.

Le lait maternel est plus riche en lipides en fin de tétées qu'en début de tétées. De plus, les taux de graisse du lait maternel sont plus importants en fin de journée qu'en début de journée. (123, 124)

3.3.2. Protéines, lipides et glucides du lait maternel

Le lait maternel est constitué à 87% d'eau, ce qui explique qu'un apport d'eau associé à l'allaitement maternel n'est pas nécessaire, sauf conditions particulières (chaleur importante). Cette phase aqueuse est appelée lactosérum. Les 13% restants sont représentés pour les $\frac{3}{4}$ par le lactose, pour $\frac{1}{4}$ de lipides et en quantité très faible de protéines (1%). **(121)**

3.3.2.1. Les protéines

La quantité faible en protéines (1g/100ml) est adaptée à l'immaturité rénale du nourrisson. On distingue 2 types de protéines en fonction de leur précipitation à pH acide : les caséines (40%) et les protéines solubles (60%) parmi lesquelles on retrouve albumine, lactoferrine (protéine permettant l'absorption intestinale du fer et sa fixation sur les hématies), immunoglobulines. La présence de caséine en quantité inférieure aux protéines solubles participe à la bonne digestibilité du lait maternel et à la rapidité de son transit gastro-intestinal. Les protéines sont présentes dans le lait sous formes de micelles de sels de calcium ce qui va faciliter l'absorption des minéraux. Le lait maternel contient également des substances azotées non protéiques dont : l'urée, les nucléotides et des acides aminés libres (taurine). (121)

3.3.2.2. Les lipides

Les lipides sont à l'origine d'un apport énergétique important et bien utilisé du fait de la présence d'une lipase qui va faciliter l'absorption des graisses. Cette lipase est détruite lors de la pasteurisation. Parmi les lipides on retrouve des acides gras polyinsaturés à longues chaînes (AGPI-LC) et du cholestérol qui vont contribuer au bon développement des structures cérébrales. Ils sont présents sous formes de globules de graisse qui permettent de les protéger de la lipolyse et de l'oxydation, et ainsi de préserver le goût et la stabilité du lait maternel. (121)

3.3.2.3. Les glucides

Les glucides sont représentés en grande partie par le lactose et également par la présence d'oligosaccharides non digestibles qui vont participer à la défense de l'organisme contre les agressions infectieuses gastro-intestinales. (121)

3.3.3. Minéraux et vitamines du lait maternel

3.3.3.1. Les minéraux

Le lait humain contient environ quatre fois moins de minéraux que le lait de vache. La teneur en minéraux du lait maternel n'est pas corrélée aux apports maternels. Si l'apport alimentaire de la mère en minéraux tel que calcium et phosphate, est déficient, l'organisme maternel fait appel à ses réserves osseuses. Ainsi la composition minérale du lait ne variera pas. (123)

3.3.3.2. Les vitamines

Les teneurs en vitamines du groupe B dans le lait féminin sont inférieures à celles du lait de vache. Cependant, la vitamine C est présente en quantité plus élevée dans le lait maternel que dans le lait de vache. (123)

Le lait maternel est pauvre en vitamines D et K1. Des études ont rapportés des carences vitaminiques chez les enfants totalement et exclusivement nourris au sein entraînant des hémorragies graves, dues à des carences en vitamine K1, et un rachitisme carentiel, due à un défaut d'apport en vitamine D. Comme explicité précédemment, il est donc essentiel de supplémenter l'enfant nourris au sein en vitamines A, D et K1. (125)

3.3.4. Facteurs protecteurs spécifiques et non spécifiques présents dans le lait maternel

Les facteurs protecteurs présents dans le lait humain sont directement responsables de la mortalité et de la morbidité plus basse chez l'enfant allaité. Toutes les classes d'immunoglobulines sont présentes dans le lait maternel. Les IgA sont de loin les plus abondantes. La présence de lactoferrine, de lysozyme et de caséine dans le lait maternel ainsi que de nombreux autres composants, contribue à une meilleure protection vis-à-vis des infections. (126)

3.3.5. Facteurs trophiques du lait maternel

Outre ses nutriments classiques et ses substances anti-infectieuses et immunocompétentes, le lait maternel est composé d'une troisième classe de substances appelées « facteurs trophiques » ou « modulateurs de croissance ». Ils ont des effets mitogéniques et métaboliques permettant une régularisation de la croissance et de la différenciation du tractus gastro-intestinal immature du prématuré. Par leur structure biochimique, ces facteurs peuvent être classés en trois catégories :

- les hormones et peptides, totalement absent des formules lactées infantiles,
- les nucléotides, nucléosides et substances apparentées,
- les polyamines.

Parmi les hormones et peptides, on retrouve l'insuline, la GH, le facteur de croissance épidermique (EGF) et l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GH-RH) qui favorisent la croissance et la différenciation des organes et des tissus cibles.

Les nucléotides présents dans le lait maternel jouent un rôle dans le métabolisme lipidique, les fonctions hépatiques et le développement du tissu lymphoïde associé au tube digestif.

Les polyamines sont majoritairement représentées par la spermine et spermidine présents en quantité dix fois plus élevée que dans les formules infantiles. Ces substances ont une action mitogénique et métabolique qui reste encore incertaine. (127)

4. Allaitement maternel du prématuré

Les effets bénéfiques de l'allaitement au sein des nouveau-nés à terme s'étend aux enfants prématurés et de très faibles poids de naissance (poids inférieur à 1500g). Les prématurés ont des besoins nutritionnels accrus compte tenu de leur immaturité métabolique, intestinal et de leur insuffisance immunitaire. Ainsi, la supplémentation du lait maternel permet d'obtenir un apport optimal tout en bénéficiant des nombreux bénéfices du lait maternel. (105)

4.1. Composition du lait de mère de prématuré versus lait de mère à terme

Différentes études ont été effectuées pour comparer la composition du lait de mère de prématuré avec le lait de mère ayant accouché à terme. Ces études ont montrés que les mères de prématurés ont un lait plus riche en azote total et protéique, ainsi qu'en facteurs immunitaires, sodium et acides gras à longues chaînes. (Tableau X) (128)

Jours post-partum	Lait de mère de prématuré			Lait maternel mature
	J7	J14	J28	
Energie (kcal/dl)	64,7	68,3	65,2	67,9
Protéines (g/dl)	2,2	2,0	1,7	1,0
Lipides (g/dl)	3,5	3,9	3,6	4,0
Lactose (g/dl)	6,1	6,3	6,5	7,1
Sodium (mEq/dl)	2,0	1,6	1,3	0,7
Chlore (mEq/dl)	2,2	1,9	1,6	1,2
Potassium (mEq/dl)	1,7	1,6	1,5	1,0
Calcium (mg/dl)	28,0	25,4	26,6	26,8
Phosphore (mg/dl)	14,4	14,8	14,3	12,1
Magnésium (mg/dl)	3,3	3,1	3,0	3,0

Tableau X : Composition moyenne d'un lait maternel mature ou provenant d'une mère de prématuré. (123)

Au cours des 8 premiers jours post-partum, il a été constaté un taux de protéines plus élevé dans le lait prématuré que dans le lait à terme. De même, un taux d'IgA élevé a été retrouvé dans le lait prématuré par rapport au lait à terme entre J1 et J14. En revanche, le taux de β -caséine était plus faible dans le lait prématuré. Ainsi, une corrélation a été mise en évidence entre les taux des diverses protéines et l'âge gestationnel de l'enfant à la naissance. L'évolution de la composition du lait entre J1 et J14 était similaire chez les mères ayant accouché à terme de celle ayant accouché prématurément y compris la nette diminution des protéines totales et des IgA. (Tableau XI) (128)

	Lait prématuré			Lait à terme		
	J1 à J4	J5 à J8	J9 à J14	J1 à J4	J5 à J8	J9 à J14
Protéines totale	29,1	15,6	12,7	20,4	14,3	13,0
β -caséine	1,7	3,1	4,4	2,3	4,8	4,5
IgA	14,8	3,4	1,7	6,6	1,6	1,3
Lactoferrine	6,5	3,8	2,7	5,5	3,6	3,0
Lysozyme	0,37	0,36	0,32	0,33	0,29	0,27

Tableau XI : Taux de protéines (en g/l) dans le lait prématuré (enfant né avant 37 semaines) et à terme pendant les 2 premières semaines de la lactation. (128)

Les taux plus élevés d'IgA, de lactoferrine et de lysozyme dans le lait de mère ayant accouché prématurément, ont un rôle important dans la protection passive de la muqueuse intestinale du prématuré. (128)

La composition du lait maternel de prématuré est également influencée par les circonstances de collecte, de conservation (pasteurisation, réfrigération ou congélation), ainsi que par l'alimentation par sondes de gavage avant l'allaitement au sein. En effet, l'apport de lait maternel *via* une sonde de gavage entraîne des modifications de la composition en graisses importante si la nutrition se fait sur le mode continue. (105)

4.2. Supplémentation du lait au cours de l'alimentation du prématuré

4.2.1. Croissance du préterme en l'absence de supplémentation

En dehors des toutes premières semaines de vie, la croissance et la rétention azotée des prématurés alimentés exclusivement au lait maternel sont inférieures à celles du fœtus *in utero* et à celles des prématurés recevant du lait maternel supplémenté en protéine et énergie, ou avec une formule industrielle adaptée pour les prématures. De même, en l'absence de

supplémentation phosphocalcique, leur rétention calcique est nettement inférieure à celle du fœtus *in utero*. Cette infériorité de croissance staturo-pondérale et de rétention azotée est également valable pour les prématurés alimentés au lait de lactarium par rapport aux prématurés alimentés au lait de lactarium enrichi en protéines et énergie. En l'absence de supplémentation en vitamines A, K, et E du préterme alimenté au lait maternel ou au lait de lactarium, les besoins de ces enfants fragilisés ne seront pas couverts. Il en est de même pour le fer : en l'absence de supplémentation, le prématuré alimenté au lait maternel ou au lait de lactarium risque de développer une anémie hypochrome microcytaire nécessitant une transfusion.

Lors du retour à domicile et donc à l'arrêt de la supplémentation, l'allaitement direct au sein expose l'enfant à un ralentissement de sa croissance, ceci d'autant plus si il n'a pas récupéré son retard de croissance éventuel ante et/ou postnatal. Dans ce cas, il est recommandé d'augmenter la quantité de lait ingéré en augmentant le nombre de tétées, ou de poursuivre la supplémentation au domicile avec un « fortifiant » du lait de femme sous forme de poudre contenant des protéines de lait de vache associé à un apport énergétique sous forme de dextrine-maltose et à un apport en phosphore, potassium et magnésium, associé parfois à une supplémentation calcique et vitaminique. Ces suppléments peuvent être apportés sous forme de « fortifiant prêt à l'emploi » ou chacun séparément. Une autre méthode, dérivé de la « méthode kangourou » consiste à remplacer 25 à 30% de la ration théorique par du lait pour préterme ou un lait type « 2^{ème} âge à teneur protéique d'au moins 2g/100ml ». (129)

4.2.2. Recommandations

Les objectifs de la supplémentation du lait de femme dans l'alimentation des prématurés sont l'obtention d'une croissance, de rétentions, d'équilibres métaboliques et d'un développement somatique et neuro-psychomoteur se rapprochant de ceux du fœtus *in utero* jusqu'au terme théorique, puis de ceux de l'enfant né eutrophique à terme et allaité exclusivement au sein jusqu'à 6 mois. (129)

La supplémentation en protéines et l'augmentation des apports énergétiques sont associées à un gain de poids plus important, ainsi qu'à un équilibre azoté et un indice de l'état nutritionnel adéquat (urée sanguine, taux d'albumine, de préalbumine et protéines sanguines totales). L'apport en calcium et phosphore a une incidence sur la croissance et la minéralisation osseuse au cours et au-delà de la période néonatale, en normalisant les paramètres biochimiques (calcémie, phosphorémie, activité phosphatase alcaline). (105)

La supplémentation des 150 à 180-200 ml/kg/jour de lait ingéré par le prématurés porte sur les teneurs en azote, minéraux, fer, vitamines. Ces apports visent à augmenter la teneur protéique du lait de femme à 2 g/100ml avec 70-75 kcal, 70-80 mg de Ca/100ml et des apports en phosphore, minéraux et vitamines adaptés. La supplémentation en fer sous forme de sulfate ferreux à raison de 2mg de fer/kg/jour en l'absence de traitement par érythropoïétine, et de 6 à 8 mg de fer/kg/jour en cas de traitement par érythropoïétine est celle qui permet la meilleure absorption surtout si elle est associée à un apport en vitamine C. (129)

4.3. Initiation de l'allaitement chez le prématuré

4.3.1. Apprentissage des tétées au sein

Aucun critère d'âge ou de poids ne doit conditionner la mise au sein, le seul critère doit être la stabilité respiratoire et hémodynamique de l'enfant. Le réflexe de frouissement est présent très tôt chez l'enfant. Ainsi, l'enfant peut être mis peau à peau rapidement après la naissance. Dès 28 semaines d'âge corrigé, certains enfants « attrapent » le sein. Des trains de succion peuvent être observés dès 32 semaines, des tétées nutritives dès 30-31 semaines et des allaitements exclusifs complets parfois dès 34 semaines.

Les tétées doivent être proposées aux signes d'éveil de l'enfant, suggérant que l'enfant est prêt à téter : mouvements des lèvres, ouverture de la bouche, extension de la langue, portage des mains à la bouche. L'apprentissage des tétées peut être long notamment chez les enfants instables au niveau respiratoire. L'évaluation du comportement de l'enfant au sein s'appuie sur la grille d'évaluation PIBBS (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale). (130) (Annexe 7)

Le comportement de succion chez l'enfant prématuré est différent de l'enfant à terme. Ainsi, le nouveau-né prématuré peut être autonome, c'est-à-dire téter des volumes suffisants pour sa croissance sans avoir acquis le comportement de succion de l'enfant à terme. Généralement, au début de l'apprentissage de la tétée, l'enfant ne prend pas toujours une quantité suffisante pour une croissance optimale. Les compléments de lait sont alors utilisés et administrés soit par voie naso-gastrique, soit au biberon ou à la tasse. (117)

4.3.2. Initiation et maintien de la lactation

Pour assurer une initiation et un maintien de l'allaitement maternel favorable, différentes recommandations sont à mettre en place :

- La première consiste à favoriser l'expression précoce du lait, idéalement dans les 6 heures après la naissance.
- La seconde recommandation consiste à favoriser l'utilisation d'un kit double pompage sur le tire-lait. Celui-ci a l'avantage de stimuler la lactation et de permettre une production de lait plus importante.
- Ainsi, ces 2 objectifs visent à permettre aux mères d'exprimer un volume de lait de 500ml/jour à 15 jours de vie et de 750ml/jour entre 4 et 6 semaines. Ces volumes dépassent souvent les besoins de l'enfant mais permettent d'entretenir la lactation en vue du relais sonde/sein et de constituer des réserves pour les semaines suivantes, en cas de baisses de lactation.
- La dernière recommandation préconise une première mise au sein précoce, selon la stabilité respiratoire et hémodynamique de l'enfant. Ceci afin de soutenir la maturation du réflexe succion-déglutition, et également de renforcer la motivation et le rôle maternel. (130)

L'initiation de l'allaitement chez le prématuré nécessite un volume de lait suffisant au moment où l'enfant commencera à téter au sein. La mère doit donc tirer son lait le plus tôt possible après la naissance. Il est recommandé 8 expressions ou plus par 24 heures au départ, y compris la nuit, et ce jusqu'à l'obtention d'un volume de lait suffisant. Des techniques peuvent être mises en place si toutefois la quantité de lait reste insuffisante : respect de l'intimité de la maman lorsqu'elle tire son lait, massages des seins, tire-lait double pompe. L'implication des parents dans les soins ainsi que le portage peau à peau permet de soutenir l'allaitement et ainsi d'augmenter la production de lait. (117)

La technique de portage peau à peau est dérivée de la méthode kangourou. Cette méthode se définit par une mise peau à peau précoce de l'enfant, contre la poitrine de sa mère, qu'il soit né prématurément ou à terme, et ce jusqu'au terme postconceptionnel de 40 semaines. L'enfant doit être placé en position semi-verticale. Ces soins sont connus pour maintenir la stabilité physiologique de l'enfant, assurer leur thermorégulation et promouvoir la relation avec les parents. (131)

IV. Les laits industriels pour prématurés

Lorsque la quantité de lait maternel est insuffisante ou que l'allaitement au sein n'est pas possible, outre l'utilisation du lait de donneuse, de nombreux laits infantiles spécifiquement adaptés aux prématurés sont disponibles. Ceux-ci font l'objet de nombreuses recherches dans le but d'améliorer le développement de l'enfant prématuré. C'est ainsi que sont apparus dans les laits infantiles les acides gras polyinsaturés à longues chaînes (AGPI-LC) et plus récemment, les probiotiques et prébiotiques.

1. Généralités

Au cours de ces 20 dernières années, les pédiatres et nutritionnistes en collaboration avec les industriels ont conjugué leurs efforts pour améliorer la composition des laits infantiles utilisés au cours des 12 premiers mois de vie, dans le but d'approcher la composition nutritionnelle du lait de femme. C'est ainsi qu'on a introduit les acides gras essentiels (acide linoléique et α -linoléique), que l'apport en protéine a été peu à peu réduit, que les nucléotides ont été ajoutés, que les apports en vitamines et oligo-éléments ont été majorés, et que les AGPI-LC ont été ajoutés. Ces derniers sont déjà présents dans les laits pour prématurés depuis plusieurs années. (132)

Les laits « Pré- » sont des laits spécifiquement formulés pour les prématurés et les nourrissons de très faible poids de naissance. Les laits « Pré- » sont (133) :

- plus riches en protéines : 2 à 2,3 g/100ml contre 1,5 à 2 g/100ml dans les préparations pour nourrissons de moins de 4 mois, et notamment plus riches en protéines solubles avec un rapport caséines/protéines solubles < 1,
- plus riches en sodium pour compenser la perte rénale, (134)
- plus riches en triglycérides à chaînes moyennes et en acides gras polyinsaturés à longues chaînes (EPA et DHA),
- plus riches en acide folique et en fer pour lutter contre l'anémie, (134)
- plus riches en calcium et phosphore indispensable pour une bonne minéralisation osseuse, (134)
- à sucrage mixte : association de lactose et de dextrine-maltose.

Ces laits sont donnés aux nourrissons de faibles poids de naissance et aux prématurés jusqu'à ce qu'ils atteignent un poids de 2800 à 3000g, et de 4000 et 5000g pour les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin.

2. Les laits artificiels

Les laits infantiles utilisés chez les prématurés ne s'emploient que sur avis médicale. Il existe différentes marques de laits spécifiquement formulés pour les prématurés et le nourrisson de faible poids de naissance. Parmi celles-ci, deux sont plus particulièrement détaillées ci-dessous : Pré-Blédilait® et Pré-Guigoz®.

2.1. Pré-Blédilait ®

Pré-Blédilait est plus spécifiquement utilisé chez le nourrisson de faible poids de naissance. Ce lait est un aliment diététique nécessitant une prescription médicale. Il peut être donné dès la naissance et poursuivi jusqu'à un poids de 2,750 kg. Au-delà il est recommandé de remplacer Pré-Blédilait par Blédilait 1^{er} âge. Le tableau suivant (Tableau XII) permet de comparer deux formules : d'une part la formule spécifiquement adaptée aux prématurés et d'autre part la formule classique utilisée chez les nourrissons à terme non allaité. (135)

		Pour 100ml reconstitué à 14% de Pré-Blédilait ®	Pour 100ml reconstitué à 14% de Blédilait 1®
<u>Energie</u>	kcal	70	68
<u>Protéines</u>	g	2	1,36
dont : caséine	g	0,8	0,7
protéines solubles	g	1,2	
protéines sériques	g		0,7
nucléotides	mg	3,5	
<u>Glucides</u>	g	7,9	8,8
dont : lactose	g	5,5	5,4
maltodextrines	g	2,4	3,3
<u>Lipides</u>	g	3,4	3
dont : TCM	g	0,7	
DHA	mg	13	6,2
acide linoléique	g	0,616	0,54
acide α -linoléique	g	0,057	0,05
<u>Minéraux</u>	g	0,4	0,3
Sodium	mg	28	17,5
Calcium	mg	65	52,5
Phosphore	mg	40	27,2
Fer	mg	0,06	0,9
Manganèse	µg	19	0,05
<u>Vitamines</u>			
Acide folique	µg	49	10,6
Vitamine K1	µg	8,4	9,1

Tableau XII : Comparaison de la composition de deux laits : Pré-Blédilait®, utilisé spécifiquement chez les prématurés et Blédilait 1®, utilisé chez le nouveau-né à terme. (135)

2.2. Pré-Guigoz +AGPI-LC ®

Pré-Guigoz +AGPI-LC ® est un lait utilisé chez les prématurés et les enfants de faible poids de naissance (Tableau XIII). Il peut être donné dès la naissance et poursuivi jusqu'au terme théorique + 1 mois. Lorsque l'enfant atteint un poids de 3 à 4 kg, Pré-Guigoz +AGPI-LC ® peut être remplacé par un lait standard 1^{er} âge.

Ce lait a la particularité d'être enrichie en AGPI-LC, ce qui contribue à un développement neurosensoriel adéquat. (136)

Pour 100ml reconstitué à 16%		
<u>Energie</u>	kcal	81
<u>Protéines</u>	g	2,3
dont : caséine	g	0,7
protéines solubles	g	1,6
<u>Glucides</u>	g	8,6
dont : lactose	g	5,6
maltodextrines	g	3,0
<u>Lipides</u>	g	4,2
dont : DHA	mg	13
EPA	mg	3,4
acide linoléique	g	0,653
acide α -linoléique	g	0,069
<u>Minéraux</u>	g	0,5
Sodium	mg	29
Fer	mg	1,2
Calcium	mg	99
Manganèse	μ g	5,6
<u>Vitamines</u>		
Acide folique	μ g	56,7
Vitamine K	μ g	6

Tableau XIII : Composition du lait infantile pour prématuré Pré-Guigoz AGPI-LC® (136)

3. Les Acides Gras PolyInsaturés à longue chaîne

3.1. Données générales

Comme nous avons pu le voir précédemment, les apports lipidiques chez le nourrisson se concentrent essentiellement sur **l'apport en acide gras polyinsaturés : acide linoléique et acide α -linoléique**. L'acide α -linoléique est ensuite converti en un acide gras plus long et possédant plus d'insaturations : l'acide docosahexanoïque (DHA). L'acide linoléique est transformé en acide arachidonique (AA).

Les études portant (138, 139) sur l'apport en AGPI-LC *via* les compléments alimentaires ou les huiles de poisson chez les femmes enceintes, ont rapportés une gestation plus longue conduisant à une légère augmentation du poids de naissance et un risque moindre

d'accouchement prématuré. Une étude multinationale (140) a également montré une diminution du risque de dépression post-partum.

Les enfants naissent avec une vision peu développée mais celle-ci évolue rapidement au cours de la première année de vie. L'apport de DHA au cours de la grossesse permet d'améliorer la vision de l'enfant à naître. Le lait maternel apporte acide linoléique, acide α -linoléique, DHA, AA et autres AGPI-LC à l'enfant nourri au sein et reste donc l'aliment de premier choix. Le taux de DHA dans le lait maternel dépend de l'alimentation maternelle. Différentes études ont évaluées l'effet d'une supplémentation des laits infantiles en AGPI-LC et les résultats sont mitigés. Les acides gras prédominants dans le cerveau sont la DHA et l'AA. Les méthodes d'évaluation du développement du cerveau suite à une supplémentation en AGPI-LC sont variables d'une étude à l'autre. Des résultats incohérents sont donc prévisibles.

