

COMMUNICATION

Conséquences de la nutrition périnatale sur le développement

MOTS-CLÉS : TROUBLES NUTRITIONNELS DU FŒTUS. PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES NUTRITIONNELS CHEZ LE NOURRISSON

Effects of perinatal nutrition on developmental outcomes

KEY-WORDS (Index Medicus): FETAL NUTRITION DISORDERS. INFANT NUTRITIONAL PHYSIOLOGICAL PHENOMENA

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Jean-Michel HASCOËT *

RÉSUMÉ

Le caractère multifactoriel de la croissance périnatale où les facteurs environnementaux viennent moduler les potentialités génétiques est désormais bien établi. La qualité de la nutrition fœtale anténatale, dépendant de la nutrition maternelle mais aussi de certains facteurs environnementaux comme le tabac, influence significativement le développement de l'enfant. Après la naissance, il apparaît que les recommandations nutritionnelles classiques, en particulier pour l'enfant né prématurément, qui privilégient la tolérance nutritionnelle, ne sont peut-être plus adaptées. Elles entraînent un déficit protéino-calorique responsable d'une restriction de croissance post-natale que l'on essaye ensuite de rattraper avec une surcharge nutritionnelle relative, non dénuée d'effets secondaires. Les études actuelles introduisent le concept de périodes critiques où la qualité de l'apport nutritionnel pourrait modifier le devenir développemental des enfants. Tous ces éléments ouvrent des perspectives de prévention des pathologies de l'âge adulte d'origine développementale.

SUMMARY

The multifactorial nature of perinatal growth is now well established. The perinatal environment modulates each infant's genetic potential. Antenatal nutrition is dependent on

* Néonatalogie, Maternité Régionale Universitaire A. Pinard, 10 rue du Dr Heydenreich, et Équipe d'Accueil 3450 Université de Lorraine — 54000 Nancy ;
e-mail : jm.hascoet@maternite.chu-nancy.fr

Tirés-à-part : Professeur Jean-Michel HASCOËT, même adresse
Article reçu le 8 janvier 2013, accepté le 8 avril 2013

maternal nutrition and is also subject to environmental factors such as tobacco smoke, which can significantly impact infant development. Current neonatal nutritional guidelines, aimed primarily at ensuring good nutrient tolerance, may no longer be optimal. Indeed, they can lead to malnutrition and growth retardation, and attempts to "catch up" through increased protein and calorie intake may have unwanted effects. Current data point to critical time windows during which nutritional optimization might improve infant development. New approaches could help to prevent adult diseases of developmental origin.

ASPECT MULTIFACTORIEL DE LA CROISSANCE PÉRINATALE

Depuis une vingtaine d'années, le versant inné de la croissance fœtale et néonatale a été bien identifié permettant de différencier les enfants avec restriction de croissance fœtale de ceux ayant simplement une petite taille constitutionnelle [1]. La reconnaissance des potentialités génétiques de la croissance repose sur des paramètres comme la taille et le poids pré gestationnels de la mère, son âge, mais aussi le sexe de l'enfant, le rang de naissance et son âge gestationnel [2]. Plus récemment, la possibilité d'une reprogrammation fœtale d'origine épigénétique a été découverte, grâce à des travaux de recherche en épidémiologie mettant en évidence les origines développementales de certaines maladies de l'adulte telles que l'insuffisance coronaire, l'hypertension artérielle, le diabète de type II, le syndrome métabolique, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique [3, 4]. On estime qu'environ 8 % soit plus de 60 000 enfants, prématurés ou non, sont exposés à cette situation chaque année en France. Ce problème est devenu une thématique de recherche du fait de son impact en Santé Publique. Une séance thématique de l'Académie nationale de médecine a ainsi récemment fait la synthèse des connaissances dans ce domaine, en précisant que des modèles évaluant les conséquences de la restriction de croissance anténatale ont pu être reproduits expérimentalement [5]. En pratique, nous nous trouvons devant un dilemme avec ces enfants de petit poids de naissance, entre favoriser un rattrapage de croissance et lutter contre le risque d'obésité. Le rôle de la nutrition maternelle, parmi les déterminants de ces pathologies chroniques, a d'abord été évoqué par l'observation des effets à long terme de la malnutrition maternelle durant la période fœtale [6]. Il est ensuite apparu que les conditions nutritionnelles maternelles jouaient un rôle majeur dans la croissance fœtale et la susceptibilité aux pathologies chroniques, décrites en épidémiologie, tant par l'aspect quantitatif que qualitatif des macro- ou micronutriments absorbés par la future mère [7]. Ces observations ouvrent des perspectives de prévention des pathologies chroniques évoquées, dès la période périnatale.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Intriqués avec les éléments nutritionnels, d'autres facteurs, toxiques ou environnementaux, peuvent être déterminants lors de la grossesse. Ceux-ci influencent la programmation fœtale d'une part mais aussi la plasticité développementale, c'est-

