

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b>	p 2
<b>Matériel et méthodes</b>	p 3
Conception de l'étude et population	p 3
Paramètres de nutrition et de croissance	p 3
Recueil des données	p 4
Analyse statistique	p 4
<b>Résultats</b>	p 5
Paramètres de nutrition et de croissance	p 7
Apports énergétiques précoces et RCEU	p 10
<b>Discussion</b>	p 11
<b>Conclusion</b>	p 14
<b>Références</b>	p 15
<b>Abréviation</b>	p 18
<b>Annexes</b>	p 19
Tableau 4	p 19
Article en anglais	p 20

## Introduction

La naissance prématurée, définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) complètes, reste la principale cause de décès et de morbidité pendant la période néonatale. Les nouveau-nés modérément prématurés (MP) dont l'âge gestationnel (AG) se situe entre 32 et 34 SA complètes représentent 20 à 30 % des naissances prématurées (1, 2). Bien que les complications sévères soient rares, les nouveau-nés MP ont une incidence 2 à 10 fois plus élevée de complications légères à modérées que les nouveau-nés à terme (3, 4, 5, 6, 7). Ils présentent des vulnérabilités médicales uniques et peu reconnues et sont souvent considérés à tort comme des nouveau-nés en bonne santé.

La nutrition précoce est un déterminant important de la croissance néonatale, de la morbidité/mortalité néonatale et du développement psychomoteur des nouveau-nés prématurés (8). Les déterminants de la croissance et de la nutrition ont été largement étudiés chez les nouveau-nés très prématurés (TP) et extrêmement prématurés (EP), mais les connaissances sont moindres sur leur influence sur la santé des nouveau-nés MP. Le retard de croissance postnatal est associé à un impact négatif à court et à long terme sur la santé et le développement neurologique des nouveau-nés TP et EP (9, 10, 11, 12, 13). Les apports recommandés, basés sur les besoins fœtaux, sont proportionnellement plus élevés chez les nouveau-nés immatures et devraient idéalement être atteints au cours de la première semaine de vie (14, 15). Par rapport aux nouveau-nés à terme, les nouveau-nés MP naissent à un moment de développement rapide où les besoins en nutriments sont élevés ; cependant, ils sont à tort traités sur le plan nutritionnel comme des nouveau-nés à terme (16). Contrairement aux nourrissons TP et EP, ils sont moins souvent alimentés par voie parentérale (17) et reçoivent principalement leurs apports nutritionnels par voie entérale. Il y a un manque d'information et de cohérence dans la gestion nutritionnelle de cette population vulnérable et négligée. Quelques études ont montré que les nouveau-nés MP sont à risque de retard de croissance postnatale, et ont relevé des variations significatives dans les pratiques nutritionnelles selon les unités de soins intensifs néonataux (18, 19, 20). Récemment, comme pour les nouveau-nés TP et EP, il a été constaté que l'apport moyen en protéines de la première semaine influence positivement la croissance du poids et du périmètre crânien chez les nouveau-nés MP (21). Ainsi, les données disponibles sont rares et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer le rôle des macronutriments et des apports énergétiques et protéiques sur la croissance néonatale.

L'objectif de cette étude observationnelle et multicentrique était, chez les nouveau-nés MP : 1) de décrire la croissance néonatale et les variations dans les pratiques nutritionnelles et 2) de déterminer l'influence des apports énergétiques et protéiques de la première semaine sur

la croissance néonatale.

## **Patients et méthodes**

### Conception de l'étude et population

Cette étude était une étude de cohorte observationnelle, non interventionnelle, basée sur une population. Les parents étaient informés de l'étude et pouvaient s'opposer à la collecte de données sur leur enfant. Comme il s'agissait d'une étude non interventionnelle, le consentement des parents n'était pas nécessaire. Les dossiers des nouveau-nés ont été anonymisés pour être analysés. Cette étude a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) sous le numéro 1979318 et approuvée par le comité scientifique du réseau régional de santé périnatale.

Ont été inclus tous les nouveau-nés MP nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2017 avec un AG de 32<sup>0/7</sup> à 34<sup>6/7</sup> SA, qui étaient admis dans les unités néonatales de la région PACA-Corse-Monaco dans le sud-est de la France. La région PACA-Corse-Monaco compte près de 61 000 naissances par an et comprend 3 unités de soins intensifs néonataux de niveau III et 18 unités de néonatalogie de niveau II. Les 21 centres de médecine néonatale ont tous participé à l'étude. Les nouveau-nés décédés avant leur sortie des unités de néonatalogie, présentant des anomalies congénitales ou génétiques majeures ou pour lesquels il manquait des données concernant les paramètres de croissance (à la naissance, au septième jour et à la sortie) ont été exclus.

### Paramètres de nutrition et de croissance

Les apports nutritionnels ont été recueillis et calculés au 1<sup>er</sup> jour de vie (J1), au 7<sup>ème</sup> jour de vie (J7) et à la sortie à domicile (S/D). Le volume d'alimentation et les apports en énergie, protéines, lipides et glucose ont été calculés à partir de l'alimentation entérale quotidienne (incluant le lait maternel (LM) et le lait artificiel) et de la nutrition parentérale. Les quantités d'enrichissement du LM et la date de l'initiation de cet enrichissement ont également été notées. Le LM de don, provenant de mères de nouveau-nés matures, était considéré comme contenant 1.2 g de protéines, 3.2 g de lipides et 7.8 g de glucides pour 100 ml, alors que le LM de mère de nouveau-né MP était considéré comme contenant 1.9 g de protéines, 4.8 g de lipides et 7.5 g de glucose pour 100 ml (22). La durée et le type d'alimentation parentérale, l'utilisation d'un cathéter veineux central (y compris un cathéter veineux ombilical), ont également été relevés. Nous avons recueilli le poids (P), la taille et le périmètre crânien à J1, J7 et à la S/D. Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), défini comme un poids à la naissance inférieur à -1,28

déviations standard (DS) en dessous du poids moyen pour l'AG, et les z-score pour le P, la taille et le périmètre crânien à J1, J7 et à la S/D, ainsi que leurs variations dans le temps (delta z-score) ont été calculés en utilisant les courbes de croissance de Fenton (<https://peditools.org/fenton2013>). Le retard de croissance extra utérin (RCEU) a été défini comme une diminution du delta z-score P de plus de 1 DS de la naissance (J1) à la S/D des unités de néonatalogie. Comme il s'agissait d'une étude non interventionnelle, la gestion nutritionnelle a été laissée à la discrétion du personnel médical.

### Recueil des données

Les données obstétricales et néonatales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des nouveau-nés. L'âge maternel, les grossesses multiples, l'administration d'une corticothérapie anténatale, les complications obstétricales et le mode d'accouchement ont été notés. L'AG a été calculé en fonction de la date des dernières menstruations et/ou de l'estimation de la date de début de grossesse lors de l'échographie obstétricale précoce. La morbidité néonatale incluait le syndrome de détresse respiratoire sévère (SDR) défini par la nécessité d'instillation endotrachéale de surfactant exogène, l'utilisation d'une pression positive nasale continue (nPPC), l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)  $\geq$  stade II selon la définition de Bell, les infections précoces (dans les trois premiers jours), les lésions cérébrales graves (hémorragie intraventriculaire  $\geq$  stade III selon la définition de Papile ou leucomalacie périventriculaire diagnostiquée par échographie transfontanellaire ou par imagerie par résonance magnétique cérébrale), la dysplasie broncho-pulmonaire définie comme le besoin d'oxygène ou d'un support ventilatoire au 28<sup>ième</sup> jour de vie, les bactériémies liées au cathéter, définies comme au moins une hémoculture positive associée à des manifestations cliniques ou à l'utilisation d'antibiotiques pendant au moins 5 jours, et la durée d'hospitalisation. Les unités de médecine néonatale ont été divisées en trois groupes selon le nombre de nouveau-nés MP admis pendant la période d'étude : Groupe 1, moins de 20, Groupe 2, 20 à 50 et Groupe 3, plus de 50 nouveau-nés.

### Analyse statistique

Nous avons tout d'abord décrit la population, puis nous avons comparé les groupes avec ou sans RCEU. Nous avons effectué des analyses statistiques pour ces comparaisons en utilisant le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test T de Student ou le test non paramétrique de Kruskal - Wallis (lorsque les conditions du test T de Student n'étaient pas remplies) pour les variables quantitatives. Les variables ayant une valeur  $p < 0,20$

dans les analyses bivariées ont été introduites dans une analyse multivariée de régression logistique pas à pas descendante afin d'identifier les facteurs associés au RCEU. Nous avons effectué une régression logistique généralisée multivariée (PROC GLIMMIX dans SAS ®), avec le lieu d'hospitalisation comme effet aléatoire pour prendre en compte la corrélation des données due à l'effet de centre. Les facteurs confondants ont été éliminés, les calories totales à J7 ont été retenues pour représenter les apports nutritionnels dans un premier modèle, et les protéines totales à J7 dans un second modèle. Les résultats sont présentés sous forme d'Odds Ratios (OR) et de leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Le seuil de valeur p pour définir la signification statistique était  $< 0,05$ . Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, et SAS ®, Version 9.4.

## Résultats

Pendant la période d'étude, un total de 835 nouveau-nés MP entre 32<sup>0/7</sup> et 34<sup>6/7</sup> SA nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2017 ont été admis dans les 21 unités de médecine néonatale participantes. 6 nourrissons sont décédés avant leur sortie, 2 présentaient des anomalies congénitales majeures et 92 n'avaient pas de données concernant la donnée principale (RCEU). En définitive, 735 nouveau-nés MP ont été inclus. L'AG moyen (DS) et le poids moyen à la naissance (PN) (DS) étaient respectivement de 33,2 (0,8) SA et 2005 (369) g ; près de la moitié des nouveau-nés avait un AG de 34 SA (tableau 1). 85 (11,6 %) sont nés avec un PAG, 7,7 % ont été atteint d'un SDR traité avec du surfactant et 11 (1,5 %) ont souffert d'une ECUN  $\geq$  stade 2. Le taux de bactériémie liée au cathéter était faible : moins de 1 %. 72 % de la population avait reçu une corticothérapie anténatale.