Une **supplémentation en DHA de 0,2% du poids total des graisses minimum** permet d'obtenir des effets bénéfiques. L'apport en DHA ne doit pas dépasser 0,5% car les effets d'une supplémentation à une telle concentration ne sont pas connus. Selon les connaissances actuelles l'apport en AA doit être équivalent à l'apport en DHA sans le dépasser. L'apport en AGPI-LC devrait être poursuivi jusqu'à six mois, mais les données sont insuffisantes concernant les recommandations quantitatives. (137)

3.2. Utilisation des AGPI-LC chez le prématuré

Les laits infantiles pour prématurés disponibles en Europe sont tous supplémentés en DHA. L'enrichissement exclusif en AA a montré un effet négatif sur la croissance staturo-pondérale. A l'inverse, une supplémentation combinée de DHA et d'AA s'avère parfaitement adaptée pour assurer une croissance optimale. En pratique clinique la plupart des prématurés ne reçoivent une supplémentation que de quelques semaines ou de quelques mois car souvent, les laits infantiles utilisés en relais sont des laits ne contenant pas d'AGPI-LC. Chez le prématuré, il est donc important d'utiliser un lait enrichi en AGPI-LC en cas d'impossibilité d'allaitement maternel mais également en relais du lait maternel notamment chez l'enfant à haut risque neurologique. (141)

Cependant, les dernières données concernant les bénéfices des AGPI-LC sur le développement visuel et cognitif sont contradictoires. En effet, après évaluation des données actuellement disponibles concernant la supplémentation des formules infantiles pour prématurés en AGPI-LC, la revue Cochrane n'a pas mis en évidence d'effet bénéfique. Onze essais randomisés d'au moins six semaines de suivis étaient inclus dans cette analyse. Les critères d'inclusions de ces études étaient les suivants :

- Essais randomisés dont l'étude s'est poursuivie sur au moins 6 semaines,
- Population étudiée : enfants prématurés de moins de 37 semaines nourris par voie entérale exclusivement,
- Les essais devaient porter sur les effets de la supplémentation en AGPI-LC sur le développement visuel, la croissance et le développement général de l'enfant prématuré.

Les auteurs ont conclu que la justification de l'ajout d'AGPI-LC dans les formules pour prématurés avait uniquement pour objectif de mimer la composition du lait maternel. En effet, les données actuelles ne permettent pas de mettre clairement en avant un avantage sur le développement visuel ou intellectuel. Les méthodologies des différentes études varient énormément et conduisent donc à des disparités dans les résultats. De plus, elles incluent bien souvent uniquement les prématurés en bonne santé. Toutefois cette supplémentation est peu susceptible de nuire à la croissance de l'enfant. (142)

Smithers *et al.* ont étudié les effets d'une supplémentation en DHA selon une nouvelle approche (143). En effet, l'étude inclut une supplémentation en DHA à haute dose d'abord chez la mère allaitante puis chez le prématuré et permet d'inclure une population plus large. L'étude a porté sur des enfants prématurés de moins de 33 semaines de gestation et nourris exclusivement par voie entérale. Les mères de ces enfants ont reçu 6 capsules de 500mg d'huile par jour au cours de l'allaitement. L'huile de ces capsules contenait :

- Pour le groupe étudié : une huile de thon riche en DHA, mais également en EPA et en AA et pauvre en acide linoléique et en acide α -linoléique.
- Pour le groupe placebo : une huile de soja dépourvue d'EPA, de DHA, d'AA et riche en acide linoléique et en acide α -linoléique.

L'allaitement a été poursuivi le plus longtemps possible, puis l'enfant a reçu une formule adaptée aux prématurés à laquelle a été ajouté 2 gouttes d'huile de thon ou de soja selon le groupe auquel il appartenait.

Les résultats obtenus par Smithers et son équipe sont les suivants :

- La concentration en DHA et en EPA dans le lait des mères traitées est considérablement plus élevée.
- La concentration en DHA dans les membranes érythrocytaires est également significativement plus élevée chez les enfants recevant une formule enrichie en huile de thon. Les concentrations en AA et en acide linoléique sont significativement plus faibles dans le groupe recevant l'huile de thon.
- Aucune différence significative d'acuité visuelle n'a été retrouvée entre les deux groupes

Par conséquent, les résultats de l'essai permettent une évaluation sur une population plus large de bébés prématurés. Ils suggèrent que la quantité de DHA dans l'alimentation des nouveau-nés prématurés, lait maternel et formule, n'est pas suffisante pour obtenir un développement visuel optimal. (143)

4. Les pré- et probiotiques

Au cours de ces dernières années, de nouvelles innovations sont apparues et commencent à faire leur apparition dans les laits infantiles : les probiotiques et les prébiotiques. Après avoir défini les notions de pré- et probiotiques ainsi que leurs effets, nous nous intéresserons plus particulièrement à leur utilisation dans les laits pour prématurés qui reste encore à l'étude. (132)

En effet, la flore intestinale endogène exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont des fonctions métaboliques et un effet barrière vis-à-vis de la colonisation par des agents pathogènes. L'effet bénéfique de cette flore peut se révéler néfaste dans certaines conditions et notamment dans le développement de certaines maladies inflammatoires intestinales. Ainsi est née l'idée de moduler la flore endogène en administrant des microorganismes dans un sens bénéfique ou en utilisant leurs propriétés métaboliques. (144)

4.1. Définitions

De nombreuses études ont montré l'effet bénéfique sur la santé de certaines souches de bactéries lactiques sur la flore intestinale de l'hôte. En réalité, il faut distinguer les effets attribuables à l'introduction dans le tube digestif de micro-organismes vivants (propriété probiotique) et de l'utilisation orale de substrats non vivants (propriété prébiotique). (145)

4.1.1. Les probiotiques

Le terme probiotique a été proposé en 1974 par Fuller, pour désigner les souches microbiennes utilisées en alimentation animale pour contrer les effets négatifs des antibiotiques et renforcer leur efficacité. En 2001, la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS définissent le terme probiotique comme étant des « **microorganismes vivants qui, si ils sont administrés de manière adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte** ». Cette définition implique uniquement les microorganismes vivants qui survivent à leur passage dans le tube digestif et qui ont la capacité de proliférer dans le tube digestif. Cependant, dans de nombreuses études, les exigences ne sont pas aussi poussées. (146) Les probiotiques se définissent donc comme des compléments alimentaires contenant des **bactéries vivantes** et qui, administrées en quantité adéquate **par voie orale**, peuvent être **bénéfiques pour l'hôte en améliorant l'équilibre de la flore intestinale**. (145) Les genres bactériens les plus utilisés sont *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*. (147)

En terme de pharmacologie, les probiotiques peuvent être considérés comme véhiculant des principes actifs qu'ils contiennent (enzymes, composants de paroi, peptides immunomodulateurs, substances antibactériennes...) jusqu'à leur cible d'action dans le tube digestif. (Figure 5) (144)

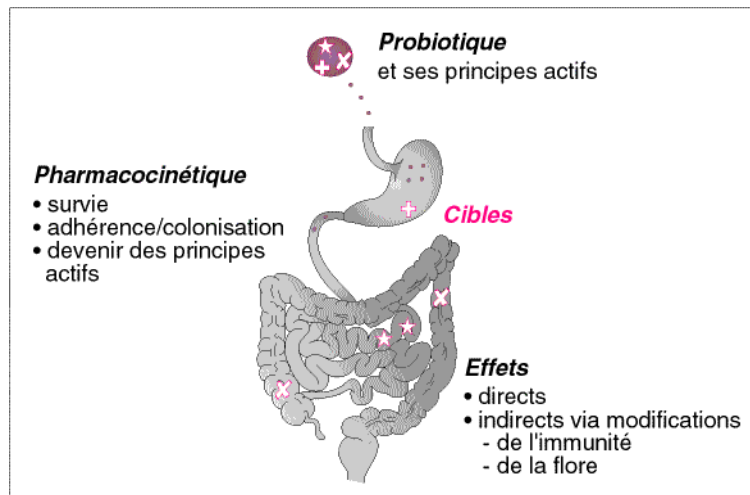


Figure 5 : Approche pharmacologique des effets des probiotiques ou de leur principes actifs dans le tractus digestif (144)

Les probiotiques peuvent exercer des effets directs sur le chyme, la flore ou au niveau des entérocytes ou des cellules immunocompétentes du GALT. Ils peuvent avoir également des effets indirects liés aux modifications de l'écosystème ou du système immunitaire local. (144) Ils agissent notamment en inhibant les bactéries indésirables, en neutralisant les produits toxiques, en améliorant la digestibilité de la ration alimentaire et en stimulant l'immunité. Ils sont également sources de vitamines et minéraux assimilables. (148)

4.1.2. Les prébiotiques

Le terme prébiotique a été introduit plus récemment par Gibson et Roberfroid (1995). Un prébiotique se définit comme **une substance non digestible** qui induit un **effet physiologique bénéfique** à l'hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre plus ou moins important de populations bactériennes déjà établies dans le colon. Cette définition ne met pas l'accent sur une population bactérienne en particulier. On admet, que les prébiotiques augmentent la population des bifidobactéries et des bactéries productrice d'acide lactique, car celle-ci sont connus pour avoir un effet bénéfique pour l'hôte. Mais il n'est pas exclu que les prébiotiques agissent sur d'autres populations bactériennes. Les substances ayant révélé un effet prébiotique intéressant *in vitro* sont les oligosaccharides. Ils sont présents en grande quantité dans le lait maternel et agissent au niveau des bifidobactéries et des lactobacilles. Mais tous les oligosaccharides ne sont pas des prébiotiques. Les prébiotiques sont isolés d'un produit végétal, animal ou microbien ou produits par synthèse chimique ou microbienne. (146)

4.1.3. Les symbiotiques

Les symbiotiques contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques. L'effet synergique entre les différentes substances n'est pas requis. Chaque composant peut donc avoir un effet indépendant. (146)

4.1.4. L'effet bifidogène

L'effet bifidogène se définit comme l'augmentation du niveau de population et/ou de l'activité des bifidobactéries totales au sein de la flore colique ou fécale. Un effet bifidogène peut être induit par un probiotique ou un prébiotique. La démonstration d'un effet bifidogène ne suffit pas pour revendiquer un effet sur la santé. (149)

4.2. Critères de sélection

4.2.1. Sélection d'une souche en tant que probiotique

Pour être potentiellement probiotique, une souche bactérienne doit remplir les critères suivants (147) :

- **Innocuité totale** : les bactéries lactiques (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) utilisées depuis longtemps dans la conservation des aliments, ont prouvé leur innocuité. Ceci n'est pas le cas de toutes les souches.

- **Survie dans le tube digestif** : cette capacité de survie est très variable entre genres et souches (Tableau XIV). De nombreuses bactéries ne résistent pas à l'acidité de l'estomac, alors que d'autres vont traverser l'intestin grêle (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* ou *L. plantarum*) et parfois le colon à hautes concentrations. (144)

Probiotique	% de survie
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30
<i>L. plantarum</i> (NCIB 8826)	25
<i>L. acidophilus</i>	2-5
<i>L. rhamnosus</i> souche GG	1-5

Tableau XIV : Pourcentage de récupération de probiotiques vivants dans les selles après leur ingestion. (144)

- **Origine humaine** : les bactéries comme n'importe quel être vivant, sont bien adaptées à leur environnement spécifique. Les souches d'origine humaine, contrairement aux cultures lactiques, poussent à 37°C, résistent aux acides et aux sels biliaires, et peuvent s'établir au moins transitoirement dans l'intestin humain. De plus, il a été démontré que la microflore et la muqueuse intestinale partagent des épitopes antigéniques communs. Ceux-ci sont sans doute responsables de la tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis des bactéries résidentes. L'origine humaine de la souche est donc un facteur favorable.

- **Activité antimicrobienne** : un bon probiotique doit être capable d'inhiber le développement des germes indésirables. Cette activité doit être mesurée par des tests *in vitro*.

- **Survie et adhésion à la muqueuse intestinale** : l'adhésion des souches à la paroi intestinale permet de faciliter la colonisation du tube digestif et d'obtenir un effet « barrière » contre l'invasion de la muqueuse intestinale par des bactéries pathogènes. Pour exemple, l'adhésion de *Lactobacillus acidophilus* et de nombreuses bifidobactéries aux entérocytes empêchent la fixation d'entérotoxine et d'entéropathogène tel qu'*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* et *Yersinia pseudotuberculosis*. (150)

- **Viabilité et stabilité des micro-organismes** : ce critère est l'un des plus importants car de nombreuses souches possédant des propriétés probiotiques dans les produits « frais » (durée de conservation de 3 semaines) ne survivent pas aux durées de conservation nécessaire aux poudres de lait. Les conditions de conservations jouent un rôle dans la stabilité de ces micro-organismes (température, humidité) tout comme la qualité de la poudre de lait qui peut jouer un rôle non négligeable.

4.2.2. Sélection d'une substance en tant que prébiotique

De nombreuses substances pourraient être considérés comme prébiotiques. Il est donc important d'établir des critères précis permettant de classifier un ingrédient alimentaire comme un prébiotique. Ces critères sont (151) :

- La résistance à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse enzymatique et à l'absorption gastro-intestinale. Ce sont donc des **substances non digestibles**. Cela ne signifie pas que la substance soit totalement indigeste, mais seulement qu'elle doit être disponible en quantité suffisante au niveau de l'intestin pour servir de substrat.
- **La fermentation par la microflore intestinale.**
- La **stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité des bactéries intestinales** qui contribuent à la santé et au bien-être. Il s'agit essentiellement des bifidobactéries et des lactobacilles (Figure 6).

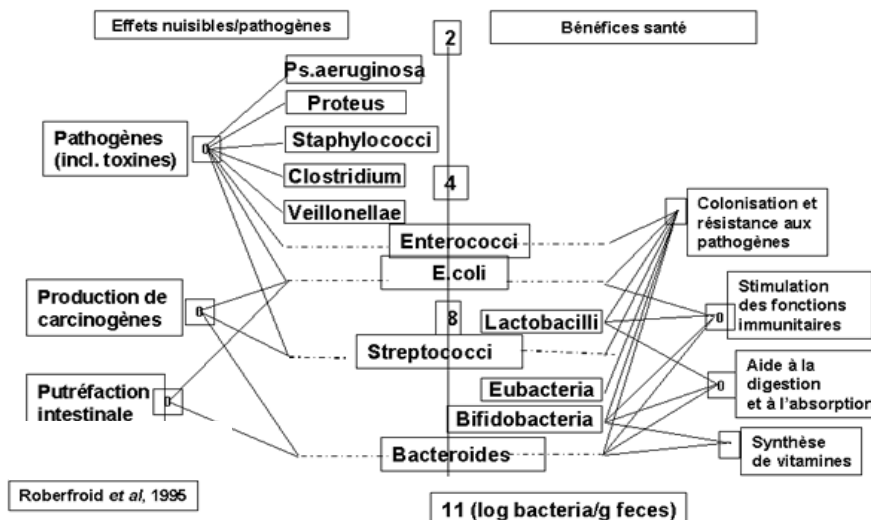


Figure 6 : Composition de la flore intestinale et effets bénéfiques des bactéries prédominantes (147)

La stimulation est sélective d'une ou d'un nombre limité de souches bactériennes. L'effet prébiotique doit donc être dissocié de l'effet « colonique » qui consiste à stimuler globalement la croissance des bactéries endogènes et donc potentiellement produire des composés toxiques. (147)

La dose journalière n'est pas prise en compte par les comités scientifiques. Cet argument utilisé en marketing peut être trompeur pour le consommateur.

A partir de cette définition, Roberfroid définit deux grands groupes de prébiotiques : les prébiotiques du groupe des **fructanes** et plus précisément ceux du sous-groupe représenté par l'inuline, et le groupe des **galacto-oligosaccharides** (GOS). L'inuline est un terme générique regroupant l'ensemble des fructanes linéaires possédant des liaisons de type β (2-1). Cette structure lui confère ses propriétés physiologiques et lui permet notamment de résister aux enzymes de la salive et aux enzymes intestinales. Parmi les prébiotiques de type inuline on retrouve l'inuline, les fructo-oligosaccharides et les oligofructoses. Mais dans la plupart des études c'est le terme de fructo-oligosaccharides (FOS) qui est utilisé pour définir ce groupe.

On considère que seul l'inuline et les galacto-oligosaccharose remplissent toutes les critères de définition des prébiotiques. Cependant, les GOS ont le statut de prébiotique mais n'ont pas prouvé leur efficacité sur la fermentation et leur résistance gastro-intestinale n'est pas certaine. Actuellement les inulines et dérivés des oligofructoses sont largement utilisés dans l'alimentation. De nombreuses substances sont encore à l'étude. Les résultats actuels étant prometteurs, d'autres substances pourraient s'ajouter à cette liste. (151)

4.3. Effets des probiotiques

Les probiotiques sont utilisés dans de multiples indications. Les effets sont nombreux et touchent des domaines variés (152) :

- les troubles gastro-intestinaux : diarrhées (infectieuse, ou consécutive à la prise d'antibiotiques), syndrome de l'intestin irritable, maladies intestinales inflammatoires (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), infections à *Helicobacter pylori*,
- le système immunitaire intestinal,
- les allergies, eczéma et dermatite atopique,
- la digestion et absorption des nutriments,
- l'absorption des minéraux et leur métabolisme, (153)
- l'hyperlipidémie,
- les infections génito-urinaires,
- l'action antimutagène et anticarcinogène.

4.3.1. Probiotiques et immunité intestinale

4.3.1.1. Introduction

Comme nous avons pu le voir précédemment, le système immunitaire intestinal a deux principales fonctions. La première, « la tolérance orale », consiste à empêcher le développement d'une réponse immune envers les protéines alimentaires et la flore résidente. La seconde fonction consiste à développer une réaction de défense envers les germes entéropathogènes par la production d'anticorps adaptés au milieu intestinal : les IgA sécrétoires (IgAs). (154)

Les probiotiques, tout comme la flore résidente, peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Les probiotiques interagissent à de nombreux niveaux : la production de cytokines, la prolifération de cellules mononuclées, la phagocytose... Après ingestion, ils transitent dans la lumière intestinale et sont séparés du système immunitaire local par la barrière épithéliale. Les probiotiques vont agir soit de façon direct par contact, soit indirectement par émission de signaux (cytokines) *via* les entérocytes. Ils peuvent également libérer des substances qui vont être absorbées et agir directement au niveau des cellules immunitaires. (149)

Il n'existe que très peu de données concernant les propriétés immunologiques des prébiotiques. (150)

4.3.1.2. Action des probiotiques sur l'immunité innée

In vitro et par contact direct entre les bactéries et les cellules immunitaires, les probiotiques stimulent la sécrétion de cytokines (TNF α , IFN γ , IL1 β) par les cellules immunitaires. Les effets dépendent des souches utilisées. Les études *in vitro* ne reflètent ni la physiologie intestinale et ni les phénomènes locaux pouvant interférer. Cependant, l'ensemble des études cliniques convergent vers une modulation de l'immunité innée après administration de lactobacilles et bifidobactéries. (149)

4.3.1.3. Action des probiotiques sur l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est spécifique d'un antigène et plus lente à mettre en œuvre ; Cette immunité peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA) ou périphérique (IgG) pour une réaction plus générale. (149)

✓ Les principales études menées concernent l'immunité muqueuse et donc la sécrétion d'IgA. En effet lorsque des antigènes s'introduisent dans l'organisme, des IgA sécrétoires (IgAs) sont produites dans le but de bloquer l'entrée de ces antigènes au niveau de la muqueuse. Certains probiotiques renforcent l'immunité sécrétoire d'IgA vis-à-vis des pathogènes viraux et bactériens. *In vitro*, les *Bifidobacterium* induisent une production de grande quantité d'IgA. Mais parmi les nombreuses souches existantes, seules 3 ont permis une production *in vivo* de quantité correcte d'IgA : *B. animalis*, *B. longum*, *B. breve*. (150)

✓ Les connaissances concernant l'administration de probiotiques dans un but préventif vis-à-vis des réactions de nature allergique restent faibles. (149) Toutefois, une étude récente (155) a montré une diminution significative de l'incidence des dermatites atopiques chez l'enfant à risque dont la mère a reçu une supplémentation en probiotique au cours du dernier mois de grossesse. Cette supplémentation associant 4 souches de probiotiques a été poursuivie chez le nourrisson pendant 6 mois, auquel on a associé des prébiotiques au cours de ces 6 mois. Cette diminution de l'incidence des dermatites atopiques est associée à une diminution du taux d'IgE.

4.3.1.4. Application en gastroentérologie : les diarrhées à *Rotavirus*

Les IgAs présentes au niveau de l'intestin grêle exercent un rôle protecteur très important vis-à-vis des diarrhées infectieuses et notamment des diarrhées à *Rotavirus* en bloquant l'adhésion des antigènes à la muqueuse, en inhibant la multiplication virale et en neutralisant les entérotoxines. Les IgA sont la classe d'immunoglobulines la plus synthétisée chaque jour.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la microflore intestinale est un écosystème important mais complexe. La colonisation du tube digestif est influencée entre autre par l'alimentation. C'est ainsi que l'enfant nourri au sein a une flore riche en *Bifidobacterium*, contrairement à l'enfant nourri au lait infantile. L'allaitement maternel par son action indirect sur la composition de la flore intestinale pourrait aider à la mise en place d'une réponse IgAs protectrice anti-*Rotavirus* optimale, et ceci par l'intermédiaire des bifides.

Dans une étude (154), deux groupes de souris ont été étudiés : un groupe de souris dont la flore fécale dominante était celle d'un enfant nourri au lait maternel, soit avec *Streptococcus*, *Bifidobacterium* et *Escherichia coli*, et un autre groupe dont la flore fécale dominante était celle d'un enfant nourri au lait infantile, soit *E. coli* et *Bacteroides*.

Après inoculation de *Rotavirus*, on dénombre les anticorps IgAs anti-*Rotavirus*. Ceux-ci sont en quantité significativement plus élevée dans le groupe de souris hébergeant la flore de l'enfant nourri au sein. Ce même effet adjuvant de la flore contenant des bifidobactéries, était retrouvé sur le nombre de cellules sécrétrices d'IgAs anti-*Rotavirus* présentes dans la muqueuse intestinale. Ces résultats montrent que la composition de la microflore intestinale a un effet modulateur sur la réponse IgAs anti-*Rotavirus*.

Dans cette même étude, a été analysé le rôle exact joué par la souche de *Bifidobacterium* dans la flore du nouveau-né nourri au lait maternel. Deux groupes de souris ont été utilisés, chacun hébergeant une seule souche de bactéries, soit *Bifidobacterium* seul, soit *E. coli* seul. Les résultats obtenus indiquent une quantité 6 à 8 fois supérieure d'IgAs anti-*Rotavirus* chez les souris hébergeant seulement *Bifidobacterium*. On peut donc penser que la présence de *Bifidobacterium* dans la flore intestinale du nouveau-né est souhaitable dans la prévention de diarrhées infectieuses. (154)

Ainsi, la supplémentation des laits infantiles par *B. bifidum* et *Streptococcus thermophilus* réduit de manière significative les épisodes de diarrhées à *Rotavirus* chez l'enfant. Chez l'adulte, les résultats sont mitigés : ils sont fonction de la souche utilisée. (150)

4.3.2. Probiotiques et système digestif

4.3.2.1. Dans les diarrhées infectieuses (hormis à *Rotavirus*)

Les lactobacilles sont largement utilisées dans les maladies diarrhéiques tel que la colite pseudomembraneuse, mais les résultats sont mitigés. Cependant, il est avéré que *Lactobacillus GG* permet une éradication de *Clostridium difficile*. En effet, il s'avère que cette souche libère une substance antimicrobienne active contre *Clostridium difficile*. L'utilisation de probiotiques en prévention de la turista a également montré des résultats mitigés. (150)

4.3.2.2. La motilité et le transit intestinal

Les observations sur l'animal suggèrent que les modifications intraluminales provoquées par les probiotiques peuvent influencer la motilité intestinale. La première preuve de cet effet a été démontrée par l'utilisation d'une souche, *L. paracasei* NCC2461, qui a significativement atténué l'hypercontractilité musculaire post-infectieuse. Par la suite, Bar et *al.* ont montré que *E. coli* Nissle 1917 pouvait avoir un impact sur la motilité intestinale, et ceci *via* la sécrétion de substances ou métabolites capables de moduler la contractilité des fibres musculaires coliques. Ces études montrent que certaines souches de bactéries utilisées comme probiotiques peuvent affecter la fonction motrice du colon. (156)

4.3.2.3. Sur l'absorption et la digestion des nutriments

Parmi les souches les plus utilisées, les bifidobactéries ont un intérêt particulier. Elles interagissent directement avec le métabolisme de l'hôte et jouent un rôle dans la dégradation des glucides alimentaires. Les bifidobactéries excrètent également de l'eau et des vitamines solubles. Mais ces activités ne sont pas extrapolables. Chaque souche a une composante unique et ses propres spécificités. (150)

Il est désormais bien connu que le lactose est mieux digéré dans les produits laitiers fermentés que dans les produits non fermentés. Les enzymes bactériennes (β -galactosidase) produites par les bactéries lactiques utilisées au cours de la fermentation du lait en yaourt, sont responsables de l'amélioration de la digestibilité du lactose des produits laitiers fermentés. Cette activité enzymatique est variable selon les souches de bactéries utilisées. Ainsi, *B. bifidus* donne une amélioration minime de la digestion du lactose, contrairement à *L. bulgaricus* qui permet une digestion presque complète du lactose. (152)

4.3.2.4. Sur l'absorption et le métabolisme des minéraux : exemple du métabolisme phosphocalcique

Les prébiotiques ont un effet sur le métabolisme et la composition osseuse. Ces effets sont dépendants de l'âge physiologique, de l'âge chronologique, du statut ménopausique et de la capacité d'absorption du calcium. Les probiotiques pourraient également faciliter l'absorption des minéraux. Un effet symbiotique peut donc être mis en avant.