à-dire les capacités d'adaptation du fœtus à son environnement [6, 8]. Ainsi par exemple, le rôle du tabagisme maternel est incriminé par l'étude épidémiologique de deux cohortes évaluant la relation entre le tabagisme maternel et paternel, sur la croissance de la descendance avec un suivi à 3, 12, 24 et 48 mois [9]. Les résultats de cette étude montrent que le tabagisme maternel est non seulement associé à un retard de croissance intra-utérin mais que, dès l'âge de 3 mois, les enfants de mères fumeuses ont un index de masse corporelle significativement plus élevé que les enfants nés de mères non fumeuses. Le tabagisme maternel est ainsi associé à un risque accru d'obésité secondaire précoce, paradoxal chez des enfants nés hypotrophes [9]. Le tabagisme maternel semble aussi responsable de perturbations épigénétiques qui vont bien au-delà du problème nutritionnel [10] ou vasculaire induit par la nicotine. Cette dernière entraîne une hypoperfusion fœtale par augmentation des résistances vasculaires placentaires sur le versant fœtal [11], mais aussi des altérations structurelles des villosités placentaires [12]. Par ailleurs, dans une étude de 750 enfants nés de 731 mères représentatives d'une population de 4 439 femmes ayant accouché à la Maternité régionale universitaire A. Pinard de Nancy, nous avons montré que la prévention devait également concerner les pères [13]. En effet, si la moitié des mères fument lorsque le père fume aussi, 9 % des futures mamans seulement exposent leur fœtus au tabac si le père ne fume pas. Par ailleurs, la moitié des fumeuses a réussi à arrêter le tabac pendant la grossesse si le père ne fumait pas contre seulement 29 % ($p = 0,012$) si le père fumait. Enfin, l'analyse logistique a montré que le tabagisme du père était un facteur associé au risque de prématurité dans cette population (OR = 1,68 [0,92-3,06]) [13]. De même, si l'impact d'une hypoxie chronique lié à une résidence en haute altitude a depuis longtemps été associé à une baisse significative du poids de naissance, une étude récente a mis en évidence des mécanismes d'adaptation à cet environnement [14]. Cette étude, réalisée en Bolivie, a comparé trois groupes de femmes dont les parents et grands parents étaient d'origine andine, européenne ou métis. Cette étude a montré que si la naissance en altitude (La Paz ou Oruro à 3 200-4 100m) était associée à une baisse du poids de naissance quel que soit le groupe concerné, par rapport à une naissance à basse altitude (Santa Cruz à 416 m), le groupe andin présentait significativement moins de retard de croissance intra-utérin après prise en compte des pathologies maternelles confondantes (13 % vs. 16 % et 33 %, $p < 0,01$, respectivement) lorsque la naissance se produisait en haute altitude [14].

INFLUENCE DE LA NUTRITION POSTNATALE SUR LE DÉVELOPPEMENT

Après la période anténatale, la question qui se pose concerne le rôle de la nutrition et de la croissance postnatale précoce sur le développement ultérieur des enfants, a fortiori si ceux-ci sont nés prématurés et/ou hypotrophes. Peut-on espérer prévenir l'apparition, ou au moins diminuer ou retarder le risque de survenue d'anomalies du développement à long terme, en optimisant la nutrition précoce de ces enfants ?

Singhal et Coll. ont évalué la pression artérielle à 6-8 ans chez 153 enfants nés à terme, hypotrophes, et inclus dans une étude de cohorte où ils étaient tirés au sort entre une alimentation standard et une alimentation enrichie par 28 % de ration protéique supplémentaire. Ils ont observé une pression artérielle moyenne et diastolique significativement plus élevée dans le groupe ayant eu une alimentation enrichie en période néonatale. Ainsi, dans cette étude, un gain pondéral plus rapide en période postnatale précoce était associé à une tension artérielle plus élevée à l'âge de 6-8 ans [15].