Tableau 1 : Caractéristiques néonatales et périnatales de la population étudiée en fonction du RCEU

	Population totale n = 735	RCEU n = 138	Non RCEU n = 597	p
<b>Caractéristiques obstétricales</b>				
Césarienne, n (%)	344 (46.5)	67 (48.5)	275 (46.1)	0.61
Corticothérapie anténatale, n (%)	531 (72.2)	99 (71.7)	432 (72.3)	0.81
Mise en travail spontanée, n (%)	429 (58.3)	91 (65.9)	338 (56.6)	0.04
Pré-éclampsie, n (%)	178 (24.2)	25 (18.1)	153 (25.6)	0.06
Rupture prématurée des membranes, n (%)	93 (12.6)	13 (9.4)	80 (13.4)	0.2
Grossesse multiple, n (%)	228 (31)	43 (31.1)	185 (30.9)	0.96
<b>Caractéristiques néonatales</b>				
AG (SA), moyenne $\pm$ ET	33.2 $\pm$ 0.8	33.0 $\pm$ 0.8	33.3 $\pm$ 0.8	<0.01
Sexe masculin, n (%)	419 (56.8)	85 (61.6)	334 (55.8)	0.22
Poids de naissance (g), moyenne $\pm$ ET	2005 $\pm$ 369	2099 $\pm$ 401	1983 $\pm$ 358	< 0.01
PAG, n (%)	85 (11.6)	11 (8.0)	74 (12.4)	0.14
SDR, n (%)	57 (7.7)	19 (13.7)	38 (6.3)	0.003
nPPC, n (%)	351 (47.7)	84 (60.8)	267 (44.7)	0.001
Infection précoce, n (%)	23 (3.1)	5 (3.6)	18 (3.0)	0.78
ECUN, stade $\geq$ II, n (%)	11 (1.5)	3 (2.1)	8 (1.3)	0.44
Lésions cérébrales sévères, n (%)	4 (0.5)	0 (0)	4 (0.7)	0.99
Cathéter central, n (%)	131 (17.8)	28 (20.3)	103 (17.2)	0.4
Bactériémie liée au cathéter, n (%)	6 (0.8)	3 (2.2)	3 (0.5)	0.08
Durée d'hospitalisation (jours), moyenne $\pm$ ET	22.6 $\pm$ 11.0	25.0 $\pm$ 11.1	22.1 $\pm$ 11.0	0.007
<b>Centres</b>				
Niveau de soin de la maternité de naissance				
Niveau 2, n (%)	528 (71.8)	104 (75.3)	424 (71.0)	0.3
Niveau 3, n (%)	190 (25.8)	32 (23.1)	158 (26.4)	0.42
Hospitalisation en niveau 3, n (%)	208 (28.3)	35 (25.3)	173 (29.0)	0.39
<b>Expérience du lieu d'hospitalisation</b>				0.1
Groupe 1, n (%)				
Groupe 2, n (%)	80 (100)	21 (26.2)	59 (73.7)	
Groupe 3, n (%)	122 (100)	26 (21.3)	96 (78.7)	
	533 (100)	91 (17.1)	442 (82.9)	

Légende : RCEU, retard de croissance extra-utérin; AG, âge gestationnel; SA, semaines d'aménorrhée; ET, écart-type; PAG, petit poids pour l'âge gestationnel; SDR, syndrome de détresse respiratoire; nPPC, pression positive nasale continue; ECUN, entérocolite ulcéro-nécrosante; Groupe 1, moins de 20 nouveau-nés MP admis pendant la période d'étude; Groupe 2, 20 à 50 nouveau-nés MP admis pendant la période d'étude; Groupe 3, plus de 50 nouveau-nés MP admis pendant la période d'étude.

### Paramètres de nutrition et de croissance

Au cours de la période d'étude, 138 (18,8 %) nouveau-nés étaient atteint d'un RCEU. Dans l'ensemble de la population, le z-score moyen P (DS) a diminué de -0,31 (0,8) de J1 à -0,95 (0,8) à la S/D ( $p < 0,001$ ). Cette chute s'est surtout effectuée au cours de la première semaine de vie, le z-score P (DS) passant de -0,31 (0,8) à J1 à -0,92 (0,7) à J7 ( $p < 0,001$ ) (tableau 2). Aucun rattrapage de la croissance n'a été observé par la suite. Par rapport aux nouveau-nés ayant une croissance adéquate, les nouveau-nés atteint de RCEU ont mis 3,5 jours de plus en moyenne pour récupérer leur poids de naissance ( $p < 0,01$ ) et ont présenté une croissance plus lente après J7 (figure 1, tableau 1).

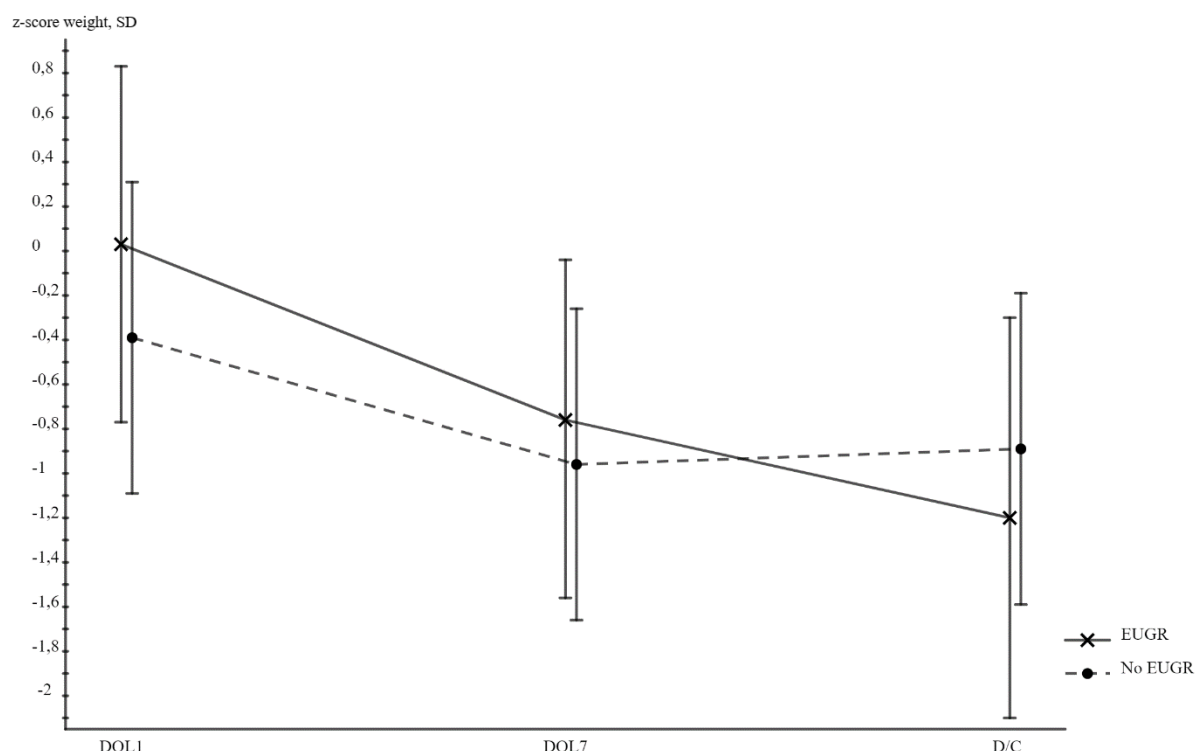
Tableau 2 : Nutriments et croissance de la population étudiée en fonction du RCEU

	Population totale n = 735	RCEU n = 138	Non RCEU n = 597	p
<b>Description de la croissance</b>				
<b>z-score P, moyenne ±ET</b>				
<b>J1</b>	-0.31 ±0.8	0.03 ±0.8	-0.39 ±0.7	< 0.001
<b>J7</b>	-0.92 ±0.7	-0.76 ±0.8	-0.96 ±0.7	< 0.01
<b>S/D</b>	-0.95 ±0.8	-1.20 ±0.9	-0.9 ±0.7	< 0.001
<b>Delta z-score P, moyenne ±ET</b>				
<b>J1-J7</b>	-0.61 ±0.3	-0.79 ±0.3	-0.57 ±0.2	< 0.001
<b>J7-S/D</b>	-0.04 ±0.3	-0.44 ±0.4	0.05 ±0.3	< 0.001
<b>J1-S/D</b>	-0.64 ±0.4	-1.26 ±0.3	-0.5 ±0.3	< 0.001
<b>Récupération du poids de naissance (jours), moyenne ±ET</b>	9.1 ±3.6	12 ±4.6	8.5 ±3	<0.001
<b>Données nutritionnelles</b>				
<b>Allaitement maternel à la S/D, n (%)</b>	395 (53.7)	90 (65.0)	305 (51.0)	0.002
<b>Initiation d'une NP, n (%)</b>	440 (59.8)	99 (71.7)	341 (57.1)	0.001
<b>Durée de la NP (jours), moyenne ±ET</b>	6.1 ±6.3	6.1 ±4.5	6.1 ±6.8	0.8
<b>Solutions de NP, n (%)</b>				0.07
<b>Individualisée</b>	9 (2.0)	1 (1.0)	8 (2.3)	
<b>Industrialisée</b>	231 (52.5)	57 (57.6)	174 (51.0)	
<b>Standardisée</b>	200 (45.4)	41 (41.4)	159 (46.6)	
<b>Nutrition entérale à J7</b>				
<b>Volume (ml/kg), moyenne ±ET</b>	132 ±32	120 ±32	135 ±31	< 0.001
<b>Apports caloriques (kcal/kg), moyenne ±ET</b>	91 ±25	79 ±24	94 ±25	< 0.001
<b>Apports protéiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	2.8 ±1.2	2.2 ±1.1	2.9 ±1.2	< 0.001
<b>Apports lipidiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	4.4 ±1.2	3.9 ±1.1	4.5 ±1.2	< 0.001
<b>Nutrition parentérale à J7</b>				
<b>Nombre, n (%)</b>	94 (12.8)	26 (18.8)	68 (11.4)	0.01
<b>Apports caloriques (kcal/kg), moyenne ±ET</b>	47 ±23	39 ±23	50 ±23	0.04
<b>Apports protéiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	1.6 ±0.9	2.2 ±1.1	2.0 ±0.9	0.10
<b>Apports lipidiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	1.3 ±1.0	1.3 ±0.9	1.4 ±1.1	0.66
<b>Apports nutritionnels totaux à J7</b>				
<b>Volume (ml/kg), moyenne ±ET</b>	142 ±25	131 ±25	144 ±25	< 0.001
<b>Apports caloriques (kcal/kg), moyenne ±ET</b>	96 ±21	84 ±21	99 ±21	< 0.001
<b>Apports protéiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	3.0 ±1.1	2.0 ±1.0	3.1 ±1.1	< 0.001
<b>Apports lipidiques (g/kg), moyenne ±ET</b>	4.5 ±1.1	4.0 ±1.1	4.6 ±1.1	< 0.001