Des études (157, 158, 159) ont montré une amélioration de l'absorption de calcium et de magnésium liée à l'administration de prébiotique. L'apport d'oligofructose plus ou moins associé à l'inuline chez les adolescents et l'apport de transgalactosaccharide chez la femme ménopausée stimule l'absorption de calcium. Les mécanismes sous-jacents des prébiotiques sont multiples:

- la solubilité des minéraux est augmentée en raison de la production bactérienne accrue d'acides gras à courtes chaînes, qui est promue par la plus grande offre de substrat,
- un élargissement de la surface d'absorption par la promotion de la prolifération des entérocytes, médié par les produits de fermentation bactérienne, principalement lactate et de butyrate,
- l'expression accrue de protéines liant le calcium.

Les probiotiques pourraient également avoir un effet sur le métabolisme osseux indépendant de celui des prébiotiques. Ceci par l'intermédiaire de la production microbienne de métabolites, d'enzymes ou encore par la synthèse de vitamines. En effet les vitamines D, C, K et l'acide folique jouent un rôle dans le métabolisme osseux. On pourrait donc penser que l'association prébiotique et probiotique permettrait d'obtenir de meilleurs résultats. Cependant peu d'étude ont évalués l'effet symbiotique sur les métabolismes des minéraux et oligo-éléments. (153)

4.3.3. Connaissances actuelles et perspectives de recherche

Les applications cliniques et les effets des probiotiques sont nombreux. Mais il faut bien distinguer les applications dont l'efficacité est évidente de celles dont des preuves d'efficacité restent à démontrer.

Actuellement, les probiotiques ont prouvés leur efficacité dans le traitement et la prévention des diarrhées aiguës ou dues aux antibiotiques, dans la prévention des allergies aux protéines de lait de vache chez le nourrisson et l'enfant.

L'utilisation des probiotiques dans la prévention de la « turista », et des dermatites atopiques n'a qu'un niveau de preuves substantielles. Les probiotiques ont des applications prometteuses dans la prévention des infections respiratoires de l'enfant, dans la prévention des caries, dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales et dans le traitement des gastroentérites induites par *Clostridium difficile*. Les investigations futures visent à prouver par des études adaptées, un effet bénéfique des probiotiques dans les cancers du colon et de la vessie, dans le diabète et l'arthrite rhumatoïde.

Les souches ayant à l'heure actuelle montré le plus grand bénéfice en tant que probiotique sont *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii*. (160)

Le tableau ci-dessous montre les principales souches de probiotiques utilisées et leur application médicale. (Tableau XV)

Applications médicales	Classes de probiotiques
<u>Intolérance au lactose</u>	Lactobacilles (LAB) et <i>Streptococcus thermophilus</i>
<u>Gastroentérologie</u>	
Diarrhée aiguë	LAB, <i>Bifidobacterium</i> species, ou <i>Saccharomyces boulardii</i>
Diarrhée successive à la prise d'antibiotiques	LAB ou <i>Saccharomyces boulardii</i>
Diarrhée du voyageur	LAB
<u>Allergies</u>	LAB
<u>Colites à <i>C. difficile</i></u>	LAB
<u>Maladies inflammatoires et syndrome de l'intestin irritable</u>	LAB et <i>Bifidobacterium</i> species, <i>S. boulardii</i> seul au associé

Tableau XV : Applications médicales chez l'homme des différentes souches de probiotiques (160)

4.4. Effets des prébiotiques

Les prébiotiques sont représentés par des oligosaccharides ou polysaccharides à courtes chaînes qui, pour être efficaces, doivent atteindre la partie inférieure du tube digestif et être utilisés par un groupe restreint de micro-organismes. Ils vont ensuite être décomposés par fermentation en lactate et acides gras à chaînes courtes (acide acétique, propionique et butyrique). Leur développement en nutrition infantile a été influencé par la composition en oligosaccharides du lait maternel et par ses nombreux bénéfices.

4.4.1. Oligosaccharides du lait maternel

4.4.1.1. Effet prébiotique et oligosaccharides du lait maternel

Dès les années 1900, la prédominance d'une flore bifide chez l'enfant nourri au sein a été rapportée. Cette constatation a amené à penser à la présence de facteurs de croissance dans le lait maternel. Depuis les années 50, les oligosaccharides du lait maternel sont connus pour favoriser la croissance d'une flore bifide. (161) Le lait maternel contient 10 à 100 fois plus d'oligosaccharides que le lait des autres mammifères. (162) Leur effet prébiotique est reconnu et répond à la définition de Roberfroid :

✓ Les oligosaccharides du lait maternel sont retrouvés dans les selles de l'enfant nourri au lait maternel. Ils sont résistants aux enzymes présentes au niveau de l'intestin du nourrisson et sont donc **faiblement digestibles**. (163)

✓ Chez le nourrisson à terme allaité, la flore digestive **fermente les oligosaccharides en acides gras à chaînes courtes** (AGCC) de type acides acétiques et lactiques en majorité. Chez l'adulte, on retrouve également des acides butyriques et propioniques, non présents chez le nouveau-né en raison de la composition de la flore bactérienne. L'autre caractéristique des enfants allaités est le pH bas des selles. (164)

✓ Les oligosaccharides du lait maternel constituent des **substrats sélectivement métabolisés par les bifidobactéries et stimulent leur croissance**. (165) La flore intestinale de l'enfant allaité est riche en bifidobactéries et en staphylocoques et pauvre en entérocoques et clostridies. (161)

4.4.1.2. Structure des oligosaccharides du lait maternel et impact sur la flore intestinal

Les oligosaccharides sont présents en quantité élevée dans le lait maternel : 5-10 g/l. Ils ont une structure de base fondée sur le lactose puis modulée par l'adjonction de monosaccharides. La structure des oligosaccharides contenus dans le lait maternel est complexe et variable d'un individu à l'autre. La diversité des effets des oligosaccharides du lait maternel est due à leurs diversités structurelles. (161)

✓ De nombreuses études ont porté sur le rôle de facteur de croissance des oligosaccharides du lait maternel. Les bifidobactéries peuvent utiliser les glucides complexes tels que les oligosaccharides pour favoriser leur prolifération au sein de la microflore intestinale. Il apparaît donc que les oligosaccharides du lait maternel sont utilisés comme substrat prébiotique plutôt que comme substrat nutritionnel. (163) La présence de ces facteurs de croissance ne suffit pas à déterminer la colonisation bactérienne et l'augmentation des bifidobactéries et des lactobacilles, mais l'association avec des mécanismes plus spécifiques conduisent à un nombre plus faible d'agents pathogènes dans la flore intestinale. Ainsi, les oligosaccharides, de part leur structure, permettent de prévenir l'adhésion des microorganismes aux cellules épithéliales. En effet, l'adhésion des pathogènes à l'épithélium intestinal est un facteur décisif dans le développement de maladies infectieuses car elle favorise la colonisation. L'adhérence des bactéries est liée à une interaction entre la surface bactérienne et la surface de la muqueuse intestinale. Les oligosaccharides empêchent la fixation des agents pathogènes en agissant par compétition au niveau de l'épithélium intestinal. (161)

✓ Les effets directs des oligosaccharides du lait maternel sur l'immunité résultent d'interactions avec des sélectines, certaines cellules dendritiques, les intégrines... Bien que ces oligosaccharides ne soient pas digestibles, on considère qu'une petite quantité passe dans la circulation sanguine et est retrouvée dans les urines. Ainsi, ils pourraient avoir un effet

systémique sur le système immunitaire mais ce n'est qu'une hypothèse nécessitant de plus amples investigations. Les preuves cliniques des bienfaits des oligosaccharides du lait maternel sont la diminution de l'incidence des gastroentérites chez les enfants nourris au sein pendant 13 semaines et la diminution d'incidence des infections respiratoires. Il semble également que l'on retrouve une diminution du développement des maladies atopiques. (163)

4.4.2. Origine des prébiotiques utilisées en nutrition infantile

Les oligosaccharides du lait maternel étant connus pour avoir de nombreux effets bénéfiques, des produits de substitution ont été recherchés pour imiter ces composés. Les recherches se sont basées sur la composition en oligosaccharides du lait maternel mais celle-ci est complexe. Il est donc difficile de trouver des sources naturelles contenant des oligosaccharides identiques à ceux présents dans le lait maternel. C'est pour cette raison que l'on utilise les GOS, qui sont des dérivés de synthèse et les FOS qui sont dérivés de végétaux (exemple : l'inuline issue majoritairement de la chicorée). (162)

Les GOS sont synthétisés à partir du lactose par action d'une enzyme essentiellement bactérienne (β -galactosidase). Ils sont constitués d'une chaîne de monomères de galactose généralement associé à un monomère de glucose.

Les fructanes se divisent en 4 catégories. Dans la littérature actuelle, le terme FOS est utilisé pour désigner les fructanes de type inuline. L'activité biologique des prébiotiques dépend de la taille moléculaire. Il est particulièrement important de considérer le degré de polymérisation dans les études cliniques portant sur les fructanes. Ainsi on distingue les FOS à longue chaîne (FOSlc), parmi lesquels on retrouve l'inuline, et les FOS à chaîne courte (FOScc). (163)

Les GOS et FOS ne sont pas retrouvés dans le lait maternel mais ont prouvé leur efficacité en tant que prébiotique chez l'adulte et le nourrisson. Cependant, les GOS ont plus de similitudes avec les oligosaccharides du lait maternel au niveau de la structure que les FOS. Les produits majoritairement étudiés chez l'enfant et le nourrisson sont les GOS, FOS à courtes chaînes, inuline, lactulose et les associations. D'autres substances sont actuellement à l'étude : pectines, xylo-oligosaccharides, oligosaccharides de soja, isomaltulose. (162, 163)

4.4.3. Effets des prébiotiques

Les effets des prébiotiques sont dépendants de la dose administrée, de la durée et de la période d'administration. (165)

La mesure du taux de bifidobactéries fécales, leur pourcentage parmi les bactéries totales, la production d'AGCC sont généralement les facteurs acceptés pour détecter un effet prébiotique. Sur la base de ces marqueurs, seuls les GOS et FOS ont prouvés leur efficacité. Les effets explicités ci-dessous se concentrent sur les données connus pour ces deux composants.

Deux études ont démontré une stimulation de la production de bifidobactéries et de lactobacilles après supplémentation en FOS ou GOS. Malgré le peu de données, l'inuline utilisée seul montre également un effet bifidogène. (163)

Les prébiotiques utilisés dans l'alimentation du nourrisson sont en grande majorité des mélanges de 10% d'inuline et 90% de GOS. Ces formules sont présentes en Europe depuis 2000. (166) Les raisons de l'utilisation d'un mélange, plutôt qu'un unique composant repose sur deux points : le premier est que la flore intestinal est complexe et il peut donc être nécessaire d'utiliser plusieurs substrats pour obtenir un effet bénéfique sur la flore dans son ensemble. La deuxième est que le lait maternel contient des oligosaccharides de structure très variable : une association de substances de structures différentes est donc nécessaire pour avoir un effet bénéfique sur la flore des enfants allaités. (163) De plus les GOS sont présents en grande quantité dans le lait maternel d'où leur présence en grande quantité dans tous ces mélanges. Ce mélange GOS/inuline (ratio 9:1) est réputé pour avoir de multiples effets positifs (166) :

- Sur la flore : après administration de ce mélange chez le nourrisson, on observe une augmentation des *Bifidobacterium* dose-dépendante et une augmentation des *Lactobacillus*. L'évolution vers l'obtention d'une flore typique de l'enfant allaité est accompagnée du nombre d'agents pathogènes. On retrouve également un profil d'AGCC comparable à celui obtenu chez l'enfant allaité.
- Sur l'immunité : on observe une diminution des infections gastro-intestinales, ainsi qu'une diminution des dermatites atopiques, et une augmentation des IgAs.
- Autres effets observés : accélération du transit intestinal, amélioration de la barrière intestinale.

4.4.3.1. Effet sur la fermentation colique

Les acides gras à courtes chaînes représentent les produits de fermentation des bactéries et reflètent donc l'activité du microbiote intestinal. Les effets de ceux-ci sont multiples (Figure 7).

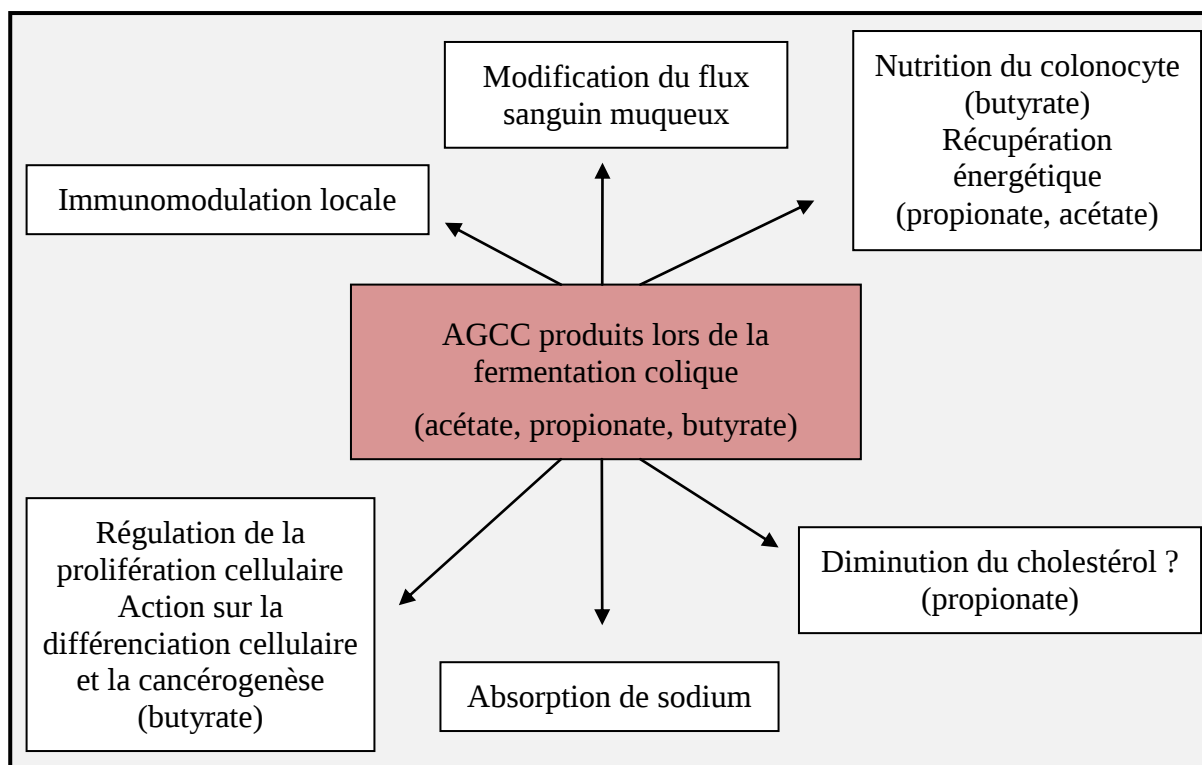


Figure 7 : Effets physiologiques des acides gras à courtes chaînes produits au cours de la fermentation colique (167)

Comme nous avons pu le voir précédemment, les produits de fermentation des enfants nourris au lait maternel sont représentés par l'acide acétique et l'acide lactique et induisent un pH fécal bas. Les nouveau-nés recevant une préparation lactée ont une production plus importante d'acides butyrique et propionique et un pH fécale plus élevé, proche de la neutralité. L'adjonction de pré- ou probiotiques dans les formules infantiles peut modifier l'activité de fermentation chez les nouveau-nés. La seule observation actuelle est la diminution du pH des selles suite à l'ajout de prébiotiques. (164)

L'effet bifidogène est souvent associé à une diminution du pH des selles et à des modifications structurelles des AGCC.

- La diminution du pH des selles a été obtenue après utilisation de GOS seul et de GOS cc/FOScl.

- La supplémentation d'une formule infantile avec un mélange associant GOScc/FOScl entraîne une présence d'AGCC dans les selles comparables à celle retrouvée chez l'enfant nourri au lait maternel. Donc si le profil des AGCC est similaire à celui de l'enfant allaité, on peut supposer qu'il y a similitude entre le microbiote intestinal de l'enfant allaité et celui de l'enfant nourri avec une formule enrichie en prébiotiques.

Il existe de nombreuses études qui montrent que les AGCC et le pH influencent le rôle physiologique des cellules intestinales. *In vitro*, pour un pH fécal de 5,5 (celui des enfants

allaités), on obtient une inhibition de la croissance des agents pathogènes par les prébiotiques, ce qui n'est pas retrouvé lorsque le pH fécal est de 7,5 (celui des enfants nourris au lait infantile). (Dc)

4.4.3.2. Effet sur l'incidence de la dermatite atopique

Les nourrissons allergiques ont une flore intestinale différente des nourrissons non allergiques et notamment une flore pauvre en bifidobactéries et lactobacilles. La modulation de la flore bactérienne peut avoir un impact fonctionnel sur le système immunitaire. En effet, la supplémentation en prébiotique, et notamment l'association GOS/FOS, permet de diminuer le taux d'IgE sérique et donc l'incidence des dermatites atopiques. Les prébiotiques agissent directement sur l'augmentation de la prolifération des bactéries de la flore intestinale, et plus particulièrement des bifidobactéries et lactobacilles. Cette modification de la flore intestinale provoque une stimulation importante et continue des mécanismes immunitaires nécessaire à la prévention des maladies atopiques. (168)

4.4.4. Acquis et perspectives de recherche

Les données les plus concluantes concernant les prébiotiques reposent sur les mélanges de galactooligosaccharides et de fructanes du groupe de l'inuline. Les mécanismes de modulation immunitaire par les prébiotiques ne sont pas encore compris. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'éventualité d'un impact à long terme d'un apport en prébiotique. (163)

Les nouvelles techniques moléculaires permettront de mieux comprendre les mécanismes de prébiotiques et de mieux définir leur utilisation en pratique clinique. Leur capacité d'agir au niveau du colon, site d'origine de nombreuses maladies chroniques, potentialise l'intérêt scientifique du développement des prébiotiques actifs à ce niveau. (169)

4.5. Utilisations dans l'alimentation infantile des prématurés

4.5.1. Les probiotiques

L'effet des probiotiques a été plus largement étudié que l'effet des prébiotiques. Les études menées ont évalué l'effet des probiotiques sur la flore bactérienne. Cependant de nombreuses études se sont intéressées à l'incidence d'une supplémentation en probiotique sur l'entérocolite ulcéronécrosante chez le prématuré.

✓ Mohan *et al.* (170) ont étudié les effets d'une supplémentation en *Bifidobacterium lactis* Bb12 sur le microbiote intestinal de l'enfant prématuré. Les caractéristiques de cette étude sont les suivantes :

- Populations : enfants prématurés d'âge gestationnel moyen de 31 semaines
- Formule étudiée : formule contenant 2.10^9 cellules de *Bifidobacterium lactis* Bb12 par gramme de poudre.
- Durée de la supplémentation : 21 jours débutée dans les 24 heures suivants la naissance.

Cette étude randomisée, en double-aveugle *versus* placebo s'est déroulée jusqu'au 35^{ème} jour de vie ou à la sortie du service si celle-ci était antérieur. Une partie de la population étudiée a reçu également des antibiotiques au cours de l'étude.

Aucun effet secondaire n'a été signalé dans le groupe recevant la préparation supplémentée. Le groupe recevant la formule placebo avait un nombre plus élevé de bactéries intestinale, et plus précisément d'entérobactéries et de *Clostridium* que le groupe recevant la formule enrichie en *B. lactis* Bb12. Inversement, dans le groupe recevant la formule enrichie en *B. lactis* Bb12, on retrouve un nombre plus élevé de bifidobactéries. Cependant, il n'a pas été retrouvé de différences significatives entre les deux groupes sur les autres genres bactériens : *Streptococcus* ssp, *Staphylococcus* ssp., *Bacteroides* ssp.

Ainsi, cette étude (170) montre que la supplémentation en *B. lactis* Bb12 a un effet bénéfique sur la flore intestinale du prématuré et notamment sur le nombre de bifidobactéries. Elle permet d'obtenir une microflore proche de celle retrouvée chez les enfants nourris au lait maternel. Cependant, la supplémentation en probiotique n'a aucune influence sur la résistance aux antibiotiques.

Dans une deuxième publication de Mohan *et al.* portant sur la même étude (171) les auteurs ont évalué l'effet d'une supplémentation en *Bifidobacterium lactis* Bb12 sur le gain de poids, les AGCC, le pH fécal, les calprotectines et les IgA.

Le gain de poids entre les deux groupes n'est pas significatif. Cependant parmi les enfants recevant des antibiotiques, le gain de poids était plus important dans le groupe recevant la formule enrichie que dans le groupe placebo, alors que la consommation de lait de ces derniers était significativement plus élevée. Ce gain de poids a été quatre fois plus élevé (approximativement 450g contre 100g). L'explication de l'effet de *B. bifidus* Bb12 sur le gain de poids exclusivement des enfants recevant des antibiotiques n'est pas claire. Les nourrissons recevant les antibiotiques étaient déjà malade et les probiotiques ont peut-être été plus efficace chez ces enfants déjà affaibli. Cette constatation amène les auteurs à formuler deux hypothèses : soit la perte de poids des jours suivants la naissance chez les enfants recevant les probiotiques est plus faible, soit la digestion et l'utilisation des nutriments est plus efficace chez les nourrissons recevant des probiotiques.

La concentration en AGCC fécal du groupe probiotique est nettement supérieure à la concentration retrouvée dans le groupe placebo. L'acide acétique est le composant majeur

dans ces deux groupes mais avec une concentration plus élevée dans le groupe probiotique. Les lactates étaient en quantité nettement supérieure dans le groupe probiotique. Cela est directement lié à l'augmentation des *Bifidobacterium* dans la flore intestinale de l'enfant recevant une formule enrichie.

Le pH des selles du groupe placebo est nettement supérieur au pH des selles du groupe probiotique, ce qui s'explique par la concentration faible d'acide acétique et lactique dans les selles.