Ehrenkrantz et coll. ont évalué le devenir neuro-développemental et les capacités cognitives à moyen terme d'un groupe de 600 grands prématurés et prématurés hypotrophes de 501 à 1 000 g à la naissance. Ils ont établi une relation statistique significative entre la cinétique de croissance, évaluée tout au long de l'hospitalisation, et le devenir psychomoteur entre 18 et 22 mois d'âge corrigé [16]. Dans cette étude, un gain pondéral moyen > 18 g/j et une croissance de périmètre crânien $> 0,9$ cm/semaine étaient associés à une meilleure croissance, une moindre fréquence de paralysies d'origine cérébrale, et à de meilleurs scores aux tests psychométriques de Bayley II [16]. Bien que signalant les limites de leur étude, les auteurs concluent que la cinétique de croissance précoce devrait être surveillée très étroitement : en cas de fléchissement des courbes en dessous de certains seuils, une réévaluation de l'apport protéino-calorique devrait être effectuée et celui-ci probablement optimisé [16]. Cette étude souligne l'importance d'une meilleure surveillance des enfants, prématurés ou non, quand à leur croissance. Si on suit les conclusions des auteurs, peut-on spéculer qu'en améliorant la croissance par un apport nutritionnel accru, on pourrait également améliorer le développement neuro-cognitif des enfants ? En fait, la situation est beaucoup plus complexe. D'une part, dans l'étude d'Ehrenkrantz, les auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'il existe un biais de confusion puisque les enfants les moins malades sont ceux qui ont la meilleure croissance. Il semble donc plus s'agir d'une association non causale que d'un lien direct. Néanmoins, plusieurs travaux dont l'étude de Cormack et coll. [17] ont mis en évidence une relation positive entre l'apport protéique très précoce et le devenir à moyen terme des enfants. Dans cette étude, les auteurs ont ainsi évalué 2 cohortes comparables de 40 nouveau-nés très prématurés de 27 semaines d'âge gestationnel moyen, et de poids de naissance $< 1 500$ g, recevant respectivement 3,2 g/Kg.j et 2,4 g/Kg.j de protéines pendant la première semaine de vie. Les résultats ont montré que les enfants ayant reçu une quantité plus élevée de protéines avaient un meilleur développement psychomoteur évalué par le score de Bayley III à 18 mois que les autres [17]. En revanche, tant les études de Barker sur la plasticité développementale que l'étude de Matijasevich sur l'impact du tabagisme parental ont montré qu'un apport nutritionnel excessif chez des nouveau-nés ayant subi une reprogrammation épigénétique de par la confrontation avec un environnement potentiellement hostile, pouvait conduire rapidement à l'obésité [3, 9]. Nous nous trouvons donc bien devant un dilemme : certaines études montrent qu'il faudrait augmenter les apports protéino-caloriques en période néonatale mais d'autres démontrent qu'un apport

nutritionnel excessif, dont le niveau reste à définir, aurait des conséquences délétères sur le devenir à long terme de ces enfants.

RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES POUR LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ : CONCEPT DE DÉFICIT CUMULÉ