Légende : RCEU, retard de croissance extra utérin; ET, écart-type; P, poids; J1, premier jour de vie; J7, septième jour de vie; S/D, sortie; NP, nutrition parentérale.



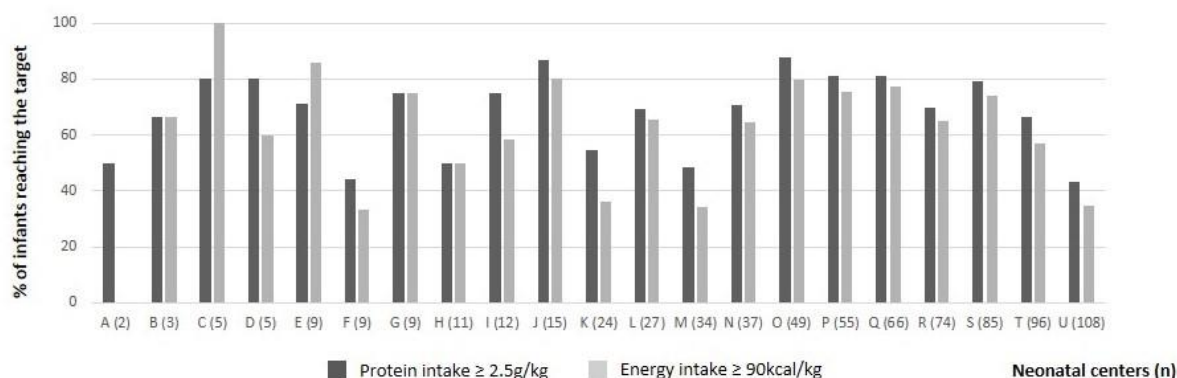
*Figure 1 : évolution du z-score poids entre la naissance et la sortie de l'hôpital en fonction du RCEU*



Légende: z-score poids exprimé en déviation standard; RCEU, retard de croissance extra utérin; DOL1, premier jour de vie ; DOL7, septième jour de vie ; D/C, sortie;  $p < 0,001$ .

À J7, l'apport entéral moyen était de 132 (32) ml/kg. Le LM était la principale source d'alimentation entérale (61 %), mais l'enrichissement n'a été prescrit que pour 57 % des nouveau-nés nourris au LM. Le LM était moins fréquemment fortifié chez les nouveau-nés atteint de RCEU que chez les nourrissons présentant une croissance appropriée (41 % et 62 %, respectivement,  $p < 0,001$ ). À la S/D, 55 % des nourrissons étaient allaités au sein et 37 % d'entre eux étaient complétés avec du lait artificiel. À J1, 436 (59,4 %) nouveau-nés recevaient une alimentation parentérale dont la solution était dépourvue de protéines et de lipides dans 12,5 % et 68 % des cas respectivement. À J7, 94 (12,8 %) nouveau-nés bénéficiaient d'une alimentation parentérale, mais 31,1 % d'entre eux demeuraient sans lipides intra-veineux. La proportion de nouveau-nés d'une semaine recevant plus de 90 kcal/kg/jour d'énergie et plus de 2,5 g/kg/jour de protéines était de 61,3 % et 68,4 %, respectivement. La figure 2 montre le pourcentage de nouveau-nés MP atteignant les objectifs nutritionnels à J7 (> 90 kcal/kg/jour et > 2,5 g/kg/jour de protéines) selon les centres de néonatalogie.

Figure 2 : Pourcentage de nouveau-nés modérément prématurés atteignant les apports nutritionnels cibles à la fin de la première semaine, selon les centres de néonatalogie



Des données supplémentaires montrent les caractéristiques de croissance et les apports nutritionnels pendant la première semaine de vie en fonction de l'âge gestationnel (tableau 4, en annexe).

#### Apports énergétiques précoces et RCEU

Par rapport aux nourrissons dont la croissance était adéquate, les nourrissons atteints de RCEU étaient plus susceptibles de naître avec un AG plus faible ( $p < 0,001$ ), un z-score P à J1 plus élevé ( $p < 0,001$ ) et d'avoir un SDR. À J7, les nouveau-nés étaient principalement nourris par voie entérale, mais le nombre de nouveau-nés nécessitant une nutrition parentérale (NP) était plus élevé (18,8 % contre 11,4 %,  $p < 0,001$ ) chez les nourrissons atteints de RCEU, avec une réduction de 22 % des apports énergétiques parentéraux, tandis que les apports en protéines et en lipides restaient identiques. À la fin de la première semaine de vie, les nourrissons atteints de RCEU recevaient un volume entéral plus faible (120 contre 135 ml/kg/j,  $p < 0,001$ ), avec un apport énergétique entéral moindre de 16 % ( $p < 0,001$ ) et un apport protéique entéral moindre de 24 % ( $p < 0,001$ ). Les apports totaux (entéraux et parentéraux) énergétiques (-15 %,  $p < 0,001$ ) et protéiques (-35 %,  $p < 0,001$ ) à J7 étaient significativement plus faibles chez les nourrissons atteints de RCEU (tableau 2). Après ajustement aux principaux facteurs périnataux (AG, z-score P à J1, SDR, utilisation de nPPC, bactériémie liée au cathéter, lésions cérébrales sévères, durée d'hospitalisation, volume de l'unité de néonatalogie, durée de la NP), les apports nutritionnels précoces étaient associés au RCEU. Le modèle 1 montrait que chaque augmentation de 10 kcal/kg/j d'apport énergétique à J7 était associée à une probabilité de RCEU moindre avec un OR (95 % IC) = 0,73 (0,66-0,82) ;  $p < 0,001$ . Dans le modèle 2, chaque

augmentation d'1g/kg de protéines à J7 diminuait le risque de RCEU d'environ de moitié (OR [95 % CI] = 0,54 [0,44-0,67];  $p < 0,001$ ).

*Tableau 3 : Résultats de l'analyse de régression logistique multivariée des facteurs influençant la survenue d'un RCEU*

	<b>Modèle 1</b>		<b>Modèle 2</b>	
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>z-score poids J1</b>	1.59 (1.02-2.94)	<i>&lt;0.0001</i>	2.21 (1.62-3.00)	<i>&lt;0.0001</i>
<b>SDR</b>	2.15 (1.06-4.32)	<i>0.034</i>	-	-
<b>nPPC</b>				
No nPPC			Référence	
nPPC < 24h	-	-	1.26 (0.73-2.16)	<i>0.4063</i>
nPPC ≥ 24h			2.02 (1.14-3.58)	<i>0.0157</i>
<b>Durée d'hospitalisation</b>	1.04 (1.02-1.06)	<i>&lt;0.0001</i>	1.03 (1.01-1.06)	<i>&lt;0.0001</i>
<b>Expérience du lieu d'hospitalisation</b>				
Groupe 1	Référence		Référence	
Groupe 2	0.53 (0.22-1.48)	<i>0.029</i>	0.35 (0.15-0.79)	<i>0.0120</i>
Groupe 3	0.40 (0.18-0.91)	<i>0.250</i>	0.55 (0.21-1.46)	<i>0.2292</i>
<b>Apports caloriques totaux à J7</b>	0.97 (0.96-0.98)	<i>&lt;0.0001</i>	-	-
<b>Apports protéiques totaux à J7</b>	-	-	0.54 (0.44-0.67)	<i>&lt;0.0001</i>

Légende : RCEU, retard de croissance extra utérin; Modèle 1, régression logistique multivariée modélisant le RCEU avec l'apport énergétique; Modèle 2, régression logistique multivariée modélisant le RCEU avec l'apport protéique; OR, odd ratio; IC, intervalle de confiance; J1, premier jour de vie; SDR, syndrome de détresse respiratoire; nPPC, pression positive nasale continue; Groupe 1, moins de 20 nouveau-nés modérément prématurés admis pendant la période d'étude; Groupe 2, 20 à 50 nouveau-nés modérément prématurés admis pendant la période d'étude; Groupe 3, plus de 50 nouveau-nés modérément prématurés admis pendant la période d'étude; J7, septième jour de vie.