Les prématurés recevant la formule enrichie ont une concentration en calprotectine fécale inférieure au groupe placebo. La calprotectine est une protéine retrouvée dans les polynucléaires neutrophiles qui lie spécifiquement le calcium et le zinc. Des concentrations fécales élevées de cette protéine sont retrouvées dans les maladies inflammatoires intestinales, dans les cancers colorectaux, dans les infections bactériennes gastro-intestinales. C'est un marqueur non invasif permettant d'évaluer l'état inflammatoire de l'intestin des nouveau-nés et particulièrement des nouveau-nés à risque d'entéocolite ulcéronécrosante. Ainsi, les résultats obtenus permettent de soulever le fait qu'une supplémentation en Bb12 pourrait contribuer à la maturation de l'immunité muqueuse. (171)

Les IgA fécaux ont une concentration 44% plus élevée dans le groupe probiotique alors que les taux d'IgA dans le groupe placebo sont restés relativement stable. Mais cette différence n'est valable que pour les enfants ne recevant pas d'antibiotiques.

Ainsi, la supplémentation alimentaire précoce des prématurés en *B. lactis* Bb12 conduit à une augmentation des acétates et lactates fécaux, des IgA et à une diminution de la calprotectine fécale. De plus, une augmentation du poids corporel n'a été observée que chez les prématurés recevant la supplémentation en probiotiques en plus de leur traitement antibiotique.

Une supplémentation en probiotique de type *B.lactis* Bb12 permet d'obtenir une flore intestinale proche de celle des enfants nourris au lait maternel.

✓ De nombreuses études ont évalués l'effet des probiotiques sur l'entéocolite ulcéronécrosante. Tous les résultats ont montré une diminution de l'incidence des entéocolites ulcéronécrosantes de stade II et III et de la mortalité des prématurés. Ces résultats ne concernent que les prématurés de plus de 1000g. Ces études ont portés sur les souches suivantes, seules ou associées entre elles : *Lactobacillus bifidus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Saacharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*. (172)

L'une de ces études (173) a été menée par une équipe du Taïwan : Lin *et al.* Les caractéristiques de cette étude sont les suivantes :

- Population : enfants prématurés de moins de 34 semaines d'âge gestationnel et de moins de 1500g.

- Formule étudiée : mélange de *Bifidobacterium bifidum* (10^9 UFC) et de *Lactobacillus acidophilus* (10^9 UFC) à 125 mg/kg par dose deux fois par jour, ajouté au lait maternel ou à la formule infantile utilisée dans le service.

- Durée de la supplémentation : 6 semaines

Les résultats sont concordants avec les études précédentes et montrent une nette diminution de l'incidence de l'entérocolite ulcéronécrosante (stade 2 ou supérieur) chez les enfants recevant le mélange probiotique pendant six semaines.

4.5.2. Les prébiotiques

Les études sur l'utilisation des prébiotiques chez les prématurés sont très limitées. La plupart de celles-ci concernent l'association de GOS et de FOS (ratio 9:1). Parmi ces études, trois montrent un réel intérêt.

✓ Boehm *et al.* (174) ont étudiés les effets d'un mélange de prébiotique sur le taux de bifidobactéries fécales. Les caractéristiques de l'étude sont les suivantes :

- Population : enfants prématurés de moins de 32 semaines.
- Formule étudiée : mélange de 90% de GOS et de 10% de FOS (concentration 1g/dl).
- Formule placebo : maltodextrine.
- Durée de la supplémentation : 28 jours.

La particularité de cette étude est qu'elle inclut un troisième groupe représenté par des prématurés dont le poids et l'âge gestationnel est conforme aux deux précédents groupes. Ce groupe référence est nourrit par le lait maternel supplémenté en nutriments.

Les enfants ont d'abord tous reçu du lait de leur propre mère pasteurisé par voie entérale jusqu'à ce que leur mère ne soit plus en mesure de fournir suffisamment de lait. Ils ont ensuite reçu l'une ou l'autre des deux formules de façon aléatoire.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Au bout de 28 jours, on retrouve une augmentation des bifidobactéries dans le groupe recevant la formule étudiée. Cet effet bifidogène est présent dès le 14^{ème} jour de supplémentation. Les taux de lactobacilles n'ont pas été influencés par l'alimentation.

- La fréquence des selles s'est révélée plus importante dans le groupe de référence et stable dans le groupe recevant la formule enrichie. Dans le groupe placebo, la fréquence des selles a décliné au cours de l'étude. L'alimentation a également influencée la consistance des selles. La faible augmentation de l'osmolarité de la formule étudiée due à la supplémentation en prébiotiques ne peut pas expliquer la modification de la fréquence et de la consistance des selles.

Les enfants recevant la formule supplémentée ont donc un transit et une flore intestinale qui se rapproche des enfants nourris au lait maternel supplémenté. Le gain en poids et en taille s'est révélé similaire dans tous les groupes.

✓ Mihatsch *et al.* (175) ont étudié l'influence d'une supplémentation en prébiotique sur la viscosité et la vitesse du transit intestinal du prématuré. Les caractéristiques de cette études sont les suivantes :

- Population : enfants prématurés d'âge gestationnel compris entre 24 et 31 semaines, de poids de naissance inférieur à 1500g et recevant une alimentation entérale exclusive.
- Formule étudiée : mélange GOS/FOS (ratio 9:1) à la concentration de 1g/dl.
- Formule placebo : maltodextrine.
- Durée de la supplémentation : 14 jours.

Les résultats de cette étude montrent un temps de transit accéléré pour les enfants recevant la formule enrichie en GOS/FOS : temps de transit de 12 heures au bout de 14 jours de supplémentation contre 25,6 heures pour le groupe placebo. Il a été également observé une diminution de la viscosité et du pH des selles.

✓ Kapiki *et al.* (176) se sont plus particulièrement intéressés aux effets des fructo-oligosaccharides. Le premier objectif de cette équipe est d'étudier l'effet bifidogène et les caractéristiques des selles après supplémentation par les FOS seul. Le deuxième objectif de cette étude est d'évaluer l'effet des FOS sur la croissance et le bien-être des prématurés. Les caractéristiques de cette étude sont les suivantes :

- Population : enfants prématurés d'âge gestationnel inférieur à 36 semaines (moyenne : 33-34 semaines).
- Formule étudiée : fructo-oligosaccharides (inuline) à la concentration de 0,4g/l.
- Formule placebo : maltodextrine.
- Durée de supplémentation : 14 jours.

Les formules ont été bien tolérées. Les enfants inclus dans cette étude n'ont jamais reçu de lait maternel. Les résultats sont les suivants :

- Sur la flore : au premier jour de l'étude, la flore était identique entre les deux groupes. Au bout de 7 jours de supplémentation, on note une augmentation des bifidobactéries et des *Bacteroides* chez les enfants recevant les FOS et une diminution d'*E. coli* et d'entérocoques.
- Au niveau somatique, on ne note pas de différences significatives entre les deux groupes hormis le gain de poids et la circonférence du bras qui sont plus élevés dans le groupe placebo.
- La fréquence des selles était significativement plus élevée dans le groupe FOS et la consistance des selles était également modifiée (plus dure dans le groupe placebo).

Ces études (174, 175, 176) démontrent que la supplémentation en prébiotique (GOS et/ou FOS) chez l'enfant prématuré est bien tolérée et a des effets bénéfiques sur le système digestif de l'enfant. Les résultats s'accordent pour montrer une augmentation du nombre de bifidobactéries, une diminution des agents pathogènes, une accélération du transit et une modification de la consistance des selles (acidification et selles plus molles) chez les enfants recevant des prébiotiques. Ces constatations montrent une similitude entre le tractus intestinal du prématuré recevant une formule enrichie en prébiotiques et le prématuré nourris au lait maternel. Cependant, ces résultats portent seulement sur 4 études. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour permettre une supplémentation systématique en prébiotique chez le prématuré. Les variations des doses entre les différentes études sont une tentative d'obtenir un effet bifidogène maximal avec un minimum d'effets secondaires (flatulence, douleurs abdominales). En 2006, le comité scientifique européen recommandait un ajout maximum de prébiotique de 0,8g pour 100ml de lait infantile.

Il est important de rappeler que toutes les études ont été menées chez des prématurés nourris au lait infantile, alors que le lait maternel reste l'alimentation de premier choix chez les enfants prématurés. L'utilisation des oligosaccharides est sûre mais ne peut être recommandée en routine. Des études complémentaires sont nécessaires et notamment sur le long terme. (177)

V. Conclusion

L'alimentation des prématurés a fait l'objet d'un grand nombre de recherches au cours de ces 20 dernières années. Étant donné les difficultés de l'alimentation des prématurés au cours des premiers jours de vie, il est difficile d'obtenir une courbe de croissance superposable à celle du fœtus *in utero*. Ainsi, au terme de naissance, ces enfants ont un retard de croissance pouvant persister dans les premiers mois de vie. La nutrition à visée trophique a donc un rôle important à jouer puisqu'elle permet de favoriser la maturation des fonctions digestives tout en délivrant des apports, notamment calorique et protéique, par voie parentérale permettant de palier au risque de carence. Le lait maternel reste l'aliment idéal pour le prématuré. Sa supplémentation reste toutefois nécessaire. Des laits infantiles ont également été développés pour ces enfants afin de répondre à leur besoin lorsque l'alimentation au lait maternel n'est pas possible ou insuffisante.

Des études de suivi sont nécessaires pour permettre d'évaluer les effets à long terme de la nutrition durant les premières semaines de vie. (88)

Partie 3 : Retour à domicile et devenir du prématuré

La prématurité est un problème de santé publique car son impact psychosocial est considérable. Les enfants prématurés sont des enfants fragiles qui méritent une attention particulière tant du point de vue de leur alimentation que du point de vue de leur croissance. Ils sont plus sujets aux infections et aux anomalies cardio-respiratoires. Des incertitudes persistent quand à leur pronostic ultérieur du point de vue des séquelles cérébrales. A l'heure actuelle, l'incidence et la sévérité des paralysies cérébrales, ou infirmité d'origine cérébrale, semblent en régression. Cependant, des troubles associés ou non aux formes légères de paralysies cérébrales, et s'extériorisant plus tardivement sont mis en évidence : troubles de l'audition, troubles visuels, déficits d'attention, troubles psychologiques et problèmes scolaires. Ainsi, une surveillance prolongée de ces enfants doit s'organiser au sein de consultations spécialisées. Il a été démontrée qu'un dépistage précoce et une prise en charge adaptée pouvait donner d'excellents résultats. (178)

Dans cette partie nous utiliserons différentes notions dont (178) :

- Le terme d'âge chronologique ou âge postnatal qui correspond au temps écoulé depuis la naissance.
- Le terme d'âge postconceptionnel qui correspond à l'âge gestationnel auquel on ajoute l'âge postnatal. Ce terme reflète bien de l'âge physiologique de l'enfant.
- Le terme d'âge corrigé qui se définit de la manière suivante : c'est l'âge postnatal corrigé de la prématurité, c'est-à-dire calculé à partir du terme prévu de la grossesse. Pour exemple : en cas de naissance à 31 semaines d'aménorrhée, l'âge corrigé à 26 semaines, soit 6 mois d'âge postnatal, est de 181 semaines soit 4 mois.

I. Devenir à court, moyen et long terme du prématuré

Bien que le pronostic des grands prématurés se soit amélioré au cours de ces 30 dernières années, la mortalité et la morbidité des enfants prématurés restent élevées. Les pathologies cérébrales et pulmonaires sont des complications majeures dont la fréquence et la gravité dépendent du degré d'immaturité. Elles constituent également des facteurs pronostiques important du devenir neuro-psychomoteur et fonctionnel de ces enfants. (179)

Le devenir du prématuré a été plus étudié chez les enfants d'âge gestationnel inférieur ou égal à 32 SA. Le séjour en néonatalogie de ces grands prématurés et prématurissimes est plus long et le risque de séquelles plus élevé. En effet, chez les prématurés nés *après* 32 semaines d'aménorrhée, le risque de séquelles est faible puisqu'il est inférieur à 5%. Chez les prématurés nés avant 33 SA, le risque de séquelles, et surtout de séquelles majeures est important et ceci d'autant plus que le terme de naissance s'abaisse. Pour les très grands prématurés, nés avant 26 SA, le taux de séquelles est élevé, 50 à 60 %, avec un taux de séquelles majeures de 15 à 20 %. (19)

Toutefois, la mortalité des enfants de 33 à 36 semaines est un peu supérieure à celle des nouveau-nés à terme mais cette mortalité est moins liée à la prématurité elle-même qu'aux facteurs associés : malformations, retard de croissance majeure, anoxie périnatale...

1. Complications de la période néonatale

Le prématuré est à risque de développer de nombreuses complications au cours des premiers jours de vie : troubles métaboliques (hypoglycémie, hyperglycémie, hypocalcémie...), hypothermie, anémie, risque infectieux, complications hémodynamiques (persistance du canal artériel), pathologies hépatiques ou digestives... mais également des complications respiratoires et cérébrales.

Trois grandes pathologies représentent la morbidité des prématurés : les infections, les détresses respiratoires et la souffrance cérébrale. Dans plus de 75% des cas, ces pathologies sont associées. (19)

1.1. Pathologies respiratoires

Comme nous avons pu le voir précédemment (*cf.* partie 1), les pathologies respiratoires, maladie des membranes hyalines, apnées du préterme et dysplasie broncho-pulmonaire, sont des complications fréquentes chez le prématuré. L'effet de la corticothérapie anténatale sur le développement de la maladie des membranes hyalines est bien établi et permet d'en diminuer l'incidence. (179)

Le devenir respiratoire à moyen terme des prématurés a été évalué grâce au suivi sur 5 ans de la cohorte EPIPAGE. Les données issues de cette cohorte ont montrés une persistance des manifestations respiratoires, en particulier asthmatiques chez l'enfant prématuré au cours des premières années de la vie par rapport aux enfants de même âge nés à terme. Cette prévalence des manifestations asthmatiques est également retrouvée chez les enfants nés à 33 et 34 SA. Dans cette cohorte, 75% des enfants avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale. (180)

1.2. Pathologies cérébrales

La grande prématurité est à l'origine de la moitié des handicaps d'origine centrale de l'enfant. Les hémorragies intra-ventriculaires sévères (grade III et IV) et les leucomalacies périventriculaires sont les principales complications exposant au risque de séquelles neuropsychiques chez l'enfant né prématurément. (19)

- ✓ Hémorragies intra-ventriculaires : elles sont dues à la fragilité de l'endothélium vasculaire cérébrale mais également aux troubles de l'hémostase, à l'hypothermie, à l'hypoxie ou à l'hypercapnie. Elles sont décrites selon quatre stades évolutifs de gravité croissante. Le pronostic neurologique est largement compromis pour les stades III et IV, mais n'est pas toujours normal pour les stades I et II. (181)
- ✓ Leucomalacies périventriculaires : Cette atteinte cérébrale correspond à une lésion de nécrose de la substance blanche. Ces lésions sont systématiquement recherchées chez le grand prématuré. Sur le plan étiologique, les infections prénatales et les hémorragies antepartum sont les facteurs anténataux observés. Ces lésions sont à l'origine d'infirmité motrice cérébrale. (179)

2. Déficiences de la petite enfance en lien avec la grande prématurité

Du fait des progrès de l'Obstétrique et de la Néonatalogie, une forte diminution des taux de mortalité néonatale a été observée dans la plupart des pays économiquement favorisés permettant à la grande majorité des enfants nés grands prématurés avant le terme de 33 semaines d'aménorrhée de sortir vivants des services de néonatalogie. Cette évolution de la mortalité ne s'accompagne cependant pas d'une diminution parallèle de tous les troubles du développement encore observés très fréquemment chez ces enfants. Les études françaises récentes dont l'étude EPIPAGE, nous montrent que les taux de séquelles neurosensorielles et de troubles du comportement sont élevés chez les grands prématurés et sont aussi présents chez les prématurés plus modérés nés entre 33 et 36 SA. (182)

Le devenir à plus ou moins long terme des prématurés constitue une source majeure d'interrogation. Parmi les déficiences de la petite enfance on retrouve les paralysies cérébrales (PC) et les déficiences sensorielles.

2.1. Paralysies cérébrales

Les déficiences motrices de la petite enfance constituent une complication grave de la grande prématurité que l'on regroupe sous le terme de paralysie cérébrale. La paralysie cérébrale définit tout déficit moteur permanent résultant d'une lésion non évolutive d'un cerveau immature. Cette définition comprend les diplégies (paralysie de 2 régions symétriques du

corps), hémiparésies (paralysie d'une moitié latérale du corps) et quadriparésies (paralysie des 4 membres) spastiques. Des formes hypotoniques ont également été rapportées ainsi que des troubles de la coordination et des mouvements involontaires. Près de 50 % des enfants souffrant de PC sont d'anciens prématurés. (179)

2.2. Déficiences sensorielles

Les déficiences sensorielles sont représentées par les troubles de la vision et de l'audition. L'incidence de ces troubles est difficile à évaluer. D'après l'enquête EPIPAGE, la surdité touche 0,5% des prématurés. Cependant, on retrouve souvent un retard de maturation au niveau auditif sans répercussions pour l'avenir. Un suivi auditif est donc important pour éviter d'éventuelles répercussions sur le langage. (183)

Les déficits visuels sévères sont un peu plus fréquents puisqu'ils touchent 1% des grands prématurés. (183) Les prématurés sont prédisposés à de nombreuses pathologies oculaires que l'on découvre au-delà de la période néonatale. L'incidence de ces pathologies est d'avantage corrélée à l'âge gestationnel qu'au poids de naissance. Parmi ces pathologies (184) :

- La rétinopathie du prématuré,
- La myopie : pathologie oculaire la plus fréquente chez les prématurés,
- Le strabisme dont l'incidence augmente avec la diminution de l'âge gestationnel,
- Le glaucome et le décollement de la rétine : le glaucome à angle fermé est une complication de la rétinopathie avancée du prématuré.

La rétinopathie est un trouble du développement de la vascularisation rétinienne. Avant la 36^{ème} semaine, la vasculogenèse n'est pas complète et va constituer le lit de la rétinopathie du prématuré. En effet, chez le prématuré, alors que la vascularisation rétinienne se poursuit, l'oxygénothérapie, nécessaire chez ces enfants fragiles et présentant souvent un dysfonctionnement pulmonaire, va favoriser une vasoconstriction capillaire et un arrêt de la progression vasculaire. Outre l'hyperoxie, de nombreux facteurs de risque sont établis : le petit poids de naissance (< 1500g), un terme de naissance inférieur à 32 SA, la ventilation assistée, les transfusions sanguines et le traitement par surfactant pulmonaire. Les facteurs protecteurs vis-à-vis de la rétinopathie sont la corticothérapie anténatale, la photothérapie, la supplémentation en vitamine E. (185)

La rétinopathie est classée en différents stades : de 0 qui correspond à l'absence de rétinopathie, au stade 5 qui aboutit à un décollement de la rétine avec cécité complète et définitive. Les stades 1 et 2 peuvent évoluer vers une régression sans séquelle mais peuvent également évoluer vers un stade supérieur. La rétinopathie reste la principale cause de cécité chez l'enfant. (185)

La rétinopathie du prématuré est devenue rare. Un traitement précoce par laser des formes évolutives permet d'éviter les conséquences visuelles graves. En revanche, les troubles de la réfraction (myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie) et le strabisme sont très fréquents puisqu'ils touchent 25% des grands prématurés. (183)

2.3. Fréquence des déficiences motrices et sensorielles chez l'enfant grand prématuré

Les déficiences intellectuelles et les troubles cognitifs spécifiques (dyspraxies, troubles visuo-attentionnels, troubles du langage et dyslexies-dysorthographies, dyscalculies...) détectés assez tardivement à partir de 3-4 ans, constituent désormais le problème essentiel de la prématurité tandis qu'on observe une tendance à la diminution des paralysies cérébrales (PC) (ou infirmité motrice d'origine cérébrale) et/ou de leur gravité. Les troubles du comportement sont aussi plus fréquents dans cette population spécifique que dans la population générale. Ceux-ci participent, avec les troubles du développement cognitif, aux difficultés d'apprentissage scolaire et d'insertion sociale ultérieure. (182)

Les données de l'étude EPIPAGE (182) portent sur une population d'enfants nés entre 22 et 33 SA de 9 régions dont les Pays de la Loire. Une population témoins d'enfants nés à 39-40 SA a également été constituée. Des données de suivi et de prise en charge ont été recueillies à l'âge de 5 ans et à l'âge de 8 ans. (Tableau XVI) A l'issue du bilan réalisé à 5 ans, 4 types de déficiences ont été identifiés chez ces enfants : motrices (PC), visuelles, auditives ou intellectuelles.

Les enfants grands prématurés avaient un risque de déficiences motrices ou sensorielles de 11% à l'âge de 5 ans. Ils sont classés selon 3 catégories de gravité croissante en fonction de la sévérité de la déficience :

- Sévère : si l'enfant présentait une PC sans autonomie de marche et/ou une acuité visuelle $<3/10^e$ aux 2 yeux et/ou une déficience auditive sévère appareillée.
- Modérée : si l'enfant présentait une PC avec une marche aidée.
- Mineure : si l'enfant présentait une PC et marchait seul, et/ou une acuité visuelle $<3/10^e$ à un œil.

Les enfants sans déficiences motrices ou sensorielles représentent 89% des grands prématurés. Ils ont été classés en 5 catégories en fonction de leurs résultats au test psychométrique qui permet d'établir un score selon l'échelle des processus mentaux composites (PMC). Ce score est considéré comme un équivalent du coefficient intellectuel et a une moyenne de 100. On parle de retard intellectuel lorsque le PMC est inférieur à 85.

Par groupes de déficiences	24-32 SA	39-40 SA
<u>Déficiences motrices ou sensorielles :</u>		
Sévères	3	0,3
Modérées	1	0
Mineures	7	0
<u>Sans déficiences motrices ou sensorielles :</u>		
PMC <55	1	0
PMC 55-69	7	3
PMC 70-84	16	7
PMC ≥85	53	71
PMC non fait, enfant venu au bilan mais non testé ou bilan incomplet	5	2
PMC non fait, enfant non venu au bilan	7	17

Tableau XVI : Répartition des déficiences à 5 ans par groupe de terme à la naissance (182)

Le risque de déficiences motrices et sensorielles est d'autant plus élevé que le terme à la naissance est faible : de 18% à 24-28 SA, à 8% à 31-32 SA.

En l'absence de déficiences motrices ou sensorielles, le risque de déficience intellectuelle (PMC <70) s'élève à 8% chez les grands prématurés contre 3% chez les enfants nés à terme. Ce risque est d'autant plus élevé que le terme à la naissance est faible. Ainsi, 14% des enfants nés à 24-28 SA ont un risque de survenue de déficience intellectuelle, contre 7% des enfants nés à 31-32 SA. Le risque de difficultés cognitives plus modérées (PMC compris entre 70 et 84) était augmenté à 16% chez les grands prématurés contre 7% chez les enfants nés à terme.

Ainsi, à l'âge de 5 ans, 31% des enfants ont une prise en charge en centre spécialisé et/ou des soins spécifiques (kinésithérapie, psychiatrie, psychomotricité, orthophonie...), taux nettement supérieur à la population de référence (15%). (182)

L'organisation d'un suivi sur le long terme, après la sortie du service de néonatalogie, est importante pour le devenir de l'enfant né prématurément.

II. Retour à domicile

L'organisation de la sortie d'un nouveau-né doit débuter suffisamment tôt au cours de l'hospitalisation. Elle doit impliquer les parents, le néonatalogiste, les infirmières du service et de l'hospitalisation à domicile, la psychologue et l'assistante sociale. La décision de sortie du service de néonatalogie repose sur un équilibre entre la sécurité de l'enfant et son bien-être dans sa famille. (186)

1. Sortie du service de néonatalogie

1.1. Critères de sortie du service de néonatalogie

Historiquement, la sortie de l'enfant prématuré était basée sur le poids de l'enfant (supérieur à 2000g). L'Académie Américaine de Pédiatrie a récemment établi des recommandations concernant la sortie des nouveau-nés à haut risque. Ces recommandations prennent en compte la maturité physiologique de l'enfant mais également les soins et la planification du suivi de l'enfant après son retour à domicile, ainsi que la préparation des parents aux soins, l'évaluation de l'environnement (aide financière, entourage familial, disponibilité, aide psychosociale...).

