



Né^oClub

un événement médical Chiesi

—— édition 2022 - 12^{ème} édition ——

Nutrition et Supplémentation

Synthèse des communications

Sous la coordination du **Pr. Cyril Flamant**
Chef de service, Réanimation et Médecine néonatale ; CHU Nantes

NéoClub

un événement médical Chiesi

sommaire

- 1. Supplémentations chez les prématurés :
Na, Cl, K, zinc 4**
Dr. Laure Simon
CHU Nantes
- 2. Supplémentations phosphocalciques
et vitaminiques en néonatalogie 12**
Dr. Emmanuelle Motte-Signoret
CHI Poissy
- 3. Supplémentation en protéines 18**
Pr. Alexandre Lapillonne
Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
- 4. Supplémentation en fer
chez les prématurés 22**
Dr. Laure Simon
CHU Nantes

édito

Pr. Cyril Flamant

C'est un réel plaisir que d'écrire ces quelques lignes éditoriales pour introduire la brochure sur les **supplémentations en Néonatalogie** sous l'égide du laboratoire Chiesi.

Cette brochure fait suite à la 12^{ème} journée du Neoclub organisée à Paris le 25 novembre 2022. Elle comprend les données scientifiques qui ont été présentées par 3 experts du domaine : le Dr. L. Simon (Nantes) sur les apports hydro-électrolytiques et la prévention de l'anémie, le Dr. E. Motte-Signoret (Poissy) sur les apports phosphocalciques et le Pr. A. Lapillonne (Paris) sur les apports protidiques chez le nouveau-né.

Qu'ils soient ici vivement remerciés, à la fois pour leur intervention lors de la journée du NéoClub et pour leur précieux travail de relecture.

Le NéoClub est composé de 30 membres impliqués en Médecine Néonatale qui se retrouvent annuellement pour interagir pendant une journée sur une thématique. Cette rencontre permet de profiter à la fois d'un contenu scientifique d'expert et en même temps d'interagir au sein du groupe pour s'enrichir de l'expérience d'autres centres.

Au nom de l'ensemble des acteurs de santé en Néonatalogie, je remercie tous ceux qui se sont investis dans la parution de cette première brochure, en particulier Yoni Athéa (laboratoire Chiesi) et je souhaite qu'elle soit suivie par de nombreuses autres dans le cadre des journées du Neoclub !

Pr. Cyril Flamant, président du NeoClub et chef de service de Néonatalogie, CHU de Nantes.

Supplémentations chez les prématurés : Na, Cl, K, zinc

Dr. Laure Simon - CHU Nantes

Supplémentation en sodium

La supplémentation en sodium est un acte quotidien en réanimation néonatale. Les grands prématurés présentent une immaturité cutanée avec des pertes transcutanées importantes qui reflètent une perméabilité excessive de la peau et un ratio surface corporelle/poids corporel élevé et qui dépendent de l'âge gestationnel à la naissance, de l'âge postnatal et de l'hygrométrie ambiante (figures 1 et 2).^{1,2}