Une partie de la réponse se trouve peut-être dans l'observation des conséquences des recommandations nutritionnelles chez l'enfant de petit poids de naissance, introduisant le concept de « déficit cumulé ». Embleton et coll. ont ainsi observé de manière longitudinale les conséquences des recommandations nutritionnelles actuelles sur la croissance, en la comparant aux apports théoriques recommandés de 120 Cal/Kg/j et de 3 g/Kg/j de protéines, considérés comme le niveau permettant d'obtenir une croissance proche de celle qu'auraient eu les enfants s'ils étaient restés *in utero* [18]. Cette étude observationnelle a concerné 105 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel ≤ 34 semaines, et de poids de naissance moyen ≤ 1750 g. Les apports nutritionnels et la croissance ont été recueillis quotidiennement. Les auteurs ont calculé le déficit cumulé en énergie et en protéines par rapport à la cible nutritionnelle. Ils ont observé que cette cible n'était quasiment jamais atteinte avant la fin de la première semaine de vie, entraînant un déficit cumulé de l'ordre de 406 et 335 Cal/Kg chez les nouveau-nés ≤ 30 semaines et ≥ 31 semaines de gestation respectivement. De même, le déficit cumulé en apport protéique était de 12 et 22 G/Kg respectivement. Au bout de 5 semaines de vie, ce déficit cumulé était de 813 Cal/Kg et 382 Cal/Kg chez les enfants nés avant ou après 31 semaines de gestation, avec un déficit protéique cumulé de 23 et 13 G/Kg respectivement. Les conséquences sur la croissance étaient un déficit pondéral d'1,14 et 0,82 déviations standard à la moyenne, exprimée en z-score, par rapport au poids de naissance, donc plus marquée chez les enfants les plus immatures et les plus vulnérables [18]. Cette observation démontre que les recommandations actuelles, fondées sur une volonté de tolérance maximale des apports nutritionnels parentéraux, et par une introduction lente et progressive des nutriments, est directement associée au retard de croissance post natal, observé chez plus de la moitié des anciens prématurés, eutrophiques à la naissance [19]. En effet, une nutrition parentérale précoce plus *agressive* fait craindre une intolérance glucidique et des altérations du métabolisme des acides aminés, tant que l'adaptation endocrinienne à la vie extra-utérine n'est pas installée, en particulier la sécrétion d'insuline et la néoglucogénèse [20]. Par ailleurs, une augmentation trop rapide de l'alimentation orale peut contribuer à la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante [21].

Toutefois, un des progrès les plus marquants des années 2000 en Néonatalogie a été la diffusion systématique de la maturation par corticostéroïdes anténatals. Cette maturation dont l'objectif premier était de diminuer l'incidence et la sévérité des détresses respiratoires du prématuré permet en fait d'obtenir une maturation non spécifique de tout le système enzymatique de l'organisme. Objectivement, les

nouveau-nés sont globalement moins malades à la naissance, à âge gestationnel comparable, et leur adaptation à la vie extra-utérine apparaît significativement plus rapide. De ce fait, Senterre et Rigo ont proposé d'augmenter les apports nutritionnels précoces des nouveau-nés prématurés pariant sur une amélioration de leur tolérance nutritionnelle [22]. Dans une étude observationnelle, ils ont ainsi évalué 84 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel de $27,8 \pm 1,3$ semaines et de poids de naissance de 978 ± 156 g. En augmentant les apports protéino-énergétiques dès le premier jour de vie, ils ont pu réduire le déficit cumulé décrit par Embleton, réussissant à stabiliser la perte pondérale dès le 3^e jour de vie, autour de 0,6 z-score. Ils ont également observé une tolérance glucidique et digestive tout à fait satisfaisante, en introduisant l'alimentation orale dès la naissance. Cette observation pourrait permettre, si son intérêt était confirmé, de modifier l'attitude qui consiste à accepter un déficit nutritionnel et de la croissance précoce dans un souci de tolérance, qui n'est peut-être plus autant justifié depuis la maturation anténatale des nouveau-nés prématurés. Dans un second temps, l'attitude consistant à apporter une surcharge relative en nutriments pour essayer de rattraper ce déficit initial iatrogène pourrait être évitée. Cette attitude est d'autant moins justifiée que dans une étude de suivi longitudinal à 4 ans de 119 enfants nés très prématurés [23], nous avons récemment montré qu'une taille et un poids redevenus normaux à 4 ans pouvaient être associés à une tension artérielle systolique et diastolique légèrement plus élevées par rapport aux enfants restés petits à cet âge, c'est-à-dire en dessous d'une déviation standard (99,7/57,3 versus 94,0/52,8 mmHg (Systolique/Diastolique) respectivement, $p < 0,001$). Ces enfants semblent également exposés à un risque accru de glomérulosclérose puisque 19,3 % d'entre eux contre 6,8 % des enfants restés avec une taille inférieure à une déviation standard ($p = 0,04$), avaient un taux de microalbuminurie supérieur au seuil de 2 mg/mmol. Un rattrapage staturo-pondéral à 4 ans, faisant suite à un déficit cumulé initial, ne semble donc pas être le garant d'une bonne évolution chez ces enfants. À noter qu'avec la maturation par corticostéroïdes anténatals, la tolérance digestive est bien plus rapide et autorise une introduction quantitativement significative dès la naissance, améliorant ainsi la croissance ultérieure. Toutefois, il convient de se rappeler que le lait de femme n'est pas assez riche pour répondre aux besoins nutritionnels des prématurés et doit être enrichi en compléments adaptés [24]. Ce complément était traditionnellement standardisé en se basant sur des moyennes théoriques de composition du lait de femme, spéculant sur le fait que les variations éventuelles devaient être marginales. Mac Leod et coll. ont montré que ce postulat était inexact puisque la variabilité de la composition du lait de femme est en fait importante avec des valeurs pour les protéines de 16,6 g/L [13,4-27,6 g/L] (médiane [mini-maxi]) [25]. Dans cette étude, la croissance postnatale était directement corrélée à l'apport protéique réel reçu par les enfants. Il est donc important de compléter le lait de femme de façon spécifique et adaptée à sa composition réelle. Enfin, l'auxologie n'est pas le seul facteur à prendre en compte pour le bien être des enfants. Il nous faut désormais étudier soigneusement les modalités du rattrapage éventuel, peut-être en ayant réduit le déficit initial, pour bien comprendre cette évolution, ajuster la nutrition et améliorer leur déve-