Parmi les critères physiologiques entrant en compte dans la sortie de l'enfant, on retrouve :

- un gain de poids continue sur une période suffisante,
- la capacité de l'enfant à réguler sa température corporelle,
- une alimentation au sein ou au biberon permettant une croissance satisfaisante,
- des fonctions cardiorespiratoires stables et matures.

Ces recommandations offrent un cadre permettant d'orienter les décisions concernant le calendrier de sortie de l'enfant. Chaque service doit donc établir ses propres lignes directrices permettant d'assurer une approche cohérente. Il est important que l'enfant, la famille et le réseau de suivi soient tous prêts à la sortie de service afin que l'enfant soit en sécurité à l'extérieur de l'hôpital. (187)

1.2. Réhospitalisation des enfants prématurés

Le risque de réhospitalisation après sortie de néonatalogie est principalement lié à l'immaturation de nombreuses fonctions (contrôle respiratoire, déglutition, reflux gastro-œsophagien) aggravée par l'appréhension parentale.

En 2002, 30,1% des grands prématurés ont été réhospitalisés au moins une fois au cours de leur première année de vie. Certains enfants l'ont été jusqu'à 5 fois. La première cause de réhospitalisation chez les prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 32 SA est l'affection respiratoire qui représente plus de la moitié des motifs de réhospitalisation au cours de la première année de vie, et notamment les bronchiolites. Puis, on retrouve les affections digestives, les hernies et les affections neurologiques. Les facteurs de risque de réhospitalisation sont l'âge gestationnel inférieur à 28 SA, le faible poids de naissance (inférieur à 1000g) et l'existence d'une dysplasie bronchopulmonaire. Il semblerait que l'allaitement maternel soit protecteur vis-à-vis du risque de réhospitalisation. Pour les nouveau-nés après 33 SA, les principales causes de réhospitalisation sont semblables à celles des nouveau-nés à terme : ictère, difficultés d'alimentation et/ou déshydratation. (186, 188)

Le contraste entre la volonté d'une sortie « la plus précoce possible », en particulier pour les prématurés dont le séjour peut être supérieur à 2 mois, et les risques médicaux et psychologiques liés à cette sortie, est aggravé par le taux d'occupation trop élevé des services. A l'heure actuelle, les conditions de sortie de service de néonatalogie ne font l'objet d'aucune recommandation de collègues de médecin ou d'organismes de santé en France. (186)

Le retour à domicile de l'enfant est le moment le plus attendu par les parents. Il se doit d'être préparé sereinement et sans précipitation. Les réhospitalisations précoces sont un marqueur d'échec de la préparation à la sortie. (189)

2. Suivi à domicile

La prématurité et plus particulièrement la grande prématurité expose l'enfant à des problèmes de santé et à des troubles du développement nécessitant un suivi pédiatrique spécifique et prolongé. Elle est également susceptible d'accentuer une vulnérabilité parentale pouvant entraver les interactions parents-enfant et donc la santé et le développement de l'enfant. Le suivi doit donc être organisé de manière précise par des professionnels avertis, en association avec un accompagnement médico-social. Cela nécessite une coopération entre les pédiatres spécialistes et les acteurs de proximité. Les réseaux ville-hôpital qui se mettent en place permettent un maillage de compétence au profit d'un développement optimal du prématuré dans son environnement familial et social.

2.1. Pourquoi un suivi ?

Un investissement particulier est porté aux soins du grand prématuré au cours de la période périnatale. En effets, ces enfants bénéficient de soins intensifs pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois pour les prématurissimes. Il est donc normal que cette attention soit poursuivie au-delà de l'hospitalisation dans la mesure où leur histoire n'est pas finie à la sortie du service de néonatalogie. Les raisons de ce suivi sont médicales mais font également suite à une demande des parents.

Les prématurés ont comme tous les nouveau-nés des besoins de soins. Cependant, ils nécessitent également des soins spécifiques liés à leur fragilité ainsi qu'une attention particulière concernant la croissance, le développement respiratoire, le développement psychomoteur...

De plus, les parents ont besoin d'un relais après l'hospitalisation, voire d'un véritable accompagnement, car cette naissance prématurée représente une épreuve pour la famille. Les demandes et attentes des familles à la sortie du service de néonatalogie sont ambivalentes :

- Reprendre une vie « normale » et pouvoir vivre avec leur enfant comme tous les autres parents.
- Bénéficier de conseils. Pour tous les parents, même s'ils ont déjà eu des enfants, le retour à domicile de l'enfant peut être source d'angoisses, et ceci, d'autant plus s'ils rencontrent des professionnels qui se disent incompetents au vu des antécédents de leur enfant.
- Continuer à bénéficier de soins optimaux pour protéger l'avenir de leur enfant et être orienter rapidement vers un spécialiste en cas de besoins.

Certains parents préfèrent garder le contact avec l'équipe qui a soignée leur enfant, alors que d'autres vont vouloir « tourner la page » et ainsi s'affranchir de tous contact avec le milieu hospitalier. Toutefois, pour le suivi de l'enfant, il est important d'établir un contact entre le service hospitalier qui s'est occupé de l'enfant, et les équipes externes qui vont prendre le relais.

Des carences de suivi peuvent avoir un impact sur la santé globale de l'enfant (croissance, risque infectieux), peuvent entraîner une méconnaissance des troubles du développement avec une prise en charge tardive, voire inadaptée. Il peut également y avoir un retard de diagnostic d'un handicap entraînant une information et une annonce aux parents parfois violente et douloureuse. (190)

2.2. Préparation de la sortie et du suivi

Le retour au domicile du prématuré doit être bien préparé. Il ne doit pas être décidé dans la précipitation, aussi bien pour l'enfant que pour ses parents. Chaque enfant a une histoire propre et la liste des éléments à ne pas oublier présentée ci-dessous (Tableau XVII) doit être adapté à chaque cas.

Examens à programmer	Les parents	Contacts à prendre
• Évaluation clinique en particulier : - courbes de croissance - hernie - angiome • Vaccinations à débiter • Examens complémentaires - radiographie du thorax - échographie cardiaque (HTAP) - gaz du sang, réserve alcaline - enregistrement de saturation nocturne - test au synacthène +/- (corticothérapie prolongée) - NFS-plaquettes - bilan martial - sérologies post-transfusionnelles - échographie transfontanellaire, électro-encéphalogramme à terme - IRM cérébrale +/- - fond d'oeil à terme - otoémissions acoustiques	• Conseils de puériculture - prise des biberons - prise du traitement - conseil de couchage (sur le dos) - jeu (sur le ventre) - prévention de la bronchiolite - conduite à tenir en cas d'hyperthermie • Régime et ordonnance de sortie - lait pour prématuré (ou lait 2e âge) - relais directement au lait 2e âge à 3-4 mois d'âge réel - diversification lente à partir de 4 mois d'âge corrigé - supplémentation : vitamines, fer - radiographie de hanche - échographie de hanches +/- • Organisation du suivi - consultations avec le néonatalogiste (jusqu'à la fin du cours préparatoire +++) - consultation ophtalmologique et neuro-orthoptique (9-18 mois, 3 ans, 5 ans)	• Synthèse avec les infirmières et auxiliaires de puériculture • Consultation avec la diététicienne • Consultation avec la psychomotricienne - comment mobiliser l'enfant - jeu sur tapis • Assistante sociale - demande de prise en charge à 100 % - allocation de présence parentale • Médecin traitant • Spécialistes - chirurgien si hernie, hypospadias - cardiologue si cardiopathie - dermatologue pour certains angiomes • PMI (protection médicale et infantile) • CAMSP (centre d'action médico-sociale précoce)

Tableau XVII : La sortie du service de néonatalogie : pour ne rien oublier (189)

La liste présentée ci-dessus n'est qu'informatrice. Chaque service de néonatalogie a ses propres modalités de sortie.

2.2.1. D'un point de vue médical

Sur le plan respiratoire, certains examens sont proposés chez les enfants dysplasiques. La radiographie du thorax permet de vérifier l'absence de troubles de la ventilation et sert de cliché de référence pour le suivi ultérieur. La surveillance respiratoire passe également par l'analyse des gaz du sang et de la réserve alcaline, ainsi que la mesure de la saturation nocturne.

Sur le plan digestif et nutritionnel, un contrôle des courbes de croissance est systématique. Pour les enfants plus à risque (dysplasiques, hypotrophes) ou lorsque les parents paraissent particulièrement inquiets au sujet de l'alimentation, une consultation avec une diététicienne est organisée. Il est important de ne pas négliger les difficultés d'alimentation (reflux gastro-

œsophagien, malaise au biberon...) souvent banalisés par l'équipe médicale mais source d'angoisses pour les parents.

La surveillance hématologique permet de ne pas passer à côté d'une anémie trop profonde, ou d'une carence martiale. Etant donné la fréquence des transfusions au cours de l'hospitalisation du prématuré, les sérologies post-transfusionnelles doivent être contrôlées trois mois après la dernière transfusion.

Sur le plan neurologique, outre un examen psychomoteur fin, de nombreux examens sont à prévoir. L'échographie transfontannellaire et l'électroencéphalogramme aux alentours du terme permettent de rechercher la présence éventuelle de lésions de leucomalacies d'apparition tardive. Un examen du fond d'œil doit également être effectué à la recherche d'une rétinopathie qui peut apparaître jusqu'à 45 SA. Un examen auditif doit également être effectué à la recherche d'otoémissions acoustiques (sons de faible intensité engendré par l'oreille interne, puis transmis par la chaîne des osselets et émis dans le conduit auditif externe). (189)

2.2.2. Préparations du retour auprès des parents

Il est également important d'effectuer une synthèse avec les infirmières et les auxiliaires de puériculture qui se sont occupées de l'enfant afin de vérifier que les parents savent donner le bain, faire un biberon, donner un éventuel traitement médicamenteux...

Ce n'est pas au moment de la sortie que doit être débutée la prise en charge psychosociale. Cependant une synthèse en fin d'hospitalisation permet de s'assurer des conditions d'accueil à la maison, de l'aide que les parents peuvent attendre de leur entourage proche. Dans certains cas, la présence d'une travailleuse familiale peut être prévue. Par ailleurs, une aide financière sous la forme d'une allocation parentale de présence, peut également être proposée pour que l'un des parents puisse se dégager de ses obligations. La demande de prise en charge à 100% par la sécurité sociale est également possible dans le cadre d'une affection hors-liste. (189)

Une dernière mise à jour avec les parents quelques jours avant la sortie, au cours d'un entretien, permet d'insister sur l'importance d'un suivi à long terme et ce jusqu'à la fin du cours préparatoire. Au cours de cet entretien, les conseils importants à donner aux parents sont les suivants (190) :

- Les conseils habituels de sécurité : position de couchage, qualité de la literie, température de la chambre, habillage en fonction de la température, installation dans l'automobile.
- Les conseils d'hygiène, les mesures de prévention de la bronchiolite.
- L'absence de tabac.
- Le choix du mode d'accueil : l'accueil en crèche collective est à éviter le premier hiver.
- Les symptômes devant amener à consulter, la conduite à tenir devant la survenue d'une hyperthermie.
- Des recommandations d'installations et de jeux moteurs pour éviter les malpositions et encourager le bébé dans sa motricité.

Un examen clinique en présence des parents permet de leur expliquer les signes anormaux devant amener à consulter. Au cours de ce dernier entretien, l'équipe s'assurera également que tous est prêt à domicile pour le retour de l'enfant. Un lien entre l'équipe du service et le médecin traitant est souhaitable pour permettre d'expliquer le suivi attendu. Les dates des prochains rendez-vous avec le néonatalogiste, mais aussi avec le ou les spécialistes (cardiologue, dermatologue, chirurgien, ophtalmologue...) doivent être prévues avant la sortie. (189)

Certains enfants ont une évolution simple. Dans ce cas, un seul interlocuteur peut suffire. Cependant, dans de nombreux cas, les familles cumulent plusieurs difficultés nécessitant alors une coordination du suivi et des soins.

Le calendrier de suivi est spécifique à chaque équipe. On peut toutefois proposer quelques règles communes (190) :

- Suivi standard et accompagnement assuré par le médecin traitant : consultation mensuelle jusqu'à l'âge de 6 mois puis à 9, 12 et 24 mois, voire une consultation intermédiaire à 18 mois. Le suivi sera annuel ensuite.
- Suivi spécifique de dépistage avec au minimum 5 consultations avant l'âge de 2 ans puis une consultation annuelle avant 7 ans.
- Consultations de dépistage sensoriel avec des consultations ophtalmologiques et un bilan de l'audition.

2.3. Les réseaux ville-hôpital

2.3.1. Intérêts des réseaux ville-hôpital

L'objectif de la mise en place de réseaux ville-hôpital est d'améliorer la qualité du suivi de populations à risque. Les moyens mis en œuvre sont multiples : élaboration et utilisation d'un dossier patient commun, élaboration et mise en place d'un calendrier et d'un protocole commun de suivi... (190)

Les progrès des soins périnataux permettent de sauver, au prix d'un investissement considérable, un grand nombre d'enfants autrefois condamnés. Mais certains de ces enfants risquent d'avoir des séquelles à types d'incapacités motrices, sensorielles ou cognitives. En l'absence d'un suivi adapté, ces incapacités non dépistées ou dépistées tardivement ne pourront pas bénéficier d'une prise en charge précoce adaptée. Ceci conduit à aggraver le handicap secondaire à ces incapacités, alors qu'un dépistage précoce aurait permis une prise en charge rapide dont l'efficacité est admise par l'ensemble des professionnels. L'enquête EPIPAGE a montré qu'à l'âge de 5 ans, 40% des prématurés d'âge gestationnel compris entre 24 et 32

semaines présentent des difficultés scolaires alors qu'ils n'ont pas bénéficié d'une prise en charge adaptée. Depuis, et grâce à la publication d'un décret sur la périnatalogie en 1998 (mise en place de réseaux régionaux de soins périnataux), des efforts considérables d'organisation des soins périnataux ont été réalisés. C'est ainsi qu'ont vu le jour des réseaux de suivi. (191)

Plusieurs réseaux pour le suivi des prématurés se sont mis progressivement en place en France, et notamment en Pays de la Loire avec le réseau « Grandir ensemble en Pays de la Loire » déjà présent depuis quelques années.

2.3.2. Exemple du réseau « Grandir ensemble en Pays de la Loire »

Le réseau « Grandir ensemble », réseau d'aval du réseau périnatal régional « Naître Ensemble » a été constitué dans la région des Pays de la Loire en Janvier 2003. Les premières inclusions ont eu lieu dès le 1^{er} Mars 2003. Le réseau d'aval a deux principaux objectifs (192) :

- L'objectif principal consiste à organiser un suivi cohérent des soins postnatals dans un double but. D'une part, ce suivi a pour but d'améliorer l'accès à une prise en charge précoce pour en diminuer les conséquences et éviter ainsi, ou limiter le handicap secondaire. D'autre part, ce suivi permet d'éviter un sentiment d'abandon et une errance médicale des parents d'enfants développant des incapacités par un accompagnement et une aide efficace et pertinente. (Figure 8)

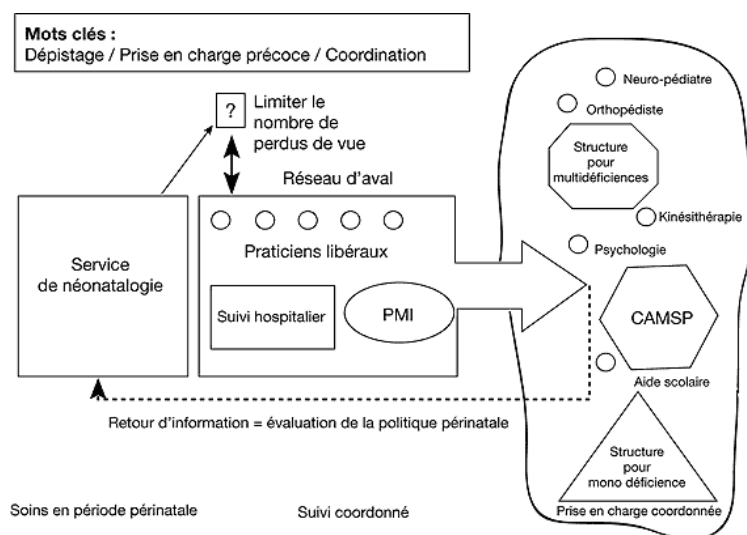


Figure 8 : Situation proposée par le réseau d'aval : elle propose pour tous les enfants à haut risque une orientation précoce vers les structures adaptées à la prise en charge. (192)

- L'objectif secondaire est de permettre une évaluation à long terme de la politique périnatale de la région et donc du réseau de soins périnataux.

La population cible est la population à risque de la région. Cette population est constituée des prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 34 semaines, des enfants de poids de naissance inférieur à 2000g et des enfants d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines mais présentant une pathologie néonatale.

Les enfants sont inclus dans ce réseau à la sortie du service de maternité ou de néonatalogie. Les parents sont informés du réseau, signent une charte du réseau (Annexe 8) et choisissent le praticien qui assurera le suivi parmi une liste de professionnels adhérents au réseau. Les enfants sont suivis à l'âge corrigé de 3 mois, 9 mois, 18 mois et 2 ans. Les enfants les plus à risque sont vus également à 6 et 12 mois. A deux ans, les enfants sont vus par une des deux psychologues du réseau. Une évaluation du quotient de développement est réalisée.

Ce réseau suit actuellement 2,2% de la population d'enfants nés vivants, avec un pourcentage de suivi à 5 ans de 86,2%. L'adhésion des parents à ce réseau est importante. Le taux de satisfaction ou de très grande satisfaction des parents en termes d'accompagnement et de soins est de 75%. (191)

3. La consultation de suivi

Les points de santé à suivre sont nombreux. On retrouve notamment la croissance, l'alimentation et les vaccinations qui seront développés par la suite. Mais ce suivi concerne également (190) :

- les problèmes respiratoires,
- les problèmes de santé plus fréquents chez le prématuré ou à risques de répercussions psychologiques (reflux, colite hémorragique, constipation, otites, hernies),
- les séquelles inesthétiques : cicatrices cutanées, dilatations veineuses superficielles, lésions nasales, plagiocéphalies (aplatissement unilatéral de la voûte crânienne), angiomes (malformations bénigne des vaisseaux sanguins ou lymphatiques anormalement dilatés). La prématurité augmente le risque d'angiomes, surtout chez les filles.
- la vue et l'oculomotricité,
- l'audition,
- le développement neurologique,
- le développement affectif et relationnel, les capacités de socialisation,
- la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

3.1. La croissance et l'alimentation

En raison de leur prématurité d'une part et de l'incidence élevée des pathologies néonatales, les prématurés sont à risque de présenter un retard de croissance à la sortie du service de néonatalogie. Leurs besoins nutritionnels restent importants pour favoriser une croissance de rattrapage et améliorer ainsi leur devenir jusqu'à l'âge adulte. (178)

3.1.1. Croissance

La surveillance de la croissance à la sortie de l'hôpital et par la suite, est fondée sur les mesures régulières du poids, de la taille et du périmètre crânien. Ces mesures régulières permettent de distinguer les prématurés dont la croissance est favorable des prématurés chez qui on retrouve un retard et qui nécessitent alors un soutien nutritionnel supplémentaire. Un nombre très important de prématurés ont un poids, une taille et un périmètre crânien en-dessous du 10^{ème} percentile à la sortie du service de néonatalogie. De nombreuses données suggèrent que ce retard perdure pendant l'enfance. Mais il n'y a aucune preuve démontrant que l'alimentation au cours de la période d'hospitalisation a un effet à long terme sur la croissance. De même, savoir si la nutrition à partir du retour à domicile, influence la croissance à long terme, ou si, en terme plus biologique, la nutrition après la sortie constitue un point critique sur la croissance et la santé à long terme est une question bien distincte. (193, 194)

3.1.2. Recommandations concernant l'alimentation après la sortie

L'alimentation du prématuré après la sortie du service de néonatalogie requiert une grande vigilance et a fait l'objet en 2006 d'une mise au point du Comité de Nutrition de l'ESPGHAN. La stratégie nutritionnelle est avant tout individuelle, basée sur l'état nutritionnel, la croissance et l'état clinique du prématuré à la sortie du service de néonatalogie.

En l'absence de retard de croissance et de problèmes cliniques particuliers, les besoins nutritionnels des prématurés sont analogues à ceux des nouveau-nés de même âge gestationnel. Le lait maternel qui protège les nourrissons contre les infections, les épisodes de diarrhée et qui favorise le développement psychomoteur doit être favorisé. (178)

Les recommandations de l'ESPGHAN sont les suivantes (193) :

- ✓ Pour les prématurés dont le poids à la sortie est approprié par rapport à leur âge postconceptionnel :
 - et qui sont nourris au sein : l'allaitement doit être poursuivi.
 - et qui reçoivent une formule : l'alimentation doit être poursuivie à l'aide d'une formule standard enrichie en AGPI.

- ✓ Pour les prématurés dont le poids à la sortie est inférieur à la normal par rapport l'âge postconceptionnel et donc avec un risque accru de retard de croissance à long terme :
 - et qui sont nourris au sein : le lait maternel doit être supplémenté pour fournir un apport nutritionnel adéquat.
 - et qui reçoivent une formule : la formule doit être adaptée avec un enrichissement en protéines, minéraux, oligo-éléments et en AGPI jusqu'à un âge postconceptionnel de 40 semaines voire 52 semaines.

3.1.3. Alimentation en pratique

- ✓ Si l'enfant est nourri au lait de sa mère : il faut encourager à poursuivre l'allaitement maternel surtout si l'enfant tète parfaitement. L'allaitement se fera à la demande sans dépasser quatre heures entre deux tétées. Il paraît difficile de conseiller à la mère de tirer son lait afin de l'enrichir avec des suppléments prêts à l'emploi. En effet, d'une part cela suggérerait que son lait n'est pas assez nourrissant et d'autre part, le fait de récolter le lait dans des récipients en verre supprimerait l'apport de cellules immunologiques et de macrophages nécessaires à la protection intestinale et bactérienne de l'enfant. Aussi, pour éviter toute carence protéique et énergétique, il est conseillé de donner des apports plus importants en volume ou de compléter l'alimentation par un biberon de lait pour prématurés. (49, 190)

Une supplémentation en vitamines liposolubles et en vitamine C ainsi qu'en fer reste nécessaire chez l'enfant allaité.

- ✓ Si l'enfant reçoit une formule pour prématuré au cours de son hospitalisation : Il existe 3 possibilités (49) :
 - Une formule pour nourrisson 1^{er} âge : cela ne permet pas un apport suffisant en protéines et minéraux. De plus, la plupart de ceux-ci ne sont pas supplémentés en acides gras polyinsaturés tels que le DHA.
 - Une formule pour prématuré.
 - Une formule relais : ces formules se développent actuellement aux Etats-Unis et ressemblent dans leur composition à une formule pour prématurés avec une concentration moindre en protéines et une concentration équivalente en minéraux mais avec un apport énergie/protéines plus approprié pour la croissance de l'enfant. Recommandées par de nombreux nutritionnistes ces formules permettent de couvrir les besoins nutritionnels durant cette période transitoire entre la sortie du service et l'âge de 3 mois c'est-à-dire à un poids de 5-6kg.

Quelque soit la formule choisie, il est nécessaire de supplémenter l'alimentation en vitamines liposolubles et en fer.

Cooke et *al.* (195) ont montré dans une étude prospective que les enfants prématurés nourris, après leur sortie avec une formule standard pour nouveau-né à terme pendant 6 mois, ont un poids et un périmètre crânien inférieur aux prématurés nourris avec une formule spécifique pour prématuré. Cette étude suggère donc que l'influence de l'alimentation sur la croissance se prolonge bien au-delà de la période initiale d'hospitalisation.