## Discussion

Dans cette étude régionale basée sur la population des nouveau-nés MP, nous avons constaté qu'environ 19 % d'entre eux avaient un RCEU qui s'installait principalement pendant la première semaine de vie. Les pratiques nutritionnelles variaient d'une unité de néonatalogie à l'autre, ce qui était à l'origine de larges écarts dans les apports protéiques et énergétiques précoces ; environ 60 % des nouveau-nés n'atteignaient pas les apports nutritionnels cibles recommandés à la fin de la première semaine de vie. Nous avons également constaté que les

apports énergétiques et protéiques précoces avaient une influence positive sur la croissance néonatale.

De plus en plus de preuves suggèrent que les nouveau-nés MP développent un retard de croissance post-natale au cours de la période néonatale (16). Contrairement aux nouveau-nés TP et EP, peu d'études ont décrit la croissance néonatale et la nutrition des nouveau-nés MP. Dans une étude portant sur 235 nourrissons avec un AG moyen de 33 SA, Gerritsen et al ont constaté une diminution du z-score P de -0,4 de la naissance à la S/D (21). Dans une étude de population régionale portant sur 450 nouveau-nés MP, aux États-Unis, Blackwell et al. ont observé une diminution du z-score P de 0,67 (18) : une différence similaire à celle observée dans notre étude en population de plus grande taille. Le taux de RCEU n'a pas été rapporté dans les deux études. Nous avons également remarqué que le défaut de croissance se produisait principalement pendant la première semaine de vie, sans rattrapage significatif avant la S/D. La croissance a continué à ralentir chez les nourrissons atteints de RCEU et s'est légèrement accélérée chez les nourrissons avec une croissance appropriée. Tous ces résultats suggèrent que le retard de croissance postnatal est préoccupant dans une population à faible risque de complications néonatales, car il peut prédisposer les nouveau-nés à la morbidité néonatale et peut ensuite entraîner des séquelles neurocognitives à long terme (23, 24). Les pédiatres qui s'occupent de ces nouveau-nés devraient être conscients de ce risque et mettre en œuvre des stratégies nutritionnelles appropriées.

L'influence de la nutrition précoce sur la croissance néonatale a été peu étudiée chez les nouveau-nés MP alors que la plupart des études se sont concentrées sur les nouveau-nés TP et EP (14, 25). Dans cette dernière population immature, on sait qu'un déficit précoce en protéines et en énergie pendant les deux premières semaines de vie affecte la croissance néonatale et les fonctions neurocognitives à long terme (26, 27). De même, dans une population de nouveau-nés MP, Gerritsen a montré que chaque augmentation d'1 g/kg/j de l'apport protéique quotidien moyen au cours de la première semaine entraînait une augmentation du z-score P de 0,34 (95 % IC, 0,14-0,53) (21) ; seule la moitié de ces nouveau-nés atteignait les apports protéiques recommandés à J7. Une association positive similaire a été observée dans notre étude, avec une réduction de 50 % du risque de RCEU. Nous avons également constaté que chaque augmentation de 10 kcal/kg/j à la fin de la première semaine de vie était associée à une baisse de 27 % des risques de RCEU à la S/D (OR 0,73 ; 95 % IC, 0,66-0,82). Ces résultats mettent en évidence le rôle déterminant des stratégies de nutrition précoce sur la croissance néonatale des nouveau-nés MP qui, pour la plupart, n'atteignait pas les apports nutritionnels cibles recommandés à la fin de la première semaine de vie (28, 19, 21). Dans notre étude, seulement

60 à 70 % des nouveau-nés recevaient les apports énergétiques (90 à 120 kcal/kg/j) et protéiques (2,5 à 3,5 g/kg/j) cibles recommandés à la fin de la première semaine de vie (29, 30). Le pourcentage de nouveau-nés MP atteignant ces objectifs variait fortement d'un centre à l'autre. Ces résultats suggèrent que l'initiation d'une nutrition adéquate était insuffisante chez les nouveau-nés MP, et qu'il est difficile de fournir les apports recommandés à la fin de la première semaine, alors que les apports nutritionnels cibles devraient être atteints.

Un apport protéique et énergétique insuffisant peut résulter de pratiques d'alimentation entérale inadéquates. Chez les nouveau-nés MP, les risques de complications liées à l'alimentation parentérale (thrombose veineuse, infections, douleurs) sont plus importants que ceux de l'alimentation entérale et le recours à l'alimentation parentérale est limité. Dans notre étude, l'alimentation entérale constituait le principal soutien nutritionnel et représentait une part importante des apports énergétiques à la fin de la première semaine. Le LM était la première source d'alimentation entérale avec 60 % des nouveau-nés qui étaient allaités pendant l'hospitalisation et 55 % qui l'étaient toujours à la sortie de l'hôpital ; cependant, seulement 60 % des nouveau-nés allaités recevaient du LM fortifié à la fin de la première semaine. L'enrichissement du LM était moins fréquent chez les nouveau-nés MP que chez les nouveau-nés TP/EP, car on considère qu'ils présentent un risque moindre de retard de croissance et de morbidité néonatale. Nous avons observé au septième jour que les apports en alimentation entérale (volume, calories, protéines et lipides) étaient significativement plus faibles chez les nouveau-nés atteints de RCEU et que le LM était moins souvent enrichi. Le LM est l'alimentation de prédilection des nouveau-nés prématurés, du fait de ses effets bénéfiques à la fois à court terme (risque d'infection, ECUN, tolérance alimentaire) et à plus long terme (développement neurologique, risque cardiovasculaire, santé osseuse) (31). Cependant, l'enrichissement est fréquemment arrêté lorsque le nouveau-né commence à téter le sein, causant une réduction des apports protéiques durant cette période de transition, alors que les nouveau-nés MP ont des besoins plus élevés que ceux des nouveau-nés à terme pour satisfaire leur demande métabolique (32). Ces pratiques nutritionnelles peuvent surexposer les nouveau-nés à un déficit nutritionnel précoce et à un retard de croissance et peuvent expliquer pourquoi la croissance a continué à être lente chez les nouveau-nés atteints de RCEU pendant leur séjour à l'hôpital. Des études observationnelles réalisées chez des nouveau-nés modérément et tardivement prématurés montrent que le temps moyen d'initiation de l'alimentation entérale, l'augmentation du volume d'alimentation et le taux d'enrichissement du LM varient considérablement (19, 16). Les pratiques nutritionnelles devraient privilégier le LM avec un recours précoce à l'enrichissement, avec une augmentation rapide des volumes entéraux et

devraient avoir recours à des formules pour prématurés si nécessaire comme complément pendant la transition vers l'allaitement (33, 34, 35).

Certaines limitations doivent être prises en compte. Les données sur les apports nutritionnels quotidiens et les paramètres de croissance à différents moments du séjour à l'hôpital n'étaient pas disponibles ; nous n'avons pas non plus pu évaluer l'apport cumulé en macronutriments et la vitesse de croissance au cours de la première semaine. Nous n'avons pas pu étudier les facteurs influençant la croissance de la taille et du périmètre crânien en raison de nombreuses données manquantes. L'estimation précise des apports nutritionnels métabolisables dans la nutrition entérale constituait une autre limitation. Il existe de grandes variations de composition entre le LM de don et le LM de la mère du nouveau-né prématuré. La composition interindividuelle du LM varie également, ainsi que la composition du LM exprimé en raison des conditions de collecte et de stockage et du stade de lactation. D'autres études pourraient inclure le dosage des macronutriments dans le LM afin de mieux évaluer le rôle de chaque macronutriment. La force de cette étude est qu'elle montre les différences de croissance et de soutien nutritionnel dans une population de nouveau-nés moins immatures avec une faible morbidité néonatale et considérés à tort comme ayant un faible risque de croissance insuffisante. Les nouveau-nés inclus sont nés dans des unités de médecine néonatale de taille et de niveau de soins différents. Nous avons constaté que les nouveau-nés pris en charge dans les unités recevant le plus grand nombre de nouveau-nés MP chaque année étaient moins susceptibles d'être atteint de RCEU. Le volume d'activité concernant les nouveau-nés MP a été considéré comme un indicateur de la qualité des soins, une faible morbidité et une faible mortalité étant observées dans les unités de médecine néonatale avec un volume élevé (36). Cependant, la variable que nous avons utilisée comme marqueur de substitution de l'expérience du personnel médical doit être mieux définie en s'ajustant au niveau de soins du centre et aux morbidités néonatales et périnatales.

## **Conclusion**

En conclusion, les nouveau-nés modérément prématurés sont enclins à développer un retard de croissance postnatal associé à des apports nutritionnels sous-optimaux. Les pratiques nutritionnelles actuelles sont susceptibles d'induire une sous-alimentation précoce chez certains nourrissons, dont l'ampleur et les répercussions sont inconnues. La relation possible entre la nutrition des premiers jours de vie et les conséquences neurologiques et développementales à long terme chez les enfants nés modérément prématurés doit être étudiée (37). Le corps médical doit être conscient du risque de retard de croissance postnatal qui peut survenir dans les premiers

jours de vie et doit optimiser l'alimentation entérale dès la naissance afin de prévenir le déficit énergétique et protéique.

## Références

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10 Suppl 1: S2.
3. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011; 158: 239-244.e1.
4. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B, Seaton SE, Draper ES, Smith LK, et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100: F479-F485.
5. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 28-33.
6. Marrocchella S, Sestili V, Indraccolo U, de Rosario F, Castellana L, Mastricci AL, et al. Late preterm births: a retrospective analysis of the morbidity risk stratified for gestational age. *Springerplus*. 2014; 3: 114.
7. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*. 2013; 162: S90-S100.
8. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin perinatol*. 2003; 27: 302-310.
9. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2003; 143: 163-170.
10. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 1253-1261.
11. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 631-646.
12. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral

amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2006; 148: 300-305.

13. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016; 175: 93-99.e1.

14. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009; 124: 649-657.

15. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 536-542.

16. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 69: 259-270.

17. Smazal AL, Kavars AB, Carlson SJ, Colaizy TT, Dagle JM. Peripherally inserted central catheters optimize nutrient intake in moderately preterm infants. *Pediatr Res*. 2016; 80: 185-189.

18. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol*. 2005; 25: 478-485.

19. Iacobelli S, Viaud M, Lapillonne A, Robillard P-Y, Gouyon J-B, Bonsante F. Nutrition practice, compliance to guidelines and postnatal growth in moderately premature babies: the NUTRIQUAL French survey. *BMC Pediatr*. 2015; 15: 110.

20. McCormick MC, Escobar GJ, Zheng Z, Richardson DK. Place of birth and variations in management of late preterm (« near-term ») infants. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 44-47.

21. Gerritsen L, Lindeboom R, Hummel T. Prescribed Protein Intake Does Not Meet Recommended Intake in Moderate- and Late-Preterm Infants: Contribution to Weight Gain and Head Growth. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35: 729-737.

22. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60: 49-74.

23. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med*. 2006; 34: 484-489.



24. Marks K-A, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 236-242.
25. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 816-826.
26. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999; 104: 280-289.
27. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001; 107: 270-273.
28. Brown K, Johnson MJ, Leaf AA. Suboptimal nutrition in moderately preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014; 103:e510-512.
29. Goudoever JB van, Carnielli V, Darmaun D, Pipaon MS de, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018; 37: 2315-2323.
30. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018; 37: 2309-2314.
31. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary. *Front Nutr.* 2017; 4: 20.
32. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics.* 2007; 120: e953-959.
33. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999; 103: 1150-1157.
34. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr.* 2013; 162: S72-S80.
35. Zecca E, Costa S, Barone G, Giordano L, Zecca C, Maggio L. Proactive enteral nutrition in moderately preterm small for gestational age infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2014; 165: 1135-1139.e1.
36. Desplanches T, Blondel B, Morgan AS, Burguet A, Kaminski M, Lecomte B, et al.

Volume of Neonatal Care and Survival without Disability at 2 Years in Very Preterm Infants: Results of a French National Cohort Study. *J Pediatr*. 2019; 213: 22-29.e4.

37. Taine M, Charles M-A, Beltrand J, Rozé JC, Léger J, Botton J, et al. Early postnatal growth and neurodevelopment in children born moderately preterm or small for gestational age at term: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32: 268-280.

## **Abréviations**

AG : âge gestationnel

DS : déviation standard

EP : extrêmement prématuré

ET : écart-type

IC : intervalle de confiance

J1 : premier jour de vie

J7 : septième jour de vie

LM : lait maternel

MP : modérément prématuré

NP : nutrition parentérale

nPPC : pression positive nasale continue

OR : Odd Ratio

P : poids

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

S/D : sortie à domicile

TP : très prématurés

## Annexes

Tableau 4

Caractéristiques de croissance et apports nutritionnels pendant la première semaine en fonction de l'âge gestationnel

	<b>32 SA n=170</b>	<b>33 SA n=200</b>	<b>34 SA n=365</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Caractéristiques de croissance</b>				
<b>Delta z-score J1-S/D, moyenne <math>\pm</math>ET</b>	-0.69 $\pm$ 0.55	-0.63 $\pm$ 0.43	-0.64 $\pm$ 0.38	<i>0.41</i>
<b>RCEU, n (%)</b>	47 (27.6)	35 (17.5)	56 (15.3)	<i>0.003</i>
<b>Données nutritionnelles</b>				
<b>Initiation de la NP, n (%)</b>	142 (83.5)	146 (73.0)	146 (40.0)	<i>&lt;0.001</i>
<b>Durée de la NP (jours), moyenne <math>\pm</math>ET</b>	7.3 $\pm$ 8.5	4.3 $\pm$ 4.8	1.9 $\pm$ 3.6	<i>&lt;0.001</i>
<b>Apports nutritionnels totaux à J7, moyenne <math>\pm</math>ET</b>				
<b>Volume (ml/kg)</b>	142 $\pm$ 29	141 $\pm$ 28	139 $\pm$ 29	<i>0.74</i>
<b>Apports caloriques (kcal/kg)</b>	91 $\pm$ 23	96 $\pm$ 19	98. $\pm$ 21	<i>0.002</i>
<b>Apports protéiques (g/kg)</b>	2.7 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 1.1	<i>&lt;0.0001</i>
<b>Apports lipidiques (g/kg)</b>	4.1 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 1.1	<i>&lt;0.0001</i>

Légende: J1, premier jour de vie; S/D, sortie; RCEU, retard de croissance extra utérin; J7, septième jour de vie; NP, nutrition parentérale

**Title: Title: Association of first-week nutrient intake and extrauterine growth restriction in moderately preterm infants: A French regional population-based study**

**Introduction**

Preterm birth, defined as birth before 37 full weeks, remains the leading cause of death and complications in the neonatal period. Infants born moderately preterm, with gestational age (GA) between 32 and 34 completed weeks, account for 20% to 30 % of preterm births (1, 2). Although serious morbidities are rare, moderate preterm (MP) infants have a 2- to 10-fold increased incidence of mild-to-moderate morbidities compared to term infants (3, 4, 5, 6, 7). They have unique and often unrecognized medical vulnerabilities and are frequently incorrectly considered to be healthy infants.

Early nutrition is an important determinant of neonatal growth, neonatal morbidity/mortality and psychomotor development in preterm infants (8). Growth and nutrition determinants have been largely studied in very preterm (VPT) and extremely preterm (EPT) infants; however, little is known about their influence on the health outcomes of MP infants. Postnatal growth failure is associated with short- and long-term negative impacts on health and neuro-development in VPT and EPT infants (9, 10, 11, 12, 13). Recommended intakes, based on fetal needs, are proportionally higher in immature infants and should ideally be met within the first postnatal week (14, 15). Compared to term-born infants, MP infants are born at a time of rapid development when nutrient requirements are high; however, they are falsely nutritionally managed as term-born infants (16). In contrast to VPT/EPT infants, MP infants were less frequently parenterally fed (17) and predominantly receive their nutrition intake enterally. There is a lack of information and consistency in the nutritional management of this vulnerable and neglected population. Few studies have shown that MP infants are at a risk of postnatal growth failure, with significant variations in feeding practices among neonatal intensive care units (NICUs) (18, 19, 20). Recent reports have shown that the mean daily protein intake in the first week enhances weight and head circumference growth in MP infants, as for VPT and EPT infants (21). However, the data are scarce, and further studies are needed to better investigate the role of macronutrients, including energy and protein, on neonatal growth.

The purposes of this multicenter observational study were to: 1) describe neonatal growth and variation in nutrition practices and 2) determine the influence of first-week energy and protein intake on neonatal growth in a cohort of MP infants.

## **Patients and Methods**

### **Study design and population**

This study was a population-based observational, non-interventional, cohort study. Parents were informed of the study and could be opposed to the collection of data on their infants. However, because this was a non-interventional study, parental consent was not required. The infants' records were anonymized for analysis. This study was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, number 1979318) and was approved by the scientific committee of the regional perinatal health network.

We included all MP infants born between January 1, 2017, and December 31, 2017, with GA from 32<sup>0/7</sup> weeks to 34<sup>6/7</sup> weeks, and who were admitted to the neonatal units of the region PACA-Corse-Monaco in the south-east of France. The region PACA-Corse-Monaco records nearly 61,000 birth per year and includes three level III NICUs and eighteen level II neonatal units. All twenty-one neonatal units participated in this study. Infants who died before discharge from neonatal units, those with major congenital and genetic abnormalities, and those with a lack of data regarding growth parameters (at birth, day 7, and discharge) were excluded.

### **Nutrition and growth parameters**

Nutrition intake were collected and calculated at day of life 1 (DoL1) and 7 (DoL7) and at discharge (D/C). Volume, energy, protein, lipid, and glucose intakes were calculated from daily enteral feeding (including human milk (HM) and infant formulas) and parenteral nutrition. HM fortification quantities and the day of initiation were also noted. Donor mature HM was assumed to comprise 1.2 g of protein, 3.2 g of fat and 7.8 g of carbohydrate per 100 ml while moderately preterm HM was considered to contain 1.9 g of protein, 4.8 g of fat and 7.5 g of carbohydrate per 100 ml (22). Parenteral nutrition length and support and use of a central venous line (including umbilical venous catheter), were also noted. We collected data on body weight (BW), height (H), and head circumference (HC) at DoL1, DoL7 and D/C. Small for gestational age (SGA), defined as a birth weight less than -1.28 standard deviation (SD) below the mean weight for GA, and the z-scores for BW, H, and HC at DoL1, DoL7 and D/C, and their variations over time (delta z-score) were calculated using Fenton growth curves (<https://peditools.org/fenton2013>). Extrauterine growth restriction (EUGR) was defined as a drop of delta BW z-score of more than 1 SD from birth (DoL1) to D/C from neonatal units. As this was a non-interventional study, nutritional management was left to the discretion of the medical staff.

### Data collection

Obstetric and neonatal data were collected from the infants' medical records. Data on maternal age, multiple births, antenatal steroid therapy, obstetrical complications, and mode of delivery were also collected. GA was calculated according to the date of the last menstrual period and/or early obstetrical ultrasound. Neonatal morbidity included severe respiratory distress syndrome (RDS), defined as the need for endotracheal surfactant therapy; nasal positive pressure continuous (nPPC) use; necrotizing enterocolitis (NEC)  $\geq$  stage II according to Bell's definition; early-onset infection (in the first three days); severe cerebral injury (intraventricular hemorrhage  $\geq$  stage III according to Papile's definition or periventricular leukomalacia diagnosed on head ultrasound or cerebral magnetic resonance imagery); bronchopulmonary dysplasia, defined as the need for oxygen or respiratory support at day 28; catheter-related bloodstream infections (CRBI), defined as at least one positive blood culture associated with clinical manifestations or antibiotic use for at least 5 days; and length of hospital stay. The neonatal units were divided into three groups according to the number of MP infants admitted during the study period as follows: Group 1, less than 20; Group 2, 20 to 50; and Group 3 more than 50 infants.