loppement à long terme. Des études scientifiquement bien construites sont désormais nécessaires pour pouvoir conclure formellement.

CONCLUSION

Ces travaux introduisent le concept de période critique où la qualité de l'apport nutritionnel pourrait modifier le devenir développemental des enfants. On peut ainsi définir trois fenêtres d'intervention. La période embryonnaire où l'environnement est crucial pour l'expression des potentialités du phénotype [26, 27]. Il s'agit ici d'optimiser la nutrition périconceptionnelle. La deuxième période concerne le développement fœtal où l'apport nutritif materno-fœtal semble jouer un rôle essentiel pour un développement harmonieux du fœtus [28] et son orientation vers une trajectoire de croissance et un développement optimaux. La prévention du tabagisme joue ici un rôle synergique très important pendant cette période. Enfin, la nutrition post-natale précoce doit pouvoir être optimisée évitant ce paradoxe d'un retard nutritionnel accepté, suivi d'une surcharge nutritionnelle pour rattraper le déficit initial, mais pouvant conduire à l'obésité. On peut rappeler ici que la Nature elle-même a *prévu* que le colostrum, produit par la maman pendant les dix premiers jours suivant l'accouchement, soit significativement plus riche en protéines, avec un taux moyen au moins deux fois plus élevé [29], que le lait de croissance mature qui suit cette période initiale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MAMELLE N., BONIOL M., RIVIÈRE O., *et al.* — Identification of newborns with Fetal Growth Restriction in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur. J. Pediatr.* 2006, 165, 717-25.
- [2] MAMEMME N., COCHET V., CLARIS O. — Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol. Neonat.*, 2001, 80, 277-85.
- [3] BARKER D.J.P., OSMOND C., KAJANTIE E., ERIKSSON J.G. — Growth and chronic disease findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann. Hum. Biol.*, 2009, 36, 445-58.
- [4] BARKER D.J., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., *et al.* — Fental nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993, 341, 938-41.
- [5] SALLE B., CREPIN G., *et al.* — Séance thématique sur les déterminants périnataux de la santé, sur la pathologie de l'enfant et de l'adulte. Le rôle de la nutrition fœtale et néonatale. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, 475-530.
- [6] CHAVATTE-PALMER P., AL GUBORY L.K., PICONE O., HEYMAN Y. — Nutrition maternelle: incidence sur la fertilité de la descendance et importance de la période périconceptionnelle pour le long terme. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2008, 36, 920-9.
- [7] GICQUEL C., EL-OSTA A., LE BOUC Y. — Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 22, 1-16.