3.2. Les vaccinations

3.2.1. Généralités

Le prématuré est un enfant à haut risque de contracter des infections. Certaines peuvent être prévenues par la vaccination. Parmi elles, la coqueluche, du fait de sa gravité potentielle doit être prévenue le plus tôt possible. Il en est de même pour *Haemophilus influenzae b*. En effet, la prévention de ces 2 maladies est d'autant plus importante du fait de l'insuffisance de transfert placentaire des anticorps maternel qui se fait essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse, ainsi que du risque de développement de formes graves. Ainsi, à 3 mois de vie, les concentrations d'immunoglobulines plasmatiques des prématurés de 25 à 28 semaines d'âge gestationnel atteignent une valeur moyenne de 600mg/L contre 4g/L chez les enfants nés à terme. (196) Pour les prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique (dysplasie bronchopulmonaire), le risque infectieux vis-à-vis de la grippe ou du pneumocoque est augmenté. (197)

Dès le plus jeune âge, l'enfant est susceptible de répondre à une stimulation antigénique. La maturation du système immunitaire débute dès l'exposition aux antigènes environnementaux à la même vitesse chez l'enfant à terme et chez le prématuré. Elle dépend donc d'avantage de l'âge chronologique que de l'âge gestationnel ou du poids de naissance. L'établissement du calendrier vaccinal chez le prématuré suppose d'évaluer la réponse aux stimulations par les antigènes vaccinaux et d'évaluer également leur tolérance. (198)

3.2.2. Calendrier vaccinal du prématuré

Le calendrier vaccinal proposé chez le prématuré est exposé ci-dessous. (Tableau XVIII).

Pentavalents (P) : DTP, coqueluche à germe entier : 2, 3, 4 mois

Si Hexavalent (H) : H – P – H - H
2 3 4 15-18 mois

Hépatite B

- Nouveau-né mère HBS -
 - 2 mois, 3 mois, 5 à 12 mois après dose 2
 - ou dès que $P \geq 2$ kg s avec le même espacement entre les doses.
- Nouveau-né mère HBS +
 - 0, 1, 6-12 mois
 - si < 2 kg : 0, 1, 2, 6- 12 mois

Vaccin antipneumococcique conjugué : 2, 3, 4, 12 - 15 mois

Grippe : à partir de 6 mois

BCG : différer si le risque n'est pas majeur

Rougeole-Oreillons-Rubéole : dose n° 1 à 12 mois (sauf si collectivité : 9 mois)
Rappel au cours de la deuxième année de vie

Tableau XVIII : Calendrier vaccinal du prématuré (d'après 198)

- ✓ BCG : la vaccination de routine dès la naissance chez le prématuré de moins de 33 semaines n'est pas conseillée. Cette vaccination est réservée aux milieux à risque. La possibilité d'une réaction tuberculinique post-BCG n'est pas majorée chez les prématurés.
- ✓ Diphtérie (D), tétanos (T), poliomyélite (P), coqueluche (C) : Les prématurés de 32 à 36 semaines d'âge gestationnel développent des anticorps spécifiques comparables à ceux mesurés chez les enfants nés à terme après 3 injections successives de vaccins contre diphtérie, tétanos, coqueluche (vaccin à germe entier) et poliomyélite. Pour les prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel, les taux d'anticorps sont moindres après ces 3 injections mais restent suffisant pour assurer une protection.
- ✓ *Haemophilus influenzae* b (Hib) : l'utilisation d'un vaccin antihaemophilus b conjugué à l'anatoxine protéique conduit à une meilleure réponse chez le prématuré que la vaccination par le vaccin antihaemophilus b conjugué à la protéine de membrane externe du méningocoque.
- ✓ Hépatite B : De nombreuses études ont pu mettre en évidence que la prématurité en soi est plus prédictive de la plus ou moins bonne réponse au vaccin antihépatite B dès la naissance qu'un âge gestationnel spécifique ou un poids de naissance. La vaccination à partir de 30 jours d'âge chronologique quel que soit l'âge gestationnel ou le poids de naissance est garante d'une bonne protection. Cependant, chez les mères Ag-HBs positive, la vaccination dès les premières heures de vie est indispensable.
- ✓ Pneumocoque : L'administration des 3 doses de vaccin antipneumococcique chez le prématuré conduit à une réponse comparable à celle retrouvée chez le nouveau-né à terme. (198)

3.2.3. Tolérance

Par comparaison avec les vaccinations effectuées chez les nouveau-nés à terme, les prématurés ont un risque moindre de réactions locales et systémiques. Cependant, il a été rapporté des effets secondaires à type d'apnée, de bradycardie ou d'épisodes de désaturation suite à l'administration d'un vaccin pentavalent contenant un vaccin coquelucheux acellulaires. Ces manifestations cardiovasculaires ont été retrouvées chez près de la moitié des prématurés dont l'âge gestationnel moyen était de 28 semaines. C'est pourquoi, il est justifié de mettre en place un suivi cardio-respiratoire au cours des 48h suivant la primovaccination des prématurés de moins de 32 semaines d'AG. Cette primovaccination doit être faite autant que possible dans le service de néonatalogie avant la sortie. (198)

3.2.4. Recommandations

Malgré les recommandations françaises et nord-américaines de nombreux prématurés ont un retard dans leur vaccination. En effet de nombreux médecins décalent la première injection jusqu'à ce que les enfants atteignent un certains poids ou se basent sur l'âge « corrigé ». (197) Hors il est important de rappeler que le calendrier vaccinal des prématurés se base sur l'âge

chronologique. La vaccination des prématurés est donc à commencer dès l'âge de 2 mois suivant le calendrier vaccinal habituel. (198) A ce calendrier, est ajoutée chez les prématurés présentant une maladie pulmonaire chronique la vaccination par le vaccin antigrippal à partir de l'âge de 6 mois. L'utilisation de vaccins combinés est recommandée chez le prématuré, sauf pour les vaccins contenant le vaccin antihépatique B. En effet pour ce dernier, il est recommandé d'attendre un âge minimum de 6 semaines et un poids supérieur à 2 kg. (199)

III. Conclusion

Pour tous les parents, la naissance prématurée de leur enfant est vécue comme une expérience intense, ébranlant leur économie psychique. La naissance est toujours imprévue, même pour les mères qui ont été hospitalisées pour une menace d'accouchement prématuré. L'impact traumatique de cette naissance est considérable, d'autant plus lorsque le premier contact physique avec l'enfant est retardé. En effet, beaucoup de parents ont le sentiment de reconnaître leur bébé et d'être le parent de celui-ci après le premier contact physique.

La sortie du service de néonatalogie est une période charnière pendant laquelle la capacité d'adaptation des parents est mise à rude épreuve. Tant que l'enfant est hospitalisé, les parents bénéficient de la présence et du soutien de l'ensemble des équipes soignantes. Au cours de l'hospitalisation, les parents effectuent un clivage entre le milieu hospitalier et la vie à l'extérieur. Quand l'enfant quitte l'hôpital, cet aménagement défensif disparaît ; les parents sont au mieux surpris par cette sortie, au pire totalement paniqués. Il faut de nouveau s'adapter à d'autres tâches, d'autres responsabilités, et un autre rythme de vie. La fin de l'hospitalisation est parfois aussi déstabilisante que la naissance elle-même. Pour tous les parents, les premiers mois de vie de l'enfant au domicile familial sont teintés d'appréhension et d'anxiété. Deux mois après le retour à domicile, 80% des mères se disent anxieuses contre 61% des pères. Le syndrome dépressif est présent chez 30% des mères et 8% des pères. Un délai de 6 mois est très souvent nécessaire avant que la famille se réorganise et retrouve une stabilité.

La prématurité apparaît comme un événement qui révèle les capacités psychiques de chacun des parents ; le devenir de ces familles et de l'enfant ne dépend pas uniquement de son état de santé, de l'urgence de la naissance... mais prend en compte également les ressources des parents qui leur permettent de faire face à cet événement traumatique. (200)

La naissance prématurée est bien souvent vécue comme une épreuve, et divers événements survenant avant et après maintiennent l'angoisse des parents. Dans ce contexte, la sortie de réanimation, les changements de service et la sortie au domicile sont vécus comme des ruptures et il est important de veiller à ce qu'il y ait des relais pour éviter un désarroi important. L'unité de soins qui a en charge l'enfant avant son retour à domicile joue un rôle particulièrement important dans la préparation de la sortie et la mise en place de relais. (190)

Conclusion

La prématurité est aujourd'hui une question de santé publique. L'augmentation constante de la prématurité et notamment de la grande prématurité est en partie due à l'augmentation des naissances multiples et à l'augmentation de la prématurité dans ce groupe. La prise en charge de toute menace d'accouchement prématuré s'est considérablement améliorée au cours de ces dernières décennies et a permis de diminuer le taux de mortalité néonatal mais également d'améliorer le pronostic à court et moyen terme des enfants nés prématurément.

Cependant, l'immaturité de nombreuses fonctions de ces enfants et notamment l'immaturité digestive implique une prise en charge nutritionnelle adaptée à cette immaturité et permettant une croissance optimale. Cette prise en charge doit donc tenir compte des besoins en nutriments et des apports pour éviter toute carence ou excès notamment protéique et calorique. Elle doit également tenir compte de l'immaturité de la coordination succion-déglutition chez les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 SA. Ainsi, chez une grande majorité de prématuré, la voie entérale est nécessaire au cours des premières semaines de vie. Mais cet apport entéral peut se révéler insuffisant au cours des premiers jours de vie. Une supplémentation par voie parentérale est donc souvent nécessaire. Cette supplémentation est souvent parallèle à l'apport entéral dans le but d'obtenir une nutrition trophique.

Le lait maternel est le lait de référence pour l'alimentation du prématuré en raison de ses bénéfices pour la santé sur le plan nutritionnel et infectieux mais également de ses bénéfices sur la croissance et le développement cognitif et visuel de l'enfant. La mise au sein des prématurés doit être envisagée dès que possible afin de favoriser l'allaitement direct au sein au plus tôt. Lorsque la quantité de lait est insuffisante ou que l'allaitement au sein n'est pas possible, le choix se porte sur les laits infantiles spécialement adaptés pour les prématurés. La composition de ces laits infantiles utilisés chez les prématurés s'est considérablement améliorée au cours de ces dernières années. C'est ainsi que sont apparus les AGPI-LC désormais présents dans tous les laits industriels pour prématurés. Les recherches actuelles portent sur l'utilisation de probiotique et prébiotique dans ces laits.

Une alimentation optimale doit permettre de réduire l'incidence du retard de croissance postnatal mais également la morbidité néonatale tout en favorisant le développement psychomoteur de ces enfants. Bien que le pronostic de ces enfants se soit considérablement amélioré, les bénéfices à long terme de cette prise en charge nutritionnelle restent toutefois à démontrer.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Diagnostic de maturation morphologique ou score de Farr

Annexe 2 : Normes percentiles du poids, de la taille, du périmètre crânien, du diamètre bipariétal

Annexe 3 : Protocole de prise en charge des menaces d'accouchement prématuré et des transferts intra-utérins dans le Réseau Sécurité Naissance - Pays de Loire

Annexe 4 : Composition moyenne du lait de femme utilisé dans l'alimentation des prématures

Annexe 5 : Exemple de schéma de progression de l'alimentation entérale selon le poids de naissance

Annexe 6 : Exemple de protocole d'utilisation des techniques d'alimentation entérale

Annexe 7 : PIBBS (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale)

Annexe 8 : Charte Patient

Diagnostic de maturation morphologique ou score de Farr (7)

		0	1	2	3	4
P e a u	Couleur (en dehors du cri)	Rouge sombre	Rose	Rose pâle, irrégulier	Pâle	
	Transparence	Nombreuses veinules collatérales très visibles sur l'abdomen	Veines et collatérales visibles	1 ou 2 gros vaisseaux nettement visibles	1 ou 2 vaisseaux peu nets	Absence de vaisseaux visibles
	Texture	Très fine, « gélatineuse » à la palpation	Fine et lisse	Lisse et un peu épaisse Desquamation superficielle ou éruption fugace	Épaisse, rigide Craquelures des mains et des pieds	Parcheminée Craquelures profondes Desquamation abondante
Œdème (des extrémités)		Evident, pieds et mains	Non évident Petit godet tibial	Absent		
Lanugo (enfant soutenu en position ventrale vers la lumière)		Absent	Abondant, long et épais sur tout le dos	Clairsemé dans le bas du dos	Présence de surfaces glabres	Absent sur au moins la moitié du dos
O r e i l l e s	Forme	Pavillon plat Rebord de l'hélix à peine ébauché	Début d'enroulement sur une partie de l'hélix	Enroulement complet de l'hélix Début de saillie de l'anthélix	Reliefs nets bien individualisés	
	Fermeté	Pavillon pliable ne revenant pas à sa forme initiale	Pavillon pliable revenant lentement à sa forme initiale	Cartilage mince L'oreille revient rapidement en place	Cartilage sur tout le bord L'oreille revient immédiateme nt en place	
O G E	Masculins (testicules)	Aucun testicule intrascrotal	Au moins un testicule abaissable	Au moins un testicule descen du		
	Féminins (grandes lèvres)	Grandes lèvres ouvertes Petites lèvres saillantes	Grandes lèvres incomplètement recouvrantes	Grandes lèvres bord à bord		

Tissu mammaire (diamètre mesuré entre le pouce et l'index)	Non palpable	Inférieur à 0,5 cm	Entre 0,5 et 1 cm	Supérieur à 1 cm	
Nodule mamelonnaire	Mamelon à peine visible Aréole = 0	Mamelon net Aréole plane	Mamelon net Aréole surélevée	Mamelon net Aréole de diamètre supérieur à 0,7 cm	
Plis plantaires	Absents	Minces traits rouges sur la moitié antérieure de la plante	Plis plus marqués sur le tiers antérieur	Indentations sur les deux tiers antérieurs	Indentations profondes sur toute la plante

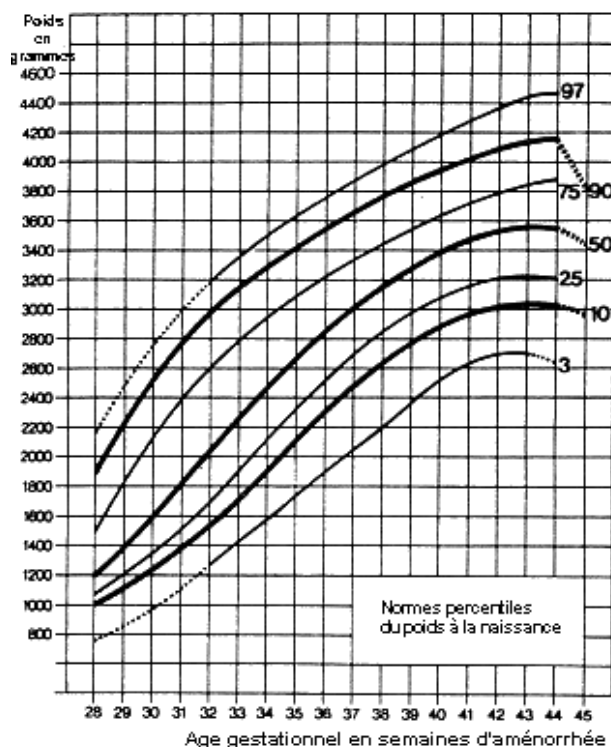
Diagnostic de maturation morphologique ou score de Farr (suite)

Score	Age gestationnel	Score	Age gestationnel	Score	Age gestationnel
5	28,1	15	35,9	25	40,3
6	29,0	16	36,5	26	40,6
7	29,9	17	37,1	27	40,8
8	30,8	18	37,6	28	41,0
9	31,6	19	38,1	29	41,1
10	32,4	20	38,5	30	41,2
11	33,2	21	39,0	31	41,3
12	33,9	22	39,4	32	41,4
13	34,6	23	39,7	33	41,4
14	35,3	24	40,0	34	41,4

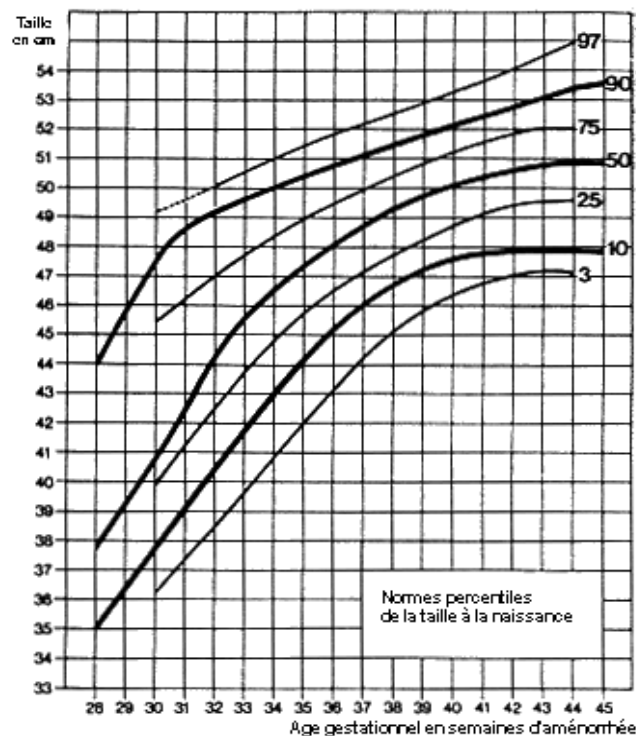
Annexe 2

Normes percentiles du poids, de la taille, du périmètre crânien, du diamètre bipariétal (disponible sur www.med.univ-rennes1.fr/resped/nvne)

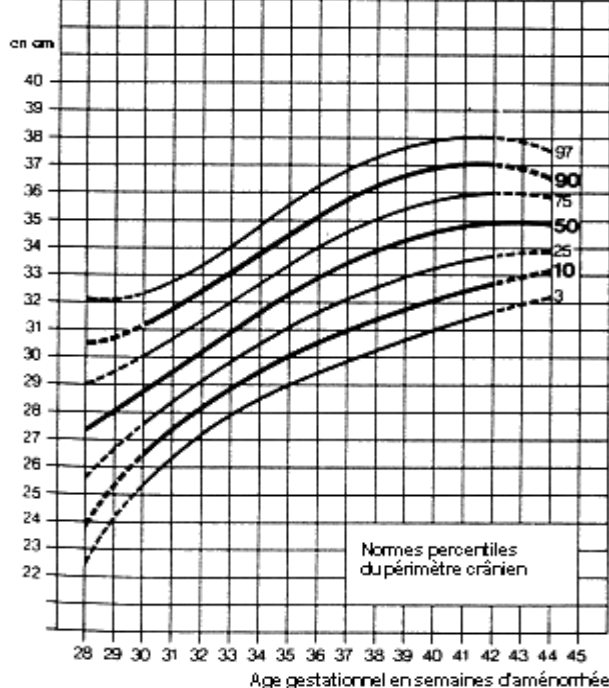
Poids de naissance



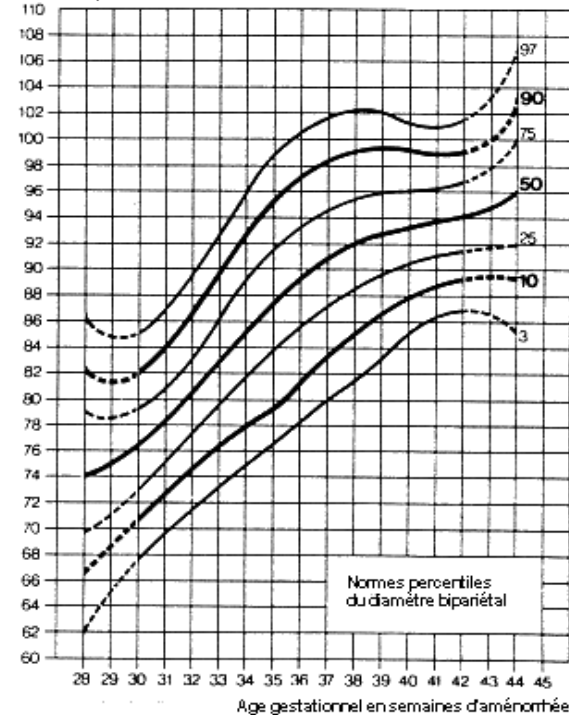
Taille à la naissance



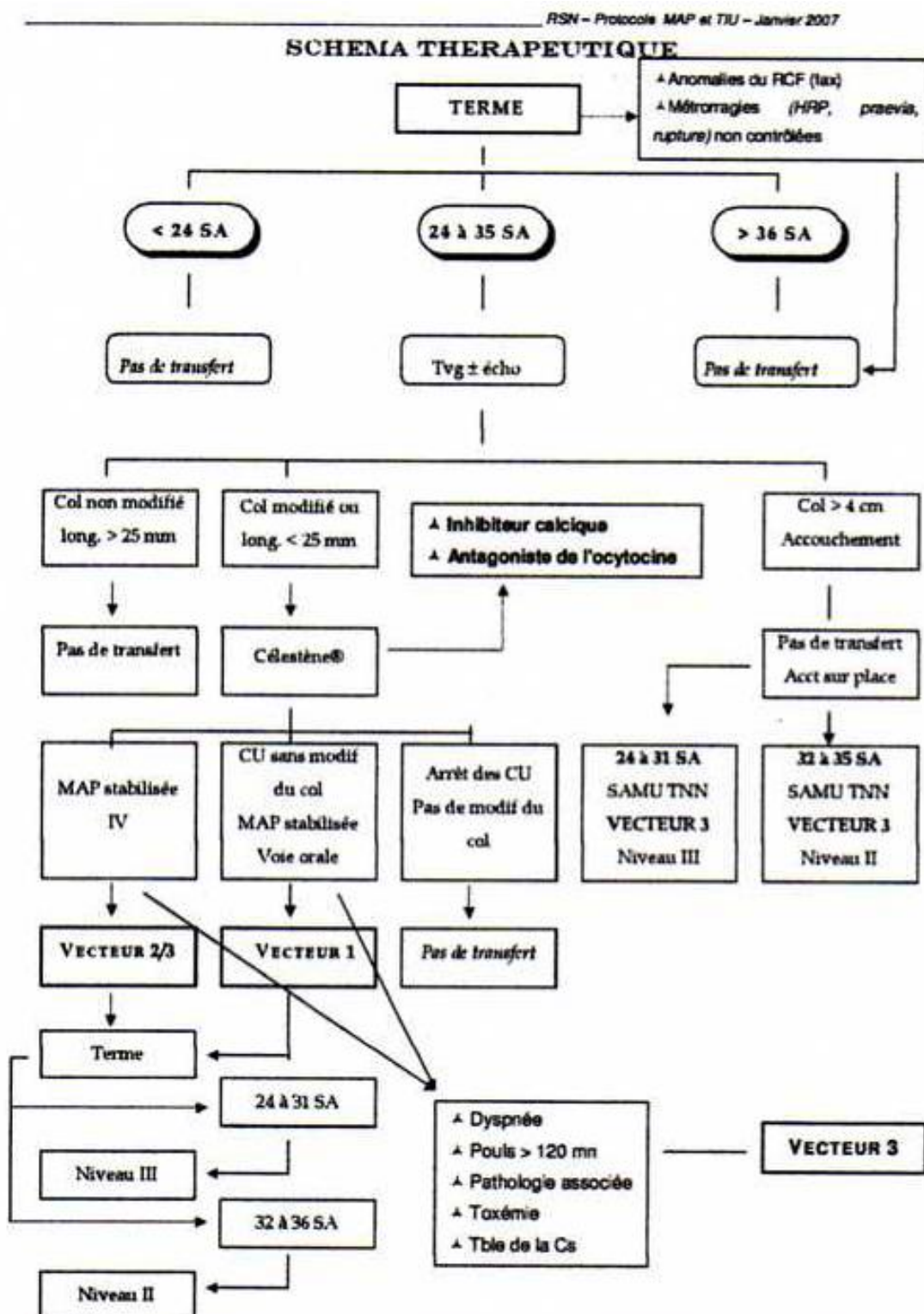
Périmètre crânien



Diamètre bipariétal en mm



Protocole de prise en charge des menaces d'accouchement prématuré et des transferts intra-utérin dans le Réseau Sécurité Naissance – Pays de Loire (20)



Vecteur 1 : Transfert sanitaire ambulancier - Vecteur 2 : Transfert infirmier inter-hospitalier - Vecteur 3 : SAMU

Annexe 4

Composition moyenne/100mL de différents types de laits de femme utilisés dans l'alimentation des prématures (129)

		^(a) LAIT DE MÈRE AYANT ACCOUCHÉ AVANT 33 sem.			^(b) LAIT DE LACTARIUM recueilli par expression manuelle ou au tire-lait (= lait mélangé de donneuses ayant accouché à terme)
		laits post-partum :			
		J2-J14	J15-J29	J30-J68	
N x 6,25	g	1,84	1,53	1,29	1,31
(lactalbumine/caséine)		60/40	60/40	(60/40)	(60/40)
SUCRES	g	6,44	6,77	6,91	6,98
ÉNERGIE	kcal	62	63	60	69
	kJ	260	264	251	289
Na*	mmol	1,6	0,9	0,72	1,1
K	mmol	1,72	1,55	1,46	1,5
Ca	mg	31	26	28	31
P	mg	14	14	13	16
Mg	mg	3,82	3,18	3,04	4,25
Fe	µg	68	58	49	80
Cu	µg	54	46	45	46
Zn	µg	380	270	160	380
Mn	µg	4,5	4,3	3,5	16
B1	µg		15		thermolabile
B2	µg		40		30
B3	µg		230		230
B5	µg		250		250
B6	µg		20		6
B8	µg		0,80		0,80
Ac Folique	µg		0,50		0,50
B12	µg		0,10		0,01
C*	mg		4		thermolabile
A*	UI		200		200
E*	mg		0,35		0,35
K	µg		1,5		1,5
D*	UI		6		6

^(a) Le lait de la propre mère ne peut être administré à l'enfant que si la négativité des sérologies maternelles suivantes a été vérifiée en pré ou post partum : Ag-HBs, VHC, VIH-1 et 2 et, chez les seules mères à risque, HTLV-1 et 2. Si le lait a été recueilli plus de 12 h avant l'administration à l'enfant, ce lait doit, légalement, être préalablement, contrôlé bactériologiquement et pasteurisé, comme le lait de lactarium. Si la mère est sérologiquement positive à CMV, même si elle n'est pas virémique, ce lait, dans tous les cas, doit être aussi pasteurisé, en raison de la fréquence des réactivations de l'excrétion virale au cours de l'allaitement, et des infections sévères à CMV chez les prématures contaminés par cette voie [33].