### Statistical analysis

We first described the population and then compared groups with and without EUGR. We performed statistical analyses for such comparisons using the Chi-squared<sup>2</sup> or Fisher's exact tests for qualitative variables and Student's t-test or Kruskal-Wallis non-parametric tests (when conditions for Student's t-test were not satisfied) for quantitative variables. Variables with p-values  $< 0.20$  in bivariable analyses were included in a step-by-step backward multivariable analysis to identify the factors associated with EUGR. As multivariable, we performed a multivariable generalized logistic regression (PROC GLIMMIX in SAS ®), with the place of hospitalization as a random effect to take into account correlation of data due to the center effect. Confounding factors were eliminated and total energy intake at DoL7 was retained to represent nutrient intake in a first model, and total protein intake at DoL7 in second model. The results are presented as odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs). P-values  $< 0.05$  were considered statistically significant. The analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, and SAS ®, Version 9.4.

## Results

During the study period a total of 835 MP infants with GA 32<sup>0/7</sup> and 34<sup>6/7</sup> weeks born between January 1, 2017, and December 31, 2017, were admitted to the 21 participating neonatal units. Six infants died before discharge, two had major congenital abnormalities, and 92 had missing data regarding the primary outcome (EUGR). Finally, 735 MP infants were included. The mean (SD) GA and birth weight were 33.2 (0.8) weeks and 2005 (369) g, respectively, with nearly half of the infants born with GA at 34 weeks (Table 1). In this study, 85 infants (11.6 %) were born SGA, 57 (7.7 %) had RDS treated with surfactant, and 11 (1.5 %) had NEC stage  $\geq 2$ . The rate of CRBI was low (less than 1 %) and 72.2 % of the population had received antenatal steroids.

Table 1: Obstetrical and neonatal characteristics of study population by EUGR.

	<b>Overall population n = 735</b>	<b>EUGR n = 138</b>	<b>No EUGR n = 597</b>	<b>p</b>
<b>Obstetrical characteristics</b>				
Cesarean delivery, n (%)	344 (46.5)	67 (48.5)	275 (46.1)	0.61
Prenatal steroids, n (%)	531 (72.2)	99 (71.7)	432 (72.3)	0.81
Spontaneous preterm labor, n (%)	429 (58.3)	91 (65.9)	338 (56.6)	0.04
Pre-eclampsia, n (%)	178 (24.2)	25 (18.1)	153 (25.6)	0.06
Premature rupture of membrane, n (%)	93 (12.6)	13 (9.4)	80 (13.4)	0.2
Multiple pregnancy, n (%)	228 (31)	43 (31.1)	185 (30.9)	0.96
<b>Neonatal characteristics</b>				
GA (weeks), mean $\pm$ SD	33.2 $\pm$ 0.8	33.0 $\pm$ 0.8	33.3 $\pm$ 0.8	<0.01
Sex male, n (%)	419 (56.8)	85 (61.6)	334 (55.8)	0.22
Birth weight (g), mean $\pm$ SD	2005 $\pm$ 369	2099 $\pm$ 401	1983 $\pm$ 358	< 0.01
SGA, n (%)	85 (11.6)	11 (8.0)	74 (12.4)	0.14
RDS, n (%)	57 (7.7)	19 (13.7)	38 (6.3)	0.003
nPPC, n (%)	351 (47.7)	84 (60.8)	267 (44.7)	0.001
Early onset infection, n (%)	23 (3.1)	5 (3.6)	18 (3.0)	0.78
NEC, stage $\geq$ II, n (%)	11 (1.5)	3 (2.1)	8 (1.3)	0.44
Severe brain injuries, n (%)	4 (0.5)	0 (0)	4 (0.7)	0.99
Central line, n (%)	131 (17.8)	28 (20.3)	103 (17.2)	0.4
CRBI, n (%)	6 (0.8)	3 (2.2)	3 (0.5)	0.08
Length of stay (days), mean $\pm$ SD	22.6 $\pm$ 11.0	25.0 $\pm$ 11.1	22.1 $\pm$ 11.0	0.007
<b>Centers</b>				
<b>Birthplace level</b>				
Level 2, n (%)	528 (71.8)	104 (75.3)	424 (71.0)	0.3
Level 3, n (%)	190 (25.8)	32 (23.1)	158 (26.4)	0.42
Level 3 hospitalization, n (%)	208 (28.3)	35 (25.3)	173 (29.0)	0.39
<b>Neonatal unit admission volume</b>				0.1
Group 1, n (%)	80 (100)	21 (26.2)	59 (73.7)	
Group 2, n (%)	122 (100)	26 (21.3)	96 (78.7)	
Group 3, n (%)	533 (100)	91 (17.1)	442 (82.9)	

Legend: EUGR, extra uterine growth retardation; GA, gestational age; SD, standard deviation; SGA, small for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; nPPC, nasal positive pressure continuous; NEC, necrotizing enterocolitis; CRBI, catheter-related bloodstream infections; Group 1, less than 20 MP infants admitted during the study period; Group 2, 20 to 50 MP infants admitted during the study period; Group 3, more than 50 MP infants admitted during the study period.



### Nutrition and growth parameters

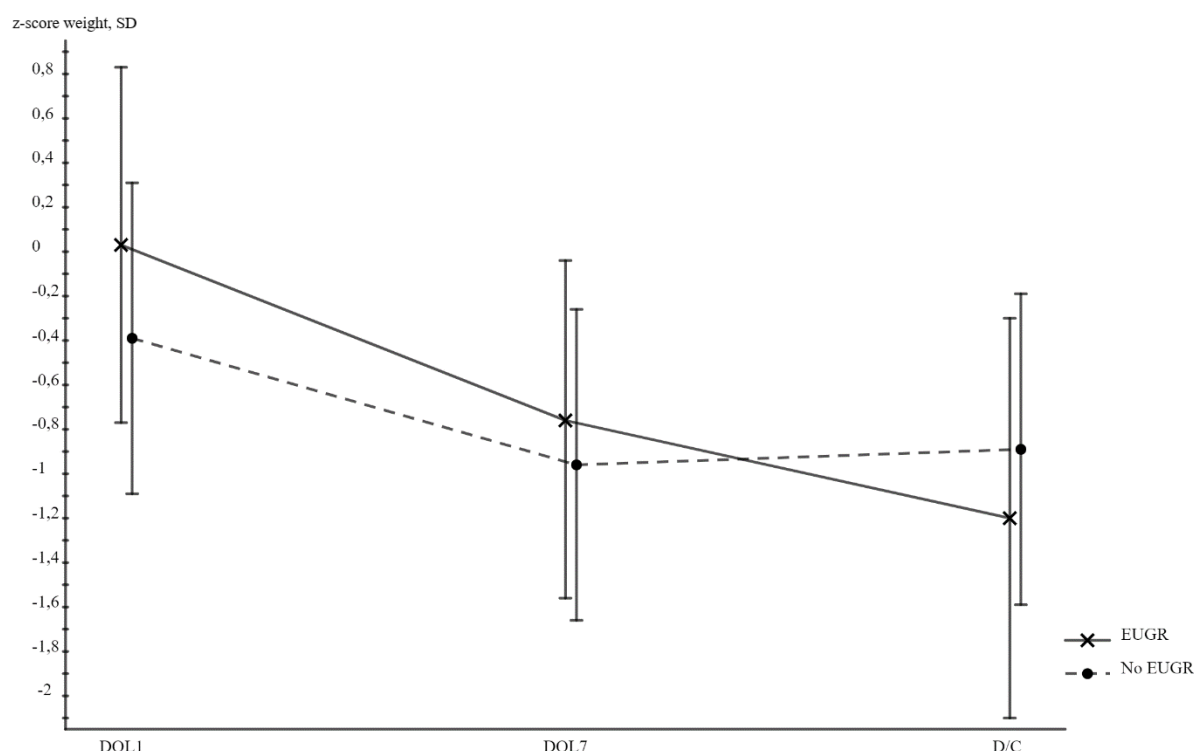
During the study period, 138 (18.8 %) infants had EUGR. In the overall population, the mean BW z-score decreased from -0.31 (0.8) at birth (DoL1) to -0.95 (0.8) at discharge (D/C) ( $p < 0.001$ ). This drop mostly occurred within the first week of life, with the BW z-score decreasing from -0.31 (0.8) at DoL1 to -0.92 (0.7) at DoL7 ( $p < 0.001$ ) (Table 2). No catch-up growth was observed thereafter. Compared to infants with adequate growth rates, EUGR infants had required a mean of 3.5 additional days to regain birth weight ( $p < 0.01$ ) and displayed a slower growth rate after DoL7 (Figure 1, Table 1).

Table 2: Nutrients and growth of the study population according to EUGR.