Figure 1. Pertes transcutanées en fonction de l'âge gestationnel.¹

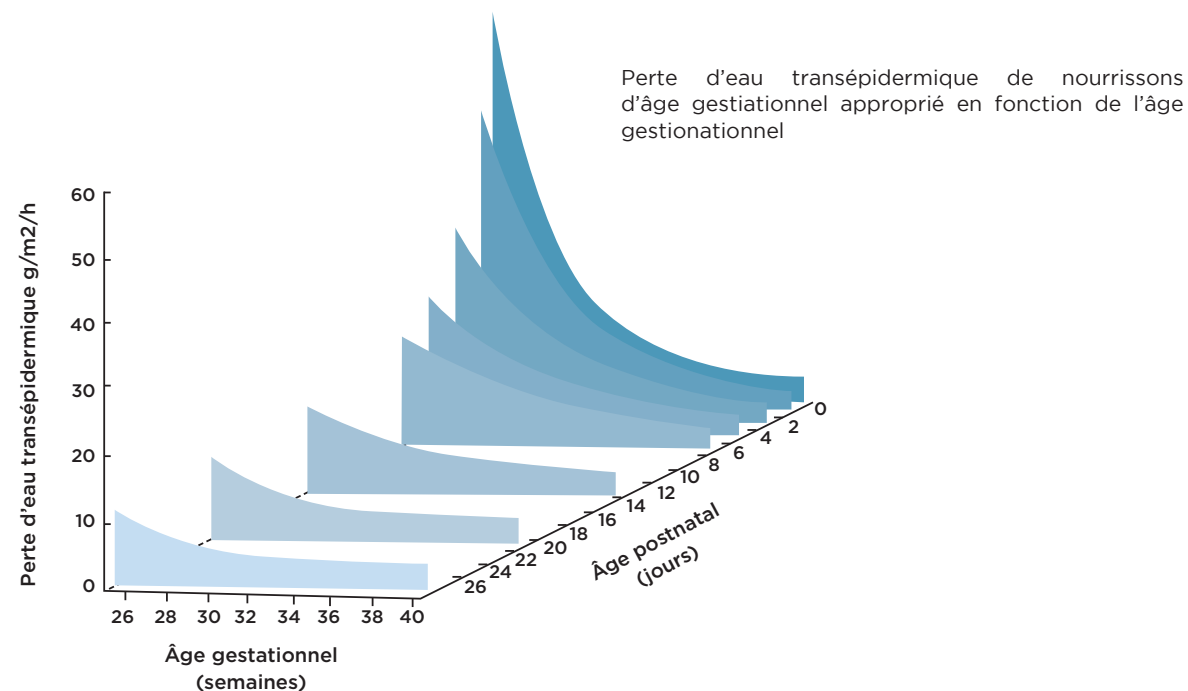
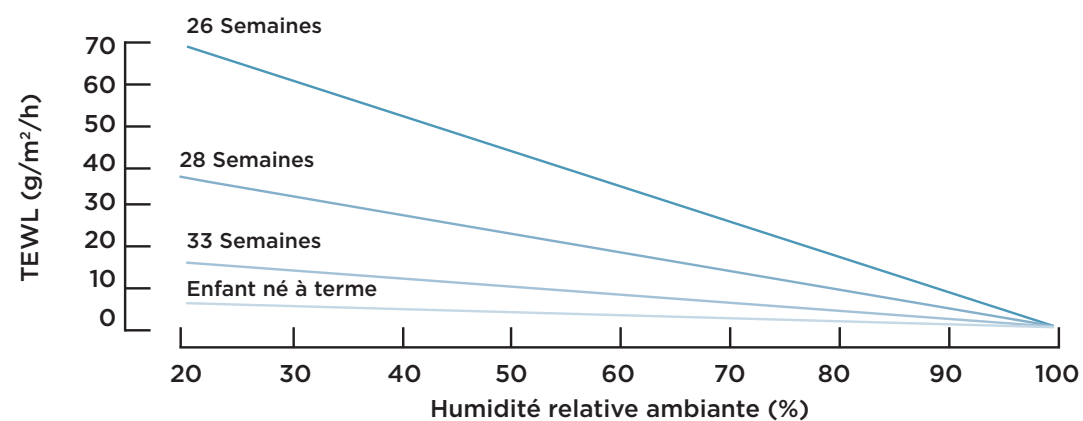
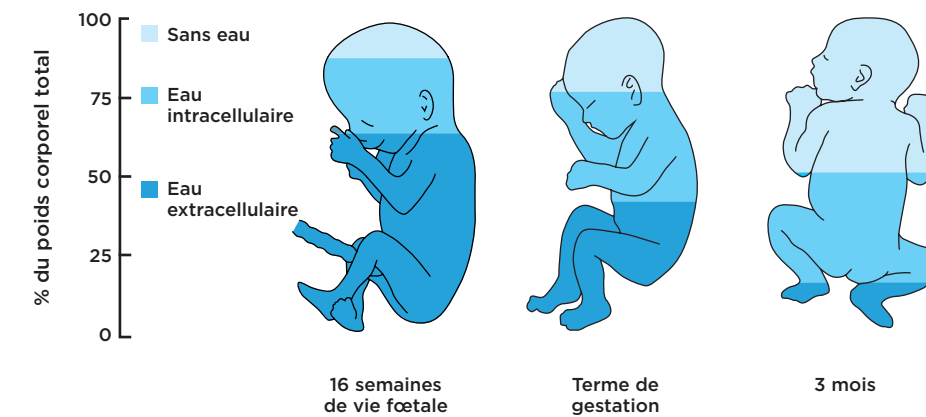


Figure 2. Hygrométrie et pertes transcutanées.¹



Même si la composition corporelle varie avec l'âge, l'eau est le principal constituant de l'organisme avec une grande variabilité inter et intra individuelle (figure 3).^{3,4}