^(b) Le lait de lactarium, obtenu par tire lait ou expression manuelle, a une composition proche de celle du lait de mère ayant accouché prématurément et de plus de 30 jours postpartum. Ce lait de donneuses séronégatives pour l'Ag HBs, l'AcHBc, le VIH 1 et 2, le VHC et l'HTLV 1 et 2 est obligatoirement contrôlé bactériologiquement et pasteurisé à 58 °C/1 h ou à 63 °C/30' suivant la pollution bactériologique initiale.

Exemple de schéma de progression de l'alimentation entérale selon le poids de naissance (106)

L'alimentation entérale se fait volontiers d'abord en continu (par exemple 4 apports continus sur 5 heures avec une heure d'arrêt après chaque passage) lorsque le poids de naissance est inférieur à 1 500 g. Certaines équipes préféreront un apport discontinu toute les 2 ou 3 heures (*voir Annexe III*).

1 000 g	Débuter par 10 ml (ou 0,5 ml/h) puis augmentation chaque jour de 10 en 10 ml pour atteindre une ration globale de 150 à 160 ml/kg/j (à partir de 120 ml/kg, l'augmentation peut se faire par palier un jour sur deux par exemple).
1 001-1 250 g	Débuter par 20 ml/24 h puis augmentation de 20 en 20 ml pour atteindre une ration globale de 150 à 160 ml/kg/j (à partir de 120 ml/kg, l'augmentation peut se faire par palier un jour sur deux par exemple).
1 251-1 500 g	Débuter par 30 ml puis augmentation de 30 en 30 ml (ration globale de 150 à 160 ml/kg/j).
1 501-1 750 g	Débuter par 40 ml (ou 8 x 5 ml) puis augmentation de 40 en 40 ml. Ration globale de 150 à 160 ml/kg/j.
1 751-2 000 g	Débuter par 60 ml (ou 8 x 7 ml ou 8 x 8 ml), puis augmentation de 40 en 40 ml ou augmenter en discontinu de 5 en 5, ex : 8 x 12 puis 8x17, 8 x 21 ; ration globale de 150 à 160 ml/kg/j.
2 001-2 250 g	Débuter par 70 (ou 7 x 10) puis augmentation des rations de 5 ml chaque jour (7 x 15, 7 x 20, ...).
2 251-2 500 g	7 x 10 puis 7 x 20, et augmentation de 10 en 10 ml.
> 2 501 g	6 à 7 x 10 puis 6 à 7 x 20, puis QI, si bonne tolérance.

Les volumes indiqués, ci-dessus, sont des points de repères dans la progression. En effet, la tolérance de l'alimentation est le facteur le plus important à considérer. Donc, tenir compte :

- des résidus :
 - si isolés et < 10 p. 100 de la ration (seringue ou gavage) et propres : continuer la progression si l'examen abdominal est normal ;
 - si isolés et < 10 p. 100 et sales : ne pas augmenter ou même diminuer ;
 - si > 10 p. 100 ou sales, ou ballonnement, ou anscs intestinales palpables : arrêt quelques heures et recommencer en diminuant la ration de moitié lors de la reprise ;
- de l'état abdominal, de l'existence ou non de régurgitations, de l'état des selles ;
- de l'avis des infirmières ou auxiliaires de puériculture.

Si photothérapie : augmenter de 15-20 ml/kg/j l'apport hydrique (soit SG 5 p. 100 per os, soit augmenter l'apport IV, sans trop augmenter l'apport en glucose).

P.S. : La ration liquidienne totale à assurer pendant les premiers jours de vie est complétée par la supplémentation intraveineuse qui fournit également l'énergie et l'apport azoté complémentaire nécessaire.

Exemple de protocole d'utilisation des techniques d'alimentation entérale (106)

Techniques d'alimentation entérale

• **PN ≤ 1 500 g**

- gavage gastrique continu (soit 4 passages de 5 h suivis d'un arrêt d'une heure) ;
- sonde nasogastrique n° 4 (orogastrique si problème respiratoire).

• **PN > 1 500 g**

- Gavage discontinu en principe :

PN : 1 500-1 800 g	8 gavages/24 h
PN > 1 800 g	7 gavages/24 h
PN > 2 500 g	6 gavages/24 h

- Mais chez les PN > 1 500 g, mettre en gavage continu :

- si problème de ballonnement ou de mauvaise tolérance gastrique (voir résidus) ;
- si problème d'hypoglycémie : RCIU ou NNÉ de mère diabétique.

En pratique : être « large » dans l'indication de gavage continu jusqu'à 1 800 g pendant les 4-5 premiers jours, en fonction de l'Age Gestationnel (AG) et de la tolérance gastrique.

- Début des tétées :

- commencer à faire téter vers 33-34 SR ;
- à nuancer selon l'âge postnatal et l'état clinique.

PIBBS : Preterm infant oral feeding readiness assesment scale
(disponible sur www.scielo.br/scielo.php)

Date: __/__/__

Identification:

Name: _____ Patient File No: _____

Birth Date: __/__/__ Time: _____ Gestational age: _____

Postnatal age: _____ Corrected gestational age: _____

Tube feeding: () Yes () No () Nasogastric () Orogastric Volume: ____ml

Corrected Gestacional Age (2) 34 weeks or more (1) between 32 and 34 weeks (0) 32 weeks or less

Behavioral Organization

Behavioral state	(2) alert	(1) drowsy	(0) sleep
Global posture	(2) flexed	(1) partly flexed	(0) extended
Global tonus	(2) normotonia	(0) hypertonia	(0) hypotonia

Oral Posture

Lips posture	(2) closed	(1) half-open	(0) open
Tongue posture	(2) flat	(0) elevated	(0) retracted (0) protruded

Oral Reflexes

Rooting reflex	(2) present	(1) weak	(0) absent
Sucking reflex	(2) present	(1) weak	(0) absent
Biting reflex	(2) present	(1) exacerbated presence	(0) absent
Gag reflex	(2) present	(1) present in anterior region	(0) absent

Nonnutritive Sucking (The test should take 1 minute)

Tongue movement	(2) adequate	(1) altered	(0) absent
Tongue cupping	(2) present		(0) absent
Jaw movement	(2) adequate	(1) altered	(0) absent
Sucking strain	(2) strain	(1) weak	(0) absent
Sucking and pause	(2) 5 to 8	(1) >8	(0) <5
Maintenance of rhythm	(2) rhythmic	(1) arrhythmic	(0) absent
Maintenance of alert state	(2) yes	(1) partial	(0) no
Stress signs	(2) absent	(1) up to 3	(0) more than 3
Saliva accumulation		() absent	() present
Nose wings trembling		() absent	() present
Skin color changes		() absent	() present
Apnea		() absent	() present
Tonus variation		() absent	() present
Posture variation		() absent	() present
Tongue or jaw tremors		() absent	() present
Hiccupping		() absent	() present
Crying		() absent	() present

Score: _____

Maximum score: 36

Charte patient (192)

Madame, Monsieur,

Votre enfant a été hospitalisé dans le service (de Maternité, de Néonatalogie) et va bientôt sortir. Nous vous souhaitons un bon retour à domicile.

Votre enfant était petit et les médecins vous ont expliqué que pour l'aider à se développer, il serait souhaitable d'assurer des consultations de suivi. Les professionnels de la région qui s'occupent des nouveau-nés ont constitué une association de médecins pour mieux organiser ce suivi et le formulaire qui vous est remis ce jour a été réalisé dans le but de vous informer de la possibilité de ce suivi, obtenir votre accord et votre engagement en cas d'accord à suivre le protocole de suivi.

Le suivi qui vous est proposé est le suivant :
trois consultations durant la première année,
deux consultations durant la deuxième année et un test psychomoteur,
une consultation la troisième année,
une consultation la quatrième année,
une consultation et un test psychomoteur la cinquième année.

Les tests psychomoteurs seront effectués par des psychologues formés à ce test et les consultations seront effectuées par le médecin de votre choix, parmi les médecins qui ont adhéré au réseau d'aval du réseau sécurité naissance des Pays de la Loire, et dont la liste vous est jointe.

Les informations recueillies au cours de ces consultations et ces tests, aideront ce médecin à vous proposer la prise en charge la plus adéquate possible aux problèmes que pourrait rencontrer votre enfant.

Pour assurer la bonne marche de ce suivi, le recours à l'outil informatique est indispensable et donc les données concernant votre enfant seront enregistrées dans un fichier déclaré à la CNIL. Les données concernant votre enfant ne seront utilisées que pour son bien et pour coordonner son suivi. Après anonymisation, ces données seront utilisées dans le cadre de l'évaluation de la politique de santé périnatale de notre région.

Par la présente, nous souhaitons recueillir votre avis, soit refuser ce suivi, soit accepter ce suivi et vous engager à en suivre le protocole.

À tout moment, sur simple déclaration, vous pouvez vous retirer de ce suivi.

Le A

BIBLIOGRAPHIE

- 1 La prématurité. Référence pour ARC 2003 P. PLADYS
- 2 LAPEYRE D., KLOSOWSKI S., LISKA A. *et al.* Grands prématurés (<32 SA) vs nouveau-né de très faible poids de naissance (<1500g) : comparaison de deux cohortes. Archives de Pédiatrie, 2004, vol. 11, p.412-416
- 3 Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la terre. (2000, Paris) Ethique et recherche biomédicale : rapport 2000. Paris, 2003, 293p. Disponible sur www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000150/ (dernière consultation Janvier 2009)
- 4 BLONDEL B., MATET N., HATTON F. *et al.* Le certificat médical de décès néonatal. Archives de Pédiatrie, 1997, vol. 4, p.1012-1015
- 5 Journal officiel du 22 Aout 2008, Décret 2008-800 disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation en Janvier 2009)
- 6 GOLD F., CARBONNE B. Accouchement avant terme, nouveau-né prématuré. In : *Fœtus et nouveau-né de faible poids*. Paris, Ed. Masson, 2000, p.17-34
- 7 LA ROCCA M.-C., SCHWARTZ I. Le prématuré. Disponible sur www.med.univ-rennes1.fr/resped/nvne (dernière consultation en Juin 2009)
- 8 Naissance et fécondité en 2008. Disponible sur www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=2 (dernière consultation en Juin 2009)
- 9 ROZE J.-C., MULLER J.-B., BARATON L. *et al.* Point sur la grande prématurité en 2007. Réanimation, 2007, vol 16, p.408-412
- 10 BLONDEL B., SUPERNANT K., BREART G. *et al.* La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003. Résultats des enquêtes nationales périnatales. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction, 2006, vol. 35, p.373-387
- 11 Présentation d'audipog. Disponible sur www.audipog.net/accueil.php (dernière consultation: Janvier 2009)
- 12 VENDITELLI F., RIVIERE O., CRENN-HEBERT C. *et al.* Réseau sentinelle audipog 2004-2005 Partie 1 : résultats des principaux indicateurs périnataux. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2008, vol.36, p.1091-1100
- 13 BLONDEL B., SUPERNANT K., DU MAZAUBRUN C. *et al.* Enquête nationale périnatale 2003 : situation en 2003 et évolution depuis 1998. Février 2005 Disponible sur www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire (dernière consultation Février 2009)
- 14 RAMBAUD P. Prématurité et hypotrophie néonatale. 2003 Disponible sur www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/ (dernière consultation Juin 2009)

- 15 France infant mortality rate. www.indexmundi.com/france/infant_mortality_rate (dernière consultation Juin 2009)
- 16 ANCEL P.-Y. La grande prématurité en 2008 : questions et perspectives de recherches. Archives de Pédiatrie, 2008, vol 15, p.598-601
- 17 BLONDEL B., EB N., MATET N., *et al.* La mortalité néonatale en France : bilan et apport du certificat de décès néonatale. Archives de Pédiatrie, 2005, vol 12. p.1448-1455
- 18 La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes. Recommandations pour la Pratique Clinique-CNGOF, 2002, Disponible sur www.cngof.asso.fr (dernière consultation Février 2009)
- 19 CASTAIGNE V., PICONE O., FRYDMAN R. *et al.* Accouchement du prématuré. EMC Gynécologie Obstétrique, 2005, vol.2, p. 354-363
- 20 Référentiels. Transfert maternel et MAP. Réseau Sécurité Naissance-Naitre Ensemble Pays de Loire. Janvier 2007, Disponible sur www.reseau-naissance.com (dernière consultation Juin 2009)
- 21 Le réseau des maternités entre 1996 et 2000. Un mouvement de réorientation des grossesses à risques, avec de fortes disparités régionales. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques, Mars 2003, N°225 Disponible sur www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat (dernière consultation Juin 2009)
- 22 CARBONNE B., TSATSARIS V. Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utilisés ? Recommandations pour la pratique clinique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2002, vol.31, p. 5S96-5S104
- 23 VENDITELLI F., RIVIERE O., CRENN-HEBERT C. *et al.* Réseau sentinelle audipog 2004-2005 Partie 2 : évaluation des pratiques professionnelles. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2008, vol.36, p.1202-1210
- 24 FAYON M., JOUVENCEL P., LAMIREAU D. *et al.* La corticothérapie dans la vie du nouveau-né prématuré. Revue d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2005, vol.45 p. 515-520
- 25 BAUD O. Effets indésirables neurologiques de la corticothérapie postnatale chez le prématuré. Archives de Pédiatrie, 2007, vol.14, p. 596-598
- 26 YEH T.F., LIN Y.H., HUANG C.C., *et al.* Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. The New England Journal of Medicine, 2004, vol.350 p. 1304-1313
- 27 NEU J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding ». Early Human Development, 2007, vol.83, p.767-775
- 28 GOLD F., BAUDON J.-J. Physiologie et pathologies digestives, nutrition *In : Foetus et nouveau-né de faible poids*. Paris, Ed Masson, 2000, p. 133-150
- 29 NEU J. Gastrointestinal maturation and feeding. Seminars in Perinatology, 2006, p.77-80

- 30 BONNET F., GUATTERIE M. De la succion-déglutition du nourrisson à la mastication déglutition de l'adulte. disponible sur www.akpmip.org (dernière consultation Février 2009)
- 31 SALIBA E. Développement du système digestif. In : SALIBA E., HAMAMAH S. GOLD F. *Médecine et biologie du développement : du gène au nouveau-né*. Paris: Ed Masson, 2001, p. 295-297
- 32 LAU C., SMITH EO., SCHANLER RJ. Coordination of suck-swallow and swallow respiration in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 2003, vol.92, p.721-727
- 33 VICE F.L., GEWOLB I.H. Respiratory patterns and strategies during feeding in preterm infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2008, vol.50? p. 467-472
- 34 NIXON G.M., CHARBONNEAU I., KERMACK A.S. *et al.* Respiratory-swallowing interactions during sleep in premature infants at term. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2008, vol.160, p. 76-82
- 35 SECKER D. *et al.* Reflux gastro-œsophagien pathologique. Institut de nutrition pour bébés Heinz, 2001, vol.18, numéro 2 Documentation disponible sur www.hini.org/INBH/index (dernière consultation Juin 2009)
- 36 CORVAGLIA L., ZAMA D., GUALDI S. *et al.* Gastroesophageal reflux increases the number of apneas in very preterm infants. *Digestive and Liver Disease*, 2008, vol.40, page A84
- 37 VA WIJK M.P., BENNINGA M.A., DENT J. *et al.* Effect of Body changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *The Journal of Pediatrics*, 2007, vol.151, p.585-590
- 38 BAUDON J.-J., BIRAN-MUCIGNAT V., LE BARS M.-A. *et al.* Alimentation et troubles digestifs du grand prématuré après la sortie du service de néonatalogie. *Médecine Thérapeutique et Pédiatrie*. 2004, vol.7, numéro 4, p.266-273
- 39 CORVAGLIA L., ACETI A., MARIANI E. *et al.* Effect of sodium alginate (Gaviscon®) on gastroesophageal reflux (GER) in preterm newborn. *Early Human Development*. 2008, vol.84., page S111
- 40 NEVIERE R. Physiologie digestive disponible sur <http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/discipl/physiologie/physio-digestive> (dernière consultation Juin 2009)
- 41 FAURE C., NAVARRO J. Maturation de la motricité digestive. In : NAVARRO J. SCHMITZ J. *Gastro-entérologie pédiatrique*. Paris: Flammarion médecine-sciences, 2000, 2^{ème} édition, p.
- 42 GREGORY K. Updates on nutrition for preterm and full-term infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 2005, vol.34, p.98-108
- 43 STAELENS S., VAN DEN DRIESSCHE M., BARCLAY D. *et al.* Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula. *Clinical Nutrition*, 2008, vol.27, p.264-268

- 44 PIELTAIN C., HABIBI F., RIGO J. Apports nutritionnels précoces, hypotrophie acquise et devenir du prématuré. *Archives de Pédiatrie*, 2007, vol.14, p.S12-S15
- 45 TSANG R.C., LUCAS A., UAUY R. *et al.* Nutrition needs of the preterm infant. Scientific Basis and Practical Guideliness Pauwling. Cadeus Medical Publisher inc, 1993
- 46 PUTET G., PICAUD J.C. Nutrition°: Données de base ou pré-requis pour une nutrition adaptée. *In* : LAUGIER J., ROZE J.C., SIMEONI U. *et al.* *Soins aux nouveau-nés : avant, pendant, après la naissance*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2006 p.629-664
- 47 EMBLETON N.D. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Human Development*, 2007, vol.83, p.831-837
- 48 EL HARIM-EL MDOUAR L., LAMDOUAR-BOUAZZAOUI N. Alimentation du prématuré de 32 à 36 semaines. *Espérance Médicale*, 2001, Tome 8, N° 75, p.395-402
- 49 SALLE B., LAPILLONNE A. AGUILA S., Alimentation du prématuré à la sortie du service de néonatalogie. Disponible sur www.lesjta.com (Dernière consultation Mars 2009)
- 50 HULZEBOS C.V., SAUER P.J.J. Energy requirements. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2007, vol.12, p.2-10
- 51 CHEVALLIER B. Nutrition de l'enfant de faible poids de naissance. *In*°: *Diététique infantile*, Paris : Masson, 1996, p. 61-71
- 52 GREGORY K. Updates on nutrition for preterm and full-term infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 2005, vol.34, p.98-108
- 53 MITANCHEZ D. Métabolisme glucidique du nouveau-né, hypoglycémie et hyperglycémie. *In* : AGRAIN Y., LIMAL J.M., ASSATHIANY R. *et al.* *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison°: Doin, 2005, p.277-286
- 54 MITANCHEZ D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Hormone Research*, 2007, vol.68, p.265-271
- 55 SHULMAN R.J., FESTE A., OU C. Absorption of lactose, glucose polymers, or combination in premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 1995, vol.127, p.626-631
- 56 SHULMAN R.J., SCHANLER R.J., LAU C. *et al.* Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 1998, vol.133, p.645-649
- 57 SCHMITZ J. Hydrates de carbone. *In* : RICOUR C., GHISOLFI J., PUTET G. *et al.* *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris : Maloine, 1993, p.3-32
- 58 PUTET G. Besoins nutritionnels du prématuré. *In* : RICOUR C., GHISOLFI J., PUTET G. *et al.* *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris : Maloine, 1993, p.337-342
- 59 SCHMITZ J. Digestion et absorption des graisses. *In* : RICOUR C., GHISOLFI J., PUTET G. *et al.* *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris : Maloine, 1993, p.33-76
- 60 LAPILLONNE A., SALLE B.-L. Graisses et alimentation du prématuré. *In*°: SALLE B.-L., PUTET G. *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie*. Paris : Doin, 1996

- 61 GHISOLI J. Acides gras, croissance fœtale et grossesse. Archives de Pédiatrie, 1997, vol.4, p. 135s-137s
- 62 JARREAU P. Apports hydriques et adaptation cardio-respiratoire. 2002. Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Mars 2009)
- 63 SALLE B.-L., LAPILLONNE A., DELVIN E. *et al.* Métabolisme périnatal du calcium, du phosphore et de la vitamine D. In : SALIBA E., HAMAMAH S., GOLD F. *Médecine et biologie du développement : du gène au nouveau-né*. Paris : Masson, 2001, p. 379-397
- 64 RIGOURD V., KIEFFER F., GONZALEZ P. *et al.* Prévention de l'anémie du prématuré : dernières données. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2004, vol.17, p. 204-212
- 65 SALLE B.-L., DELVIN E., CLARIS O. Vitamines liposolubles chez le nourrisson.. Archives de Pédiatrie, 2005, vol.12, p. 1174-1179
- 66 CLARKE P., MITCHELL S.J., WYNN R. *et al.* Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trials of 3 regimens. Pediatrics, 2006, vol.118, p.e1657-1666
- 67 PICAUD J.-C. Les apports en vitamines chez le nouveau-né et le prématuré In°: SALLE B.-L., PUTET G. *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie*. Paris : Doin, 1996, p.181-196
- 68 MACTIER H., WEAVER L.T. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 2005, vol.90, p.F103-F108
- 69 LEAF A., SUBRAMANIAN S., CHERIAN S. Vitamins for preterm infants. Current Paediatrics, 2004, vol.14, p.298-305
- 70 GOULET O., La flore intestinale : un monde vivant à préserver. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2009, vol.22, p.102-106
- 71 CIBIK R., MARCILLE F., CORTHIER G. *et al.* La flore intestinale : mise en place, description et influence de l'alimentation. Archives de Pédiatrie, 2004, vol.11, p.573-575
- 72 WESTERBEEK E.A.M., VAN DEN BERG A., LAFEVER H.N. *et al.* The intestinal bacterial colonisation in preterm infants : a review of the literature. Clinical Nutrition, 2006, vol.25, p.361-368
- 73 LANGHENDRIES J.-P., Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance : pourquoi y accorder autant d'importance ? Archives de Pédiatrie, 2006, vol. 13, p. 1526-1534
- 74 POCHART P. Ecologie microbienne intestinale. Page La recherche à l'EA 3199 Disponible sur <http://recherche.cnam.fr/biologie/recherche> (dernière consultation juin 2009)
- 75 GEWOLB I.H., SCHWALBE R.S., TACIAK V.L. *et al.* Stool microflora in extremely low birth-weight infants. Arch of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 1999, vol.80, p.F167-173
- 76 ROTIMI V.O., OLOWE S.A., AHMED I. The development of bacterial flora or premature neonates. Journal of Hygiene, 1985, vol.94, p.309-318