- [8] SANTOS F., DEAN W. — Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction*, 2004, 127, 643-51.
- [9] MATIJASEVICH A., BRION M.J., MENEZES A., *et al.* — Maternal smoking during pregnancy and offspring growth in childhood: 1993 and 2004 Pelotas Cohort studies. *Arch. Dis. Child*, 2011, 96, 519-25.
- [10] SUTER M.A., ANDERS A.M., AAGAARD K.M. — Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Mol. Hum. Reprod.*, 2013, 19, 1-6.
- [11] MORROW R.J., RITCHIE J.V.V., BULL S.B. — Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 159, 1069-71.
- [12] MOCHIZUKI M., MARUI T., MASUKO K. — Mechanism of foetal growth retardation caused by smoking during pregnancy. *Acta Physiol. Hung.*, 1985, 65, 295-304.
- [13] FORGES T., HASCOËT J.M., MONCEAU E., JUDLIN P., VIEUX R. — Paternal smoking impact on maternal smoking and perinatal outcome. *E-PAS*, 2011, 1150.7.
- [14] JULIAN C.G., VARGAS E., ARMAZA J.F., *et al.* — High-altitude ancestry protects against hyposia-associated reductions in fetal growth. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2007, 92, 372-7.
- [15] SINGHAL A., COLE T.J., FEWTRELL M., *et al.* — Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*, 2007, 115, 213-20.
- [16] EHRENKRANZ R.A., DUSICK A.M., VOHR B.R., *et al.* — Growth in the Neonatal Intensive Care Unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 2006, 117, 1253-61.
- [17] CORMACK B.E., BLOOMFIELD F.H., DEZOETE A., KUSCHEL C.A. — Does more protein in the first week of life change outcomes for very low birthweight babies? *J. Pediatr. Child Health*, 2011, 47, 898-903.
- [18] EMBLETON N.E., PANG N., COOK R.J. — Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, 2001, 107, 270-73.
- [19] MUCIGNAT V., DE MONTGOLFIER-AUBRON I., GRILLON C., *et al.* — Retard de croissance postnatal du grand prématuré: fréquence et facteurs de risque. *Arch. Pediatr.*, 2003, 10, 313-9.
- [20] GLUCKMAN P.D., SIZONENKO S.V., BASSETTE N.S. — The transition from fetus to neonate — an endocrine perspective. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1999, 88, 7-11.
- [21] FANARO S. — Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2012, 25, 54-6.
- [22] SENTERRE T., RIGO J. — Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012, 101, e64-70.
- [23] VIEUX R., HASCOËT J.M., FRANCK P., GUILLEMIN F. — Increased Albuminuria in 4-Year-Old Preterm-Born Children with Normal Height. *J. Pediatr.*, 2012, 160, 923-8.
- [24] AGOSTINI C., BUONOCORE G., CARNIELLI V.P., *et al.* — Enteral nutrient supply for preterm infants : commentary from teh European Society on Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, 50, 85-91.
- [25] MCLEOD G., SHERRIFF J., NATHAN E., *et al.* — Four-week nutritional audit of preterm infants born < 33 weeks gestation. *J. Pediatr. Child Health*, 2012, doi: 10.1111/jpc.12013 [*Epub ahead of print*].
- [26] FLEMING T.P., KWONG W.Y., PORTER R., *et al.* — The embryo and its future. *Biol. Reprod.*, 2004, 71, 1046-54.

- [27] McMILLEN I.C., McLAUGHLIN S.M., MUHLHAUSLER B.S., *et al.* — Developmental Origins of Adult Health and Disease: The Role of Periconceptual and Foetal Nutrition. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, 102, 82-9.
- [28] GODFREY K.M. — The Role of the Placenta in Fetal Programming — A Review. *Placenta*, 2002, 23, S20-7.
- [29] WU Z.C., CHIANG C.C., LAU B.H., *et al.* — Crude protein content and amino acid composition in Tawanese hyman milk. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2000, 46, 246-51.

DISCUSSION

M. Gilles CRÉPIN

Avez-vous identifié ou exploré des marqueurs biologiques liés à l'évolution de la grossesse (hormones de croissance...)?

L'allaitement maternel reste-t-il le meilleur aliment des nouveau-nés ? (prématurés, retard de croissance intra-utérin)

Pour les deux cohortes présentées ici, nous n'avons pas exploré de marqueur biologique pendant la grossesse. Pour la cohorte de grands prématurés, étudiés de façon longitudinale et prospective, nous avons recueilli les situations pathologiques de grossesse ayant conduit à la prématurité, y compris les toxiques comme le tabac.

La réponse à la deuxième question est simple : avantage au lait maternel, au plan qualitatif, dans tous les cas de figure. La qualité des nutriments permet une meilleure absorption et la tolérance alimentaire est également meilleure, avec une acquisition plus rapide de l'alimentation entérale complète. On observe, avec le lait maternel, une baisse d'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes et une amélioration des indicateurs d'acquisition de l'immunité comme les IgA sécrétoires par exemple. La colonisation digestive avec une flore prédominante en bifidobactéries s'installe préférentiellement avec le lait maternel.