	<b>Overall population n = 735</b>	<b>EUGR n = 138</b>	<b>No EUGR n = 597</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Growth characteristics</b>				
<b>Weight z-score, mean <math>\pm</math> SD</b>				
DoL1	-0.31 $\pm$ 0.8	0.03 $\pm$ 0.8	- 0.39 $\pm$ 0.7	< 0.001
DoL7	-0.92 $\pm$ 0.7	-0.76 $\pm$ 0.8	-0.96 $\pm$ 0.7	< 0.01
D/C	- 0.95 $\pm$ 0.8	- 1.20 $\pm$ 0.9	- 0.9 $\pm$ 0.7	< 0.001
<b>Delta weight z-score, mean <math>\pm</math> SD</b>				
DoL1-DoL7	- 0.61 $\pm$ 0.3	- 0.79 $\pm$ 0.3	- 0.57 $\pm$ 0.2	< 0.001
DoL7-D/C	- 0.04 $\pm$ 0.3	-0.44 $\pm$ 0.4	0.05 $\pm$ 0.3	< 0.001
DoL1-D/C	- 0.64 $\pm$ 0.4	-1.26 $\pm$ 0.3	-0.5 $\pm$ 0.3	< 0.001
<b>Regaining birth weight (days), mean <math>\pm</math> SD</b>	9.1 $\pm$ 3.6	12 $\pm$ 4.6	8.5 $\pm$ 3	<0.001
<b>Nutrition data</b>				
<b>Breastfeeding at discharge, n (%)</b>	395 (53.7)	90 (65.0)	305 (51.0)	0.002
<b>PN initiation, n (%)</b>	440 (59.8)	99 (71.7)	341 (57.1)	0.001
<b>PN duration (days), mean <math>\pm</math> SD</b>	6.1 $\pm$ 6.3	6.1 $\pm$ 4.5	6.1 $\pm$ 6.8	0.8
<b>PN solutions, n (%)</b>				0.07
Individualized	9 (2.0)	1 (1.0)	8 (2.3)	
Industrialized	231 (52.5)	57 (57.6)	174 (51.0)	
Standardized	200 (45.4)	41 (41.4)	159 (46.6)	
<b>Enteral feeding DoL7</b>				
<b>Volume intake (ml/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	132 $\pm$ 32	120 $\pm$ 32	135 $\pm$ 31	< 0.001
<b>Energy intake (kcal/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	91 $\pm$ 25	79 $\pm$ 24	94 $\pm$ 25	< 0.001
<b>Protein intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	2.8 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 1.2	< 0.001
<b>Lipid intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	4.4 $\pm$ 1.2	3.9 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 1.2	< 0.001
<b>Parenteral feeding DoL 7</b>				
<b>Number, n (%)</b>	94 (12.8)	26 (18.8)	68 (11.4)	0.01
<b>Energy intake (kcal/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	47 $\pm$ 23	39 $\pm$ 23	50 $\pm$ 23	0.04
<b>Protein intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	1.6 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.9	0.10
<b>Lipid intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	1.3 $\pm$ 1.0	1.3 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.1	0.66
<b>Total nutrient DoL7</b>				
<b>Volume intake (ml/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	142 $\pm$ 25	131 $\pm$ 25	144 $\pm$ 25	< 0.001
<b>Energy intake (kcal/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	96 $\pm$ 21	84 $\pm$ 21	99 $\pm$ 21	< 0.001
<b>Protein intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	3.0 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 1.0	3.1 $\pm$ 1.1	< 0.001
<b>Lipid intake (g/kg), mean <math>\pm</math> SD</b>	4.5 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.1	< 0.001

Legend: EUGR, extra uterine growth restriction for weight; SD, standard deviation; DoL, day of life; D/C, discharge; PN, parenteral nutrition.

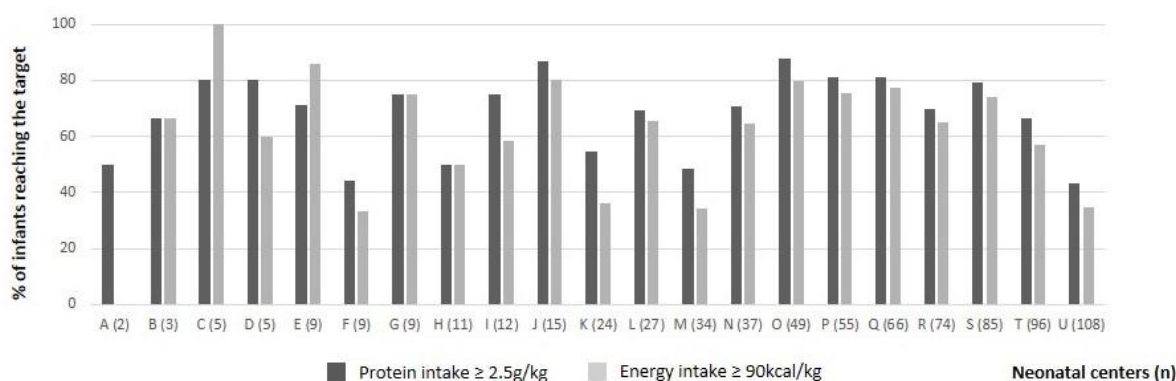
*Figure 1: z-score weight change between birth and discharge by EUGR.*



Legend: z-score weight expressed as standard deviation; EUGR, extra uterine growth restriction for weight; DOL, day of life; D/C, discharge;  $p < 0.001$ .

At DoL7, the mean enteral intake was 132 (32) ml/kg. HM remained the main source of enteral feeding (61 %) but fortification was prescribed in only 57 % of the infants fed HM. HM was less frequently fortified in EUGR infants compared to infants with appropriate growth (41 % and 62 %, respectively,  $p < 0.001$ ). At D/C, 55 % of the infants were breastfed, and 37 % of them received infant formula as a complement. At DoL1, 436 (59.4 %) infants received parenteral nutrition (PN), with solutions free of proteins and lipids in 12.5 % and 68 % of infants respectively. At DoL7, 94 (12.8 %) infants were receiving PN, but 31.1 % remained free of lipids. In this study population, 61.3 % and 68.4 % of 1-week-old infants received more than 90 kcal/kg/day of energy and more than 2.5 g/kg/day of proteins, respectively. Figure 2 shows the percentages of MP infants reaching these DoL7 nutrition targets ( $\geq 90$  kcal/kg/day of energy and  $\geq 2.5$  g/kg/day of proteins) according to the neonatal center.

*Figure 2: Percentage of moderately preterm infants reaching the target at the end of first week according to neonatal centers.*



Additional data showed the growth characteristics and nutrient intake during the first week according to GA (Table 4).

#### Early nutrient intake and EUGR rate

Compared to infants with adequate growth rates, infants with EUGR were more likely to be born with a lower GA ( $p < 0.001$ ), a higher birth weight z-score ( $p < 0.001$ ), and to have RDS ( $p = 0.003$ ). At DoL7, infants were mostly enterally fed, but the PN needs were higher (18.8 % vs. 11.4 %,  $p < 0.001$ ) in EUGR infants, with a 22 % reduction in PN energy intake, while protein and lipid intakes were unchanged. At the end of the first week of life, EUGR infants received lower enteral volume (120 vs. 135 ml/kg/d,  $p < 0.001$ ), with 16 % less enteral energy ( $p < 0.001$ ), and 24 % less enteral protein ( $p < 0.001$ ) intake. Total (enteral and parenteral) energy (-15 %,  $p < 0.001$ ) and protein (-35 %,  $p < 0.001$ ) intake at DoL7 were significantly lower in EUGR infants (Table 2). After adjusting for principal perinatal factors (GA, BW z-score at DoL1, RDS, nPPC use, CRBI, severe brain injuries, length of hospital stay, neonatal unit volume, and PN duration), early nutrient intake was associated with EUGR. The model 1 shows for each 10 kcal/kg/d increase energy intake at DoL7 a lower odds of EUGR (OR [95 % CI] = 0.73 [0.66-0.82];  $p < 0.001$ ) (Table 3). In the model 2, each 1 g/kg/d increase protein intake at DoL7 was associated with a reduced odds of EUGR of about 50 % with OR [95 % CI] = 0.54 [0.44-0.67] ( $p < 0.001$ ).

Table 3: Results from multivariate generalized logistic regression modelizing EUGR with energy or protein intake at the end of first week.

	Model 1		Model 2	
	OR (CI 95%)	<i>p</i>	OR (CI 95%)	<i>p</i>
<b>z-score BW DoL1</b>	1.59 (1.02-2.94)	<0.0001	2.21 (1.62-3.00)	<0.0001
<b>RDS</b>	2.15 (1.06-4.32)	0.034	-	-
<b>nPPC</b>				
No nPPC			Reference	
nPPC < 24h	-	-	1.26 (0.73-2.16)	0.4063
nPPC ≥ 24h			2.02 (1.14-3.58)	0.0157
<b>Lenght of hospital stay</b>	1.04 (1.02-1.06)	<0.0001	1.03 (1.01-1.06)	<0.0001
<b>Neonatal unit admission volume</b>				
Group 1	Reference		Reference	
Group 2	0.53 (0.22-1.48)	0.029	0.35 (0.15-0.79)	0.0120
Group 3	0.40 (0.18-0.91)	0.250	0.55 (0.21-1.46)	0.2292
<b>Total energy intake at DoL7</b>	0.97 (0.96-0.98)	<0.0001	-	-
<b>Total protein intake at DoL7</b>	-	-	0.54 (0.44-0.67)	<0.0001

Legend: EUGR, extra uterine growth restriction for weight; Model 1, multivariate generalized logistic regression modelizing EUGR with energy; Model 2, multivariate generalized logistic regression modelizing EUGR with protein; OR, odd ratio; CI, confidence interval; BW, body weight; DoL, day of life; RDS, Respiratory distress syndrome; nPPC, nasal positive pressure continuous; Group 1, less than 20 MP infants admitted during the study period; Group 2, 20 to 50 MP infants admitted during the study period; Group 3, more than 50 MP infants admitted during the study period.

## Discussion

In this population-based study of MP infants, we found that approximately 19 % of infants had EUGR that mostly occurred during the first week of life. Nutritional practices varied between neonatal units, which led to wide ranges in early protein and energy intake. In this study, about 60 % of infants did not reach the recommended targeted nutrition intake at the end of the first week of life. We also found that early energy and protein intake positively influenced neonatal growth.