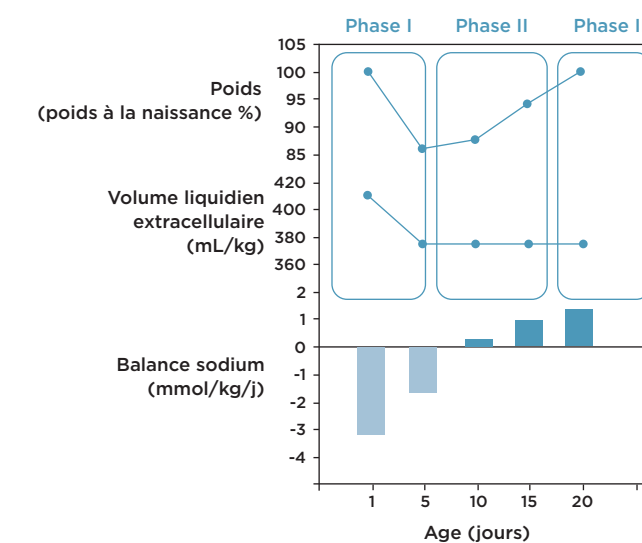
Figure 3. Modifications de la composition des fluides corporels survenant au cours du développement.³



A la naissance, l'évolution du poids comprend trois phases (figure 4) :

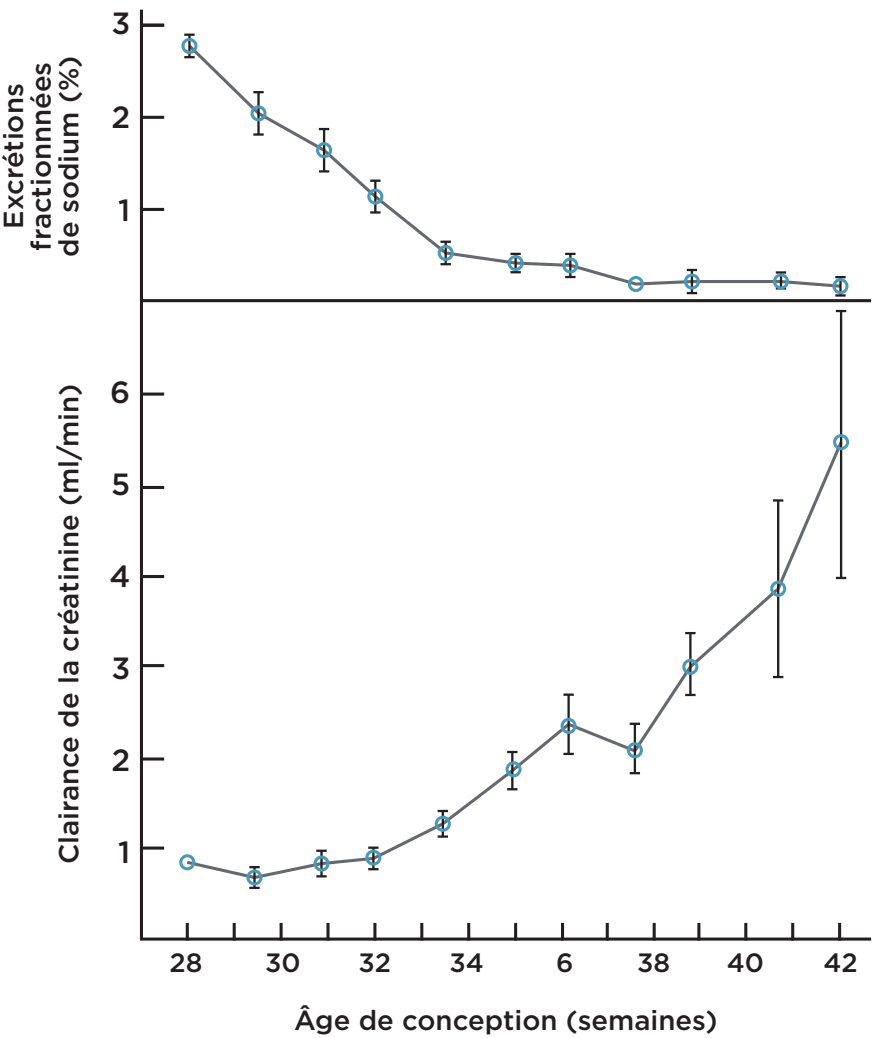
- Phase I. Une perte de poids initiale survient au cours des 5 premiers jours de vie. Principalement liée aux pertes insensibles et d'autant plus importante que l'enfant est petit, elle est aussi associée à une diminution du volume hydrique extracellulaire et à une balance sodique négative. Une brève période d'oligurie peut survenir.
- Phase II. Une phase de stabilisation du poids est ensuite observée avec une augmentation de la diurèse et une balance sodique qui devient équilibrée.
- Phase III. Après récupération du poids de naissance, l'enfant présente une croissance stable et régulière avec un volume hydrique extracellulaire stable et une balance sodique positive.