La seule réserve concerne la composition quantitativement insuffisante pour les besoins des nouveau-nés prématurés ou hypotrophes. C'est pourquoi des fortifiants adaptés sont ajoutés pour ces populations d'enfants, enrichissant le lait maternel en protéines, calories, phosphore, calcium et oligoéléments.

M. Jean-Daniel SRAER

La glomérulosclérose est-elle histologiquement documentée ?

Les prématurés sont-ils suivis par les néphrologues pour prouver l'existence de glomérulosclérose ?

Nous n'avons pas réalisé de biopsie rénale chez les enfants étudiés, considérant le geste trop invasif dans le contexte d'une recherche clinique. La fonction rénale a été évaluée sur les bilans sanguins et urinaires classiques avec prise en compte de l'augmentation de la micro albuminurie et de la bêta2microglobulinurie comme indicateurs d'un risque accru de glomérulosclérose.

Par ailleurs, les enfants sont suivis longitudinalement par M^{me} le Professeur Vieux, qui est néonatalogiste et néphropédiatre, investigateur principal de cette étude. Outre les résultats présentés à 5 ans, nous poursuivons le suivi longitudinal de cette cohorte qui a aujourd'hui 8 ans d'âge postnatal.

M. Jacques BATTIN

A-t-on des preuves que l'allaitement au lait maternel par rapport au lait artificiel protégerait des maladies allergiques ? Selon que l'enfant est né par voie naturelle ou par césarienne, le microbiote intestinal étant différent, cela a-t-il des conséquences sur le développement ?

Il existe des travaux bien documentés démontrant que les enfants nourris au lait de mère développent significativement moins de dermatite atopique que ceux nourris par des formules infantiles développées à partir de lait de vache. On peut citer ici, par exemple le travail de Kalliomaki et coll. publié dans *Journal of Allergy Clinic and Immunology* en 2001. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence pour les allergies respiratoires comme l'ont rappelé Murray et coll. en 2005.

Les différences observées en fonction de la voie d'accouchement sont effacées par la nature de l'alimentation qui prime sur l'établissement d'une flore prédominante en bifidobactéries. Les enfants alimentés au lait maternel ont une flore favorisant l'établissement de leur immunité et présentent moins d'infections digestives ultérieurement (diarrhées, gastro-entérites). Ils ont de ce fait un développement globalement légèrement meilleur que ceux nourris par des formules infantiles.

M. Pierre GODEAU

Un régime végétarien chez la mère peut-il induire un déficit protéique chez l'enfant prématuré ou non ?

Il a clairement été démontré que les régimes végétariens pendant la grossesse étaient source de carences variées pour la maman elle-même, du fait des besoins accrus liés à l'état de grossesse, et pour l'enfant. Des hypotrophies du même type que celles rencontrées en cas de dénutrition et des carences parfois sévères en vitamines, comme la vitamine B12 en particulier, ou des déséquilibres dans les profils d'acides aminés ou lipidiques des enfants ont été décrits. Ce type de régime est clairement à éviter de même que les régimes hypocaloriques à la mode dans certains milieux.

M. Pierre BÉGUÉ

Comment avez-vous abordé la surveillance rénale de ces nouveau-nés ? Y a-t-il un lien entre ceux qui sont atteints d'une glomérulosclérose rénale et ceux qui, plus tard, ont des reins de petite taille ?

Au plan biologique, les enfants ont été explorés par des bilans sanguins et urinaires de leur fonction rénale, de façon hebdomadaire pendant le premier mois de vie puis lors de bilans annuels. Il est établi que la taille des reins est proportionnelle au nombre d'unités néphroniques. De ce fait, on peut spéculer que la réserve fonctionnelle de ces enfants est

diminuée et que le risque d'insuffisance rénale à l'âge adulte est augmenté. En l'absence de contrôle histologique, il n'est pas possible d'aller plus loin dans les corrélations.

M. Jacques MILLIEZ

Existe-t-il une particularité de croissance post-natale pour les enfants nés de grossesse gémellaire ou triple ?

En dehors des situations pathologiques particulières avec déséquilibres hémodynamiques, il n'y a pas de particularité directement liée à la multiparité. En revanche, ces grossesses étant plus souvent incidentées de prématurité, on observe les mêmes troubles de croissance que chez tout prématuré, troubles que nous essayons de prévenir aujourd'hui comme je l'ai décrit dans mon exposé.