- 77 SAKATA H., YOSIOKA H., FUJITA K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborn. *European Journal of Pediatrics*, 1985, vol.144, p.186-190
- 78 MSHVILDADZE M., NEU J., SHUSTER J. *et al.* Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *The Journal of Pediatrics*, 2009
- 79 MUCIGNAT V., DUCROCQ S., LEBAS F. *et al.* Prise en charge en ambulatoire secondaire de l'entérococolite ulcéro-nécrosante. Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Juin 2009)
- 80 SALIBA E. Placenta et liquide amniotique. In : SALIBA E. *et al. Médecine et biologie du développement, du gène au nouveau-né.* Paris : Masson, 2001, p. 84-107.
- 81 SHI H.N., WALKER A. Bacterial Colonization and the development of intestinal defences. *The Canadian Journal of Gastroenterology*, 2004, vol.18, p.493-500
- 82 CHAPEL E., HAENEY M., MISBAH S., *et al.* Maladies gastro-intestinales et hépatiques. In: MASSON P. *Immunologie clinique : de la théorie à la pratique, avec cas cliniques.* Bruxelles : De Boeck, 2004, p.252-274
- 83 KELLY D., COUTTS A.G.P. Early nutrition and development of immune function in the neonate. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2000, vol.59, p.177-185
- 84 RUEMMELE F. Flore intestinal et immunité. *Archives de Pédiatrie*, 2007, vol.14, p.2-4
- 85 MALE D., FONTENEAU P. Le système immunitaire In°: *Immunologie: aide mémoire illustré.* 2004 De Boeck ? p.2-25
- 86 Immunologie : immunité associé à la muqueuse intestinale. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/immun/immumuqintesti> (dernière consultation Octobre 2009)
- 87 LAPILLONNE A., CAMPEOTTO F., DUPONT C. Nutrition trophique et maturation du tube digestif de l'enfant prématuré. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2004, vol 33, p.1S127-1S128
- 88 LAPILLONNE A., PICAUD JC., PUTET G. *et al.* Acquis et futur dans l'alimentation du prématuré. Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation juillet 2009)
- 89 ANDERSON D.M. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clinic in Perinatology*, 2002, vol. 29 p.313-326
- 90 SCHANLER R.J. The low-birth-weight infant. In: WALKER W.A., WATKINS J.B. *Nutrition in pediatrics: basic science and clinical applications*, 3ème édition. Hamilton, Ontario: Decker, 2003, p 491-514
- 91 LENCLEN R., MARIAN J., MILCENT K. *et al.* Modes de gavage, gavage à la mode. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2003, vol.33, p. 1S123-1S126.
- 92 PUTET G. Alimentation parentérale en néonatalogie, indications, techniques, complications. Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation aout 2009)

- 93** CHAWLA D., THUKRAL A., AGARWAL R. *et al.* Parenteral nutrition. Indian Journal of Pediatrics, 2008, vol.75, p.377-383
- 94** LAPILLONNE A., FELLOUS L., KERMORVANT-DUCHEMIN E. Utilisations des solutés standard pour l'alimentation parentérale du nouveau-né en France – Résultats d'une enquête nationale. Archives de Pédiatrie, 2009, p. 1-8
- 95** RIGO J. Nutrition parentérale du nouveau-né et du prématuré. In : SALLE B.-L., PUTET G. *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie.* Paris : Doin, 1996, p.197-207
- 96** CAUSSE A., JALABERT A., HANSEL-ESTELLER S. *et al.* P032 : Comment apporter des solutés standardisés de nutrition parentérale au nouveau-né hospitalisé en réanimation et aux soins intensifs ? Nutrition Clinique et Métabolisme, 2007, vol.21, p.S61-S62
- 97** RCP Pediaven 1 disponible sur <http://www.afssaps.fr> (dernière consultation Septembre 2009)
- 98** RCP Pediaven 2 disponible sur <http://www.afssaps.fr> (dernière consultation Septembre 2009)
- 99** RCP NP100 disponible sur <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0102509.htm> (dernière consultation Septembre 2009)
- 100** DAVEY A.M., WAGNER C.L., COX C. *et al.* Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. The Journal of Pediatric, 1994, vol.124, p.795-799
- 101** KHAYATA S., GUTCHER G., BAMBERGER T. *et al.* Early versus late feeding of low birth weight infants^o: effect on growth and hyperbilirubinemia. Pediatric Research, 1987, vol.21, 431A
- 102** KENNEDY KA., TYSON JE. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Base de Données des Analyses Documentaires Systématiques Cochrane* 2007, 4ème édition. Art No : CD001970. DOI : 10.1002/14651858.CD001970
- 103** SAPIN E. Perforations iatrogènes œsophagiennes chez le prématuré. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2003, vol.16, p.256-261
- 104** Mc GUIRE W., McEWAN P. Alimentation par sonde transpylorique ou par sonde gastrique chez le nouveau-né prématuré. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No. :CD003487. DOI.10.1002/14651858.CD003487.pub2.
- 105** HEIMAN H., SCHANLER R.J. Enteral nutrition for premature infants: the role of human milk. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2007, vol.12, p.26-34
- 106** PUTET G. L'alimentation du prématuré. In : SALLE B.-L., PUTET G. *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie.* Paris : Doin, 1996, p.209-221

- 107** GREMMO-FEGER G. Allaitement maternel. In : FRANCOUAL C., BOUILLIE J., PARAT-LESBROS S. *Pédiatrie en maternité*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008 p.485-500
- 108** NOBRE R., AUBRY S., REMBES S. *et al.* Le lactarium. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1999, vol.12, p.159-163
- 109** SCHANLER R.J., LAU C., HURST N.M. *et al.* Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. Pediatrics, 2005, vol.116, p.400-406
- 110** HENDERSON G, ANTHONY MY, McGUIRE W. Lait maternisé ou lait maternel dans l'alimentation du nouveau-né prématuré ou de faible poids de naissance. Base de Données des Analyses Documentaires Systématiques Cochrane 2007, 4ème Édition. Art. No.: CD002972. DOI: 10.1002/14651858.CD002972.pub2.
- 111** PREMJI S.S., CHESSEL L., PAES B. *et al.* A matched cohort study of feeding practice guidelines for infants weighing less than 1500g. Advances in Neonatal Care, 2002, vol.2, p.27-36
- 112** Allaitement maternel. Mise en œuvre et poursuite allaitement au cours des 6 premiers mois de vie. Recommandation. Mai 2002. Disponible sur www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Allaitement_recos.pdf (dernière consultation Octobre 2009)
- 113** L'allaitement maternel. Disponible sur : www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/nutrition/breastfeeding/fr/ (dernière consultation Octobre 2009)
- 114** BONET M., FOIX L'HELIAS L., BLONDEL B. Allaitement maternel exclusif et allaitement partiel en maternité : la situation en France en 2003. Archives de Pédiatrie, 2008, vol. 15, p.1407-1415
- 115** Ministère de l'emploi et de la solidarité. Programme national nutrition santé PNNS 2001-2005 Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/1n1.pdf> (dernière consultation Juillet 2009)
- 116** Ministère de la santé et des solidarités Deuxième programme national nutrition santé 2006-2010 –Actions et mesures. Disponible sur www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/ (dernière consultation Juillet 2009)
- 117** MONTJAUX-REGIS N., GAZEAU M., RAYNAL F. *et al.* Allaitement maternel du prématuré. Archives de Pédiatrie, 2009, vol.16, p.833-834
- 118** GREMMO-FEGER Allaitement des prématurés. Publié dans Allaiter Aujourd'hui, LLL France, 2002 (révisé en janvier 2003), numéro 52 disponible sur www.lllfrance.org/Allaiter-Aujourd-hui/AA-52-Allaitement-des-prematures (dernière consultation Aout 2009)
- 119** TOURAINE P., GOFFIN V. Physiologie de la prolactine. EMC-Endocrinologie, 2005, vol.2, p.50-76

- 120** DA 62 : Le point sur la prolactine. Les dossiers de l'allaitement, 2005, numéro 62, disponible sur www.lllfrance.org/Dossiers-de-l-allaitement (dernière consultation Aout 2009)
- 121** PICAUD J.-C. Allaitement maternel et lait maternel : quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2008, vol.22, p.71-74
- 122** HANKARD R. Alimentation de l'enfant. Document pédagogique, 2002 disponible sur <http://cf.geocities.com/hannut2003> (dernière consultation septembre 2009)
- 123** RIBADEAU-DUMAS B., BRIGNON G., SALLE B.L. Composition du lait humain. In : SALLE B.L., PUTET G. *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie*. Paris : Doin, 1996, p.1-28
- 124** GASSIER J., DE SAINT SAUVEUR C. L'alimentation de l'enfant et de l'adolescent : les besoins nutritionnels. In : *Le guide de la puériculture*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007, p.429-475
- 125** SALLE B. L., LABORIE S., DELVIN E., CLARIS O. Vitamines liposolubles et allaitement. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2002, vol.8, p.454-462
- 126** DA 52 : Tour d'horizon sur le lait humain. Les dossiers de l'allaitement, 2009, numéro 52 disponible sur www.lllfrance.org/Dossiers-de-l-allaitement (dernière consultation Aout 2009)
- 127** BUTS J.P. Les facteurs trophiques du lait. *Archives de Pédiatrie*, 1998, vol.5, p.298-306
- 128** Facteurs immunologiques et nutritionnels du lait de mères de prématurés pendant les 2 premières semaines post-partum. Dossier de l'allaitement N°43. Disponible sur www.lllfrance.org/dossiers-de-l-allaitement (dernière consultation 15/06/09)
- 129** VOYER M., MITANCHEZ D., MAGNY J.-F. *et al.* Nutrition entérale du prématuré : quelle(s) supplémentation(s) pour le lait de femme ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2004, vol.33 p.1S117-1S122
- 130** ALEXANDRE C., BOMY H., BOURDON E. *et al.* Accompagnement des mères de nouveau-nés prématurés dans leur projet d'allaitement maternel. Evaluation d'un programme de formation dans une unité périnatale de niveau III. *Archives de Pédiatrie*, 2007, vol.14, p.1413-1419
- 131** DZUKOU T., DE LA PINTIERE A., BETREMIEUX P. *et al.* Les unités et soins kangourou : revue bibliographique sur les attitudes actuelles, leurs intérêts et leurs limites. *Archives de Pédiatrie*, 2004, vol.11, p.1095-1100
- 132** NIMAL-CUVILLON D., LAURANS M., BROUARD J. *et al.* Prébiotiques dans l'alimentation du nourrisson. 2007 Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Septembre 2009)
- 133** BEYLOT G. Les laits infantiles. *Actualités Pharmaceutiques*, 2009, vol.48, p.51-56
- 134** Les laits PRE, spéciaux pour prématurés et nourrissons de faible poids. 2008 <http://www.nourrir-bebe.com/Le-lait-PRE-speciaux-pour> (dernière consultation Octobre 2009)

- 135** Documentation Blédilait (2008)
- 136** Documentation Guigoz (2007)
- 137** KOLETZKO B., LIEN E., AGOSTINI C. *et al.* The role of long chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of Perinatal Medicine*, 2008, vol.36, p.5-14
- 138** HORVATH A., KOLETZKO B., SZAJEWSKA H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth : a meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Nutrition*, 2007, vol.98, p.253-259
- 139** SZAJEWSKA H., HORVATH A., KOLETZKO B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth°: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, vol.83, p.1337-1344
- 140** HIBBELN J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression°: a cross-national, ecological analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2002, vol.69, p.15-29
- 141** LAPILLONNE A. Les acides gras polyinsaturés dans la nutrition du prématuré et du nouveau-né à terme. 2005 Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Septembre 2009)
- 142** SIMMER K. SCHULZKE S., PATOLE S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2009
- 143** SMITHERS L.G., GIBSON R.A., McPHEE A. *et al.* Higher dose of docosahexanoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol.88, p.1049-1056
- 144** MARTEAU P., RAMBAUD JC. Probiotiques en gastroentérologie : bases rationnelles, effets démontrés et perspectives. *Hépatogastro* n°4, 1998, vol.5, p.267-273 Disponible sur www.nutramag.info/monographies/probio.html (dernière consultation Septembre 2009)
- 145** DUPONT C. Probiotiques et prébiotiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2001, vol.14, p.77-81
- 146** AFSSA. Rapport du groupe de travail « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale ». Juin 2003, 40p. Disponible sur www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Floreintestinale.pdf (dernière consultation Octobre 2009)
- 147** SECRETIN M.-C. Pro-, prébiotiques : développement et mise au point dans les formules infantiles. 2001 Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Septembre 2009)
- 148** ROBIN J.M., ROUCHY A. Les probiotiques. 2001 *Nutrithérapie info* Disponible sur www.synergiashop.com/annexes/PDF/TEST/Probiotique.pdf (dernière consultation Septembre 2009)

- 149** AFSAA. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Février 2005, 128p. Disponible sur www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000130 (dernière consultation Septembre 2009)
- 150** McFARLANE G.T., CUMMINGS J.H. Probiotics and prebiotics : can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health ? The Western Journal of Medicine, 1999, vol.171, p.187-191
- 151** KELLY G. Inulin-type Prebiotics : A review Part 1. Alternative Medicine Review, 2008, vol.13, p315-329
- 152** BROWN A.C., VALIERE A. Probiotics and Medical Nutrition Therapy. Nutrition in Clinical Care, 2004, vol.7, p.56-68
- 153** SCHOLZ-ARHENS K.E., ADE P., MARTEN B. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics Affect Mineral Absorption, Bone Mineral Content, and Bone Content. The Journal of Nutrition, 2007, vol.137, p.838S-846S
- 154** MOREAU M.C. Effets immunomodulateurs des bactéries intestinales : rôle des bifidobactéries. Journal de Pédiatrie et Puériculture, 2001, vol.14, p.135-139
- 155** KUKKONEN K., SAVILAHTI E., HAAHTELA T. *et al.* Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases : a randomized, double-blind, placebo controlled trial. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007, vol.119, p.192-198
- 156** VERDU E.F. Probiotics effects on gastrointestinal function : beyond the gut ? Neurogastroenterology and Motility, 2009, vol.21, p.477-480
- 157** TAHIRI M., TRESSOL J.C., ARNAUD J. *et al.* Five-week intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research[®]: the Official Journal of American Society for Bone and Mineral Research, 2001, vol.16, p.2152-2160
- 158** ABRAMS S.A., GRIFFIN I.J., HAWTHORNE K.M. A combination of prebiotic short and long chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. The American Journal of Nutrition, 2005, vol.82, p. 471-476
- 159** VAN DEN HEUVEL E.G., SCHOTERMAN M.H., MUIJS T. Transgalacto-oligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. The Journal of Nutrition, 2000, vol.130, p.2938-2942
- 160** GOLDIN B.R., GORBACH S.L. Clinical Indications for Probiotics : An Overview. Clinical Infectious Diseases, 2008, vol.48, p.S96-100
- 161** KUNZ C., RUDLOFF S. Health promoting aspects of milk oligosaccharides. International Dairy Journal, 2006, vol.16, p.1341-1346
- 162** BOEHM G., STAHL B. Oligosaccharides from Milk. The Journal of Nutrition, 2009, vol.137, p.847S-849S

- 163** BOEHM G., MORO G. Structural and Functional Aspects of Prebiotics used in Infants Nutrition. *The Journal of Nutrition*, 2008, vol.138, p.1818S-1828S
- 164** ROCHAT F. Effets biologiques des modificateurs de la flore intestinale. *Archives de Pédiatrie*, 2004, vol.11, p.576-577
- 165** RANCE F. Flore et immunité : du nouveau ? 2008 Disponible sur www.lesjta.com (dernière consultation Septembre 2009)
- 166** VEEREMAN G. Pediatric applications of inuline and oligofructose. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol.137, p.2585S-2589S
- 167** MARTEAU P. Facteurs de contrôle de la flore. Définition et mode d'action des probiotiques et prébiotiques *In* : RAMBAUD J.C., BUTS J.P., CORTIER G. et al. *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2004, p.37-131
- 168** VAN HOFFEN E., RUITER B., FEBER J. *et al.* A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*, 2009, vol.64, p.484-487
- 169** ROBERFROID M. Prebiotic : the concept revisited. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol.137, p.830S-837S
- 170** MOHAN R., KOEBNICK C., SCHILDT J. *et al.* Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, vol.44, p.4025-4031
- 171** MOHAN R., KOEBNICK C., SCHILDT J. *et al.* Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. *Pediatric Research*, 2008, vol.64, p.418-422
- 172** ALFALEH K.M., BASSLER D. Probiotics for prevention on necrotizing enterocolitis in preterm infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.
- 173** LIN H.C., HSU H.C., CHEN H.L. *et al.* Oral probiotics prevents necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infant: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2008, vol.122, p.693-700
- 174** BOEHM G., LIDESTRI M., CASETTA P. *et al.* Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Archive of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal edition*. 2002, vol.86, p.F178-181
- 175** MIHATSCH W.A., HOEGEL J., POHLANDT F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 2006, vol.95, p.843-848
- 176** KAPIKI A., COSTALOS C., OIKONOMIDOU C. *et al.* The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Human Development*, 2007, vol.83, p.335-339

- 177** SRINIVASJOIS R., RAO S., PATOLE S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 2009, vol.28, p.237-242
- 178** SENTERRE T., BEAUDUIN P., DUBRU J.M. *et al.* La prise en charge et le suivi des nouveau-nés prématurés après leur retour à domicile. *Revue Médical de Liège*, 2008, vol.63, p.199-207
- 179** ANCEL P.-Y. Conséquences de la grande prématurité. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2000, vol.3, p.92-101
- 180** RENARD M.E., TRUFFERT P. Pronostic respiratoire clinique à 5 ans du grand prématuré. Cohorte EPIPAGE. *Archives de Pédiatrie*, 2008, vol.15, p.592-594
- 181** ORIOT D. Le prématuré. Disponible sur www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/premature.htm (dernière consultation Novembre 2009)
- 182** MARRET S., ANCEL P.-Y., MARCHAND L. *et al.* Prises en charge éducatives spécifiques de l'enfant grand prématuré à 5 et 8 ans : résultats de l'étude EPIPAGE. *Archives de Pédiatrie*, 2009, vol.16, p.S17-S27
- 183** ZUPAN SIMUNEK V. Le devenir des prématurés en 2008 en France Disponible sur www.reseau-psof.fr/medias/le_devenir_des_prematurés_en_2008_en_france.pdf (dernière consultation Novembre 2009)
- 184** GRIBOMONT A.C. Le suivi ophtalmologique du prématuré ne se limite pas à la période néonatale. *Archives de Pédiatrie*, 1998, vol.5, p.687-689
- 185** BUI QUOC E., ROCHE O., HAKIKI S. *et al.* Prise en charge de la rétinopathie du prématuré en service spécialisé. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2004, vol.27, p.883-889
- 186** BIRAN V., GAUDIN A., FARNOUX C. *et al.* Réhospitalisations précoces après sortie de Néonatalogie. *Archives de Pédiatrie*, 2009, vol.16, p.711-712
- 187** American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics*, 2008, vol.122, p.1119-1126
- 188** BRISSAUD O., BABRE F., PEDESPAN L. *et al.* Ré-hospitalisation dans l'année suivant leur naissance des prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 32 semaines d'aménorrhée. Comparaison de 2 cohortes : 1997 et 2002. *Archives de Pédiatrie*, 2005, vol.12, p.1462-1470
- 189** ARNAUD F. La sortie de néonatalogie du grand prématuré : pour ne rien oublier. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2004, vol.33, p.1S108-1S110
- 190** ZUPAN SIMUNEK V. Organisation du suivi des grands prématurés : la place des réseaux ville-hôpital. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2004, vol.7, p.287-296
- 191** ROZE J.C., BUREAU-ROUGER V., BEUCHER A. *et al.* Réseau de suivi des nouveau-nés à risque de développer un handicap. L'expérience du réseau de suivi régional « Grandir ensemble en Pays de la Loire ». *Archives de Pédiatrie*, 2007, vol.14, p.S65-70

- 192** ROZE J.C., N'GUYEN S., BUREAU-ROUGER V. *et al.* Réseau de suivi des nouveau-nés à risque de développer un handicap : l'exemple du réseau « Grandir ensemble en Pays de Loire ». Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2004, vol.33, p.1S54-1S60
- 193** ESPGHAN Committee on Nutrition. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2006, vol.42, p.596-603
- 194** FEWTRELL M.S. Growth and nutrition after discharge. Seminars in Neonatology, 2003, vol.8, p.169-176
- 195** COOKE R.J., GRIFFIN I.J., McCORMICK *et al.* Feeding preterm infants after hospital discharge : effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. Pediatric Research, 1998, vol.43, p.355-360
- 196** LEVY J. L'enfant né prématurément confronté aux infections communautaires. Archives de Pédiatrie, 1998, vol.5, p.454-457
- 197** SARLANGUE J., BRISSAUD O. Synthèse : Le risque infectieux chez l'ancien « grand prématuré » et sa prévention. Archives de Pédiatrie, 2002, vol.9, p.435s-437s
- 198** GAUDELUS J., LEFEVRE-AKRICHE S., ROUMEGOUX C. *et al.* Vaccination du prématuré. Archives de Pédiatrie, 2007, vol.14, p.S24-S30
- 199** GAD A., SHAH S. Special immunization considerations of the preterm infant. Journal of Pediatric Health Care, 2007, vol.21, p.385-391
- 200** PAVOINE S., AZEMAR F., RAJON A.M. *et al.* Parents d'enfants prématurés : quel devenir sur la première année de vie ? Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, 2004, vol.52, p.398-404

Nom – Prénoms : DURAND Hélène, Pascale, Marie-Dominique

Titre de la thèse : La prise en charge nutritionnelle du prématuré

Résumé de la thèse :

La prise en charge des enfants nés prématurément s'est considérablement améliorée au cours de ses dernières années. Les progrès en néonatalogie ont permis de diminuer de manière significative la morbidité néonatale et d'améliorer le pronostic des prématurés. L'immaturation de ces enfants implique une prise en charge nutritionnelle adaptée dans le but de favoriser une croissance et un développement optimal. Cette prise en charge doit tenir compte des besoins de ces enfants et de l'immaturation des fonctions digestive (suction-déglutition, motricité intestinale, absorption et digestion des nutriments...). L'alimentation par voie entérale est donc nécessaire et doit souvent être associée à un apport parentéral. L'aliment de référence reste toutefois le lait maternel et l'allaitement au sein doit être privilégié dès que possible. De nombreux progrès ont également été faits dans le développement des laits infantiles pour prématurés. Les recherches se poursuivent dans le but d'améliorer ces laits avec l'apparition des probiotiques et des prébiotiques.

MOTS CLÉS : PREMATURE – NUTRITION – ALIMENTATION ENTERALE – ALLAITEMENT – PROBIOTIQUES – PREBIOTIQUES

JURY

**PRÉSIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en
Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme MOREAU Béatrice, Pharmacien
60, rue de la Mairie, 44119 TREILLIERES**

Adresse de l'auteur : 1, chemin du Meslier, 44119 GRANDCHAMP-DES-FONTAINES