Growing evidence suggests that MP infants experience postnatal growth failure during the neonatal period (16). In contrast to studies on VPT and EPT infants, few studies have described neonatal growth and nutrition in MP infants. In a single study of 235 infants with a mean GA of 33 weeks, Gerritsen et al. reported a decrease of -0.4 in the BW z-score from birth

to D/C (21). In a regional population study of 450 MP infants, in the US, Blackwell et al. reported a BW z-score decreased of 0.67 (18), a difference similar to that observed in our population study with a larger size. Neither study reported EUGR rates. We also found that growth failure mostly occurred during the first week of life without significant catch-up before D/C. The growth rate continued to be slower in EUGR infants and slightly accelerated in appropriate-growth infants. Taken together, these findings suggest that postnatal growth failure, is of concern in a population at a low risk of neonatal complications since it may predispose the infants to neonatal morbidity and may later affect long-term neurocognitive outcomes (23,24). Pediatricians caring for these infants should be aware of this risk and implement appropriate nutritional strategies.

The influence of early nutrition on neonatal growth has been little investigated in MP infants, as most studies have focused on VPT and EPT infants (14, 25). In the last immature population, early deficits in protein and energy intake during the first 2 weeks of life affect neonatal growth and long-term neurocognitive functions (26, 27). Similarly, in a population of MP infants, Gerritsen showed that every 1 g/kg/d increase in mean daily protein intake in the first week resulted in a BW z-score increase of 0.34 (95 % CI, 0.14–0.53) (21); only half of the infants reached the recommended protein intake at DoL7. Similar positive association was observed in our study with a 50 % reduction in EUGR. We also found that each 10 kcal/kg/d increase at the end of the first week of life was associated with a 27 % lower odds of EUGR at D/C (OR 0.73; 95 % CI, 0.66-0.82). These findings highlight the determinant role of early nutrition strategies on neonatal growth in MP infants, who mostly failed to reach the recommended target nutrition intake at the end of the first week of life (28, 19, 21). In our study, only 60 to 70 % of infants received the targeted energy (90-120 kcal/kg/d) and protein intake (2.5-3.5 /kg/d) at the end of the first week (29, 30). The percentage of MP infants reaching these targets also varied greatly between centers. These findings suggest that the initiation of adequate nutrition was insufficient in MP infants, and that the recommended intakes were difficult to deliver at the end of the first week, when targeted nutrition intake should be achieved.

Insufficient early protein and energy intake may mostly result from inadequate enteral feeding practices. In MP infants, the risks of parenteral nutrition-related complications (venous thrombosis, infections, pain) outweigh those of enteral nutrition, and the use of PN is limited. In our study, enteral feeding represented the principal nutritional support and accounted for a significant part of macronutrient intake at the end of the first week. HM was the principal enteral feeding with 60 % of the infants being breastfed during hospitalization and 55 % remained so at discharge; however, only 60 % of breastfed infants received a fortifier in HM at the end of

first week. HM fortification was often less used in MP infants than in VPT/EPT infants because they are considered to be at lower risk of growth failure and neonatal morbidities. We observed that, at DoL7, enteral feeding (volume, energy, protein, and lipid) intake was significantly lower in EUGR infants and HM was less frequently fortified. HM is the preferred feeding for preterm infants because of its beneficial effects both in the short-term (risk of infection, NEC, feed tolerance) and long-term outcomes (neurodevelopmental outcomes, cardiovascular risks, and bone health) (31). However, fortification is commonly discontinued when the infant begins to suckle the breast leading to a reduced protein intake during this transition period, while MP infants needs are higher than those of term newborns to meet the metabolic demand (32). All of these nutritional practices may over-expose infants to early nutritional deficits and may explain why the growth rate continued to be slow in EUGR infants during their hospital stay. Observational studies performed in MP and late preterm infants showed that the average time of initiation of enteral feeding, the advancement of feeding volume, and the rate of HM fortification vary greatly (19, 16). Nutritional practices should prefer HM with early use of fortification, including a rapid increase in enteral volumes, and the use of preterm formula, if required, as a supplement during the transition to suckling (33, 34, 35).

This study has some limitations. Data on daily nutrition intake and growth parameters for different times of hospital stay were not available; thus, we could not evaluate the first-week cumulative macronutrient intake and growth velocity. We were also un-able to investigate factors influencing length and head circumference growth due to large amounts of missing data. Another limitation was the accurate estimation of metabolizable nutritional intake in enteral nutrition. There was high variation between the donors' HM and own breastfeeding, inter-individual HM composition and in the expressed HM composition because of collection and storage conditions and the stage of lactation. Further studies may include macronutrient dosage in HM to better evaluate the role of each macronutrient. The strength of this study was that it revealed the growth and nutrition support differences in a population of less immature infants mistakenly considered to be at a low risk of growth failure. The infants were born in neonatal units of different sizes and levels of care. We found that infants receiving care in the units receiving the largest number of MP infants each year were less likely to be EUGR. Neonatal volume activities were considered as an indicator of the quality of care, with low morbidity and mortality observed in high-volume neonatal units (36). However, the variable we used as a surrogate marker of medical staff experience needs to be better defined and adjusted to the center level of care and perinatal/neonatal morbidities.

In conclusion, MP infants are prone to developing postnatal growth restriction

associated with suboptimal early nutrient intake. Medical staff should be aware of the risk of postnatal growth failure, which may occur within the first days after birth, and should optimize enteral feeding from birth onwards to prevent energy and protein deficits. The possible link between early nutrition and long-term neurologic and developmental outcomes in MP infants needs to be defined (37).

### Additional data

*Table 4: Growth characteristics and nutrient intake during first week according to gestational age.*

	<b>32 weeks n=170</b>	<b>33 weeks n=200</b>	<b>34 weeks n=365</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Growth characteristics</b>				
<b>Delta z-score DoL1-D/C, mean <math>\pm</math>SD</b>	-0.69 $\pm$ 0.55	-0.63 $\pm$ 0.43	-0.64 $\pm$ 0.38	<i>0.41</i>
<b>EUGR, n (%)</b>	47 (27.6)	35 (17.5)	56 (15.3)	<i>0.003</i>
<b>Nutrition data</b>				
<b>PN initiation, n (%)</b>	142 (83.5)	146 (73.0)	146 (40.0)	<i>&lt;0.001</i>
<b>PN duration (days), mean <math>\pm</math>SD</b>	7.3 $\pm$ 8.5	4.3 $\pm$ 4.8	1.9 $\pm$ 3.6	<i>&lt;0.001</i>
<b>Total nutrient DoL7</b>				
<b>Fluid intake (ml/kg), mean <math>\pm</math>SD</b>	142 $\pm$ 29	141 $\pm$ 28	139 $\pm$ 29	<i>0.74</i>
<b>Energy intakes (kcal/kg), mean <math>\pm</math>SD</b>	91 $\pm$ 23	96 $\pm$ 19	98 $\pm$ 21	<i>0.002</i>
<b>Protein intakes (g/kg), mean <math>\pm</math>SD</b>	2.7 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 1.1	<i>&lt;0.0001</i>
<b>Lipid intakes (g/kg), mean <math>\pm</math>SD</b>	4.1 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 1.1	<i>&lt;0.0001</i>

Legend: DoL, day of life; D/C, discharge; ; SD, standard deviation; EUGR, extra uterine growth restriction; PN, parenteral nutrition.



# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## Résumé

*Contexte* : Les nouveau-nés modérément prématurés (MP) constituent une population vulnérable et des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent un risque élevé de restriction de croissance postnatale. Cependant, les déterminants de la croissance néonatale, y compris l'alimentation précoce, ont été peu étudiés.

*Objectif* : Déterminer l'influence des apports nutritionnels de la première semaine sur la croissance néonatale dans une population de nouveau-nés MP.

*Patients et méthodes* : Cette étude observationnelle, régionale, en population, incluait tous les nouveau-nés avec un âge gestationnel (AG) entre 32<sup>0/7</sup> et 34<sup>6/7</sup> semaines d'aménorrhée (SA) entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2017 dans la région sud-est de la France. Des données sur la morbidité néonatale, l'alimentation entérale et parentérale et les apports nutritionnels au septième jour de vie 7 (J7) ont été recueillies. Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) a été défini comme une diminution du z-score de poids de plus de 1 déviation standard (DS) entre la naissance et la sortie de l'hôpital. Des analyses de régression logistique multivariées ont été utilisées pour évaluer les facteurs associés au RCEU.

*Résultats* : 735 nouveau-nés MP ont été inclus avec un AG et un poids à la naissance moyens (DS) de 33,2 (0,8) SA et 2005 (369) g respectivement. La variation moyenne du z-score de poids entre la naissance et la sortie était de -0,64 DS. Au cours de la période d'étude, 138 (18,8 %) nourrissons étaient atteints de RCEU. À J7, 87 % d'entre eux recevaient une alimentation entérale, mais seulement 60 % et 70 % avaient atteint les apports énergétiques et protéiques cibles de 90 kcal/kg/j et 2,5 g/kg/j respectivement. Par rapport aux nourrissons ayant une croissance adéquate, les nourrissons atteints de RCEU recevaient un volume d'alimentation entérale inférieur (135 (31) ml/kg contre 120 (32) ml/kg,  $p < 0,001$ ), mais également des apports énergétiques et protéiques totaux inférieurs de 15 % et 35 % ( $p < 0,001$ ) respectivement à la fin de la première semaine. Après une analyse multivariée, chaque augmentation d'énergie de 10 kcal/kg/j et de protéines d'1g/kg/j à J7 était associée à une réduction de la probabilité d'être atteint de RCEU avec un OR (IC à 95 %) de 0,73 (0,66-0,82;  $p < 0,001$ ) et 0,54 (0,44-0,67 ;  $p < 0,001$ ) respectivement.

*Conclusion* : Dans cette étude sur les nouveau-nés MP, le déficit énergétique et protéique de la première semaine a un impact négatif sur la croissance néonatale. L'alimentation entérale devrait être optimisée dès la naissance pour améliorer la croissance pondérale néonatale des nouveau-nés MP.

**Mots clés** : enfants prématurés, nutrition, prématurité modérée, retard de croissance extra utérin