Figure 4. Evolution du poids, du volume hydrique extracellulaire et de la balance sodique après la naissance.⁵



L'immatunité rénale joue aussi un rôle sur les apports initiaux des grands prématurés. A la naissance (phase I), les nouveau-nés présentent une moindre capacité à concentrer les urines (concentration maximale de sodium d'environ 50% de celle chez l'adulte), une diminution de la filtration glomérulaire et une fraction d'excrétion du sodium qui est élevée (diminution de la réabsorption du sodium, maturation tubulaire accélérée par la maturation corticoïdes) (figure 5). Survient ensuite au cours de la phase II, une augmentation brutale de la filtration glomérulaire et de la fraction d'excrétion du sodium suivie d'une chute de la fraction d'excrétion du sodium au cours de la phase III (figure 5).

Figure 5. Evolution de la fraction d'excrétion du sodium et du taux de filtration glomérulaire avant et après 33 semaines d'âge gestationnel. ⁶



Excrétion fractionnée de sodium et taux de filtration glomérulaire (moyenne ± 1 SEM) en fonction de l'âge de conception. Notez la différence de relation entre les deux variables avant et après l'âge de conception de 33 semaines.

La perte de poids et la reprise pondérale. Plusieurs études montrent que la perte de poids maximale est liée à l'âge gestationnel à la naissance (figure 6) et que la reprise pondérale est associée aux apports en sodium (figure 7). ^{6,7,8,9}

- Dans la cohorte suédoise EXPRESS menée auprès de 707 nouveau-nés avec une hygrométrie à 90%, la supplémentation en sodium est le déterminant majeur des hyper et hyponatrémies, et ce sont les apports en eau qui influencent la prise de poids. ⁸
- Dans l'étude randomisée menée par Iseman et al chez 53 nouveau-nés d'âge gestationnel de 28,5 semaines, la supplémentation en sodium de J7 à J35 a permis, sans morbidité associée, de réduire le nombre d'hyponatrémies et d'améliorer la croissance à 6 semaines (figure 7). ⁹
- Une autre étude de Segar *et al* confirme ces données avec une supplémentation en sodium déterminée à partir d'un algorithme basé sur la natriurèse. ¹⁰

Figure 6. Perte de poids maximal en fonction de l'âge gestationnel à la naissance. ⁷

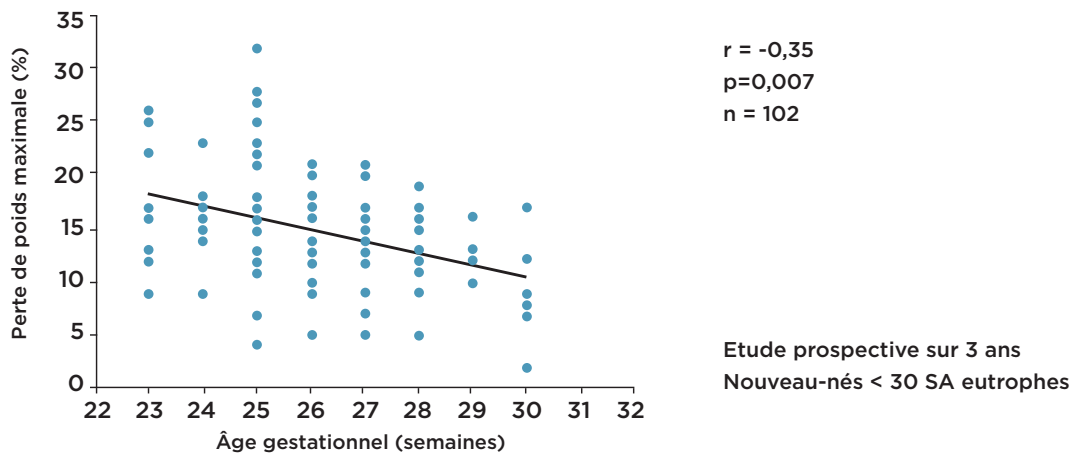
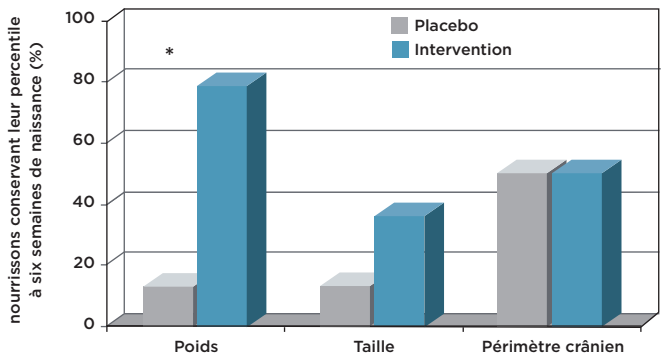


Figure 7. Impact d'une supplémentation en sodium sur la croissance. ⁹



Pourcentage de nourrissons qui, à six semaines, ont pu maintenir les percentiles de croissance selon la courbe de Fenton pour le poids, la taille et la circonférence crânienne. Comparaison par z test, *p=0,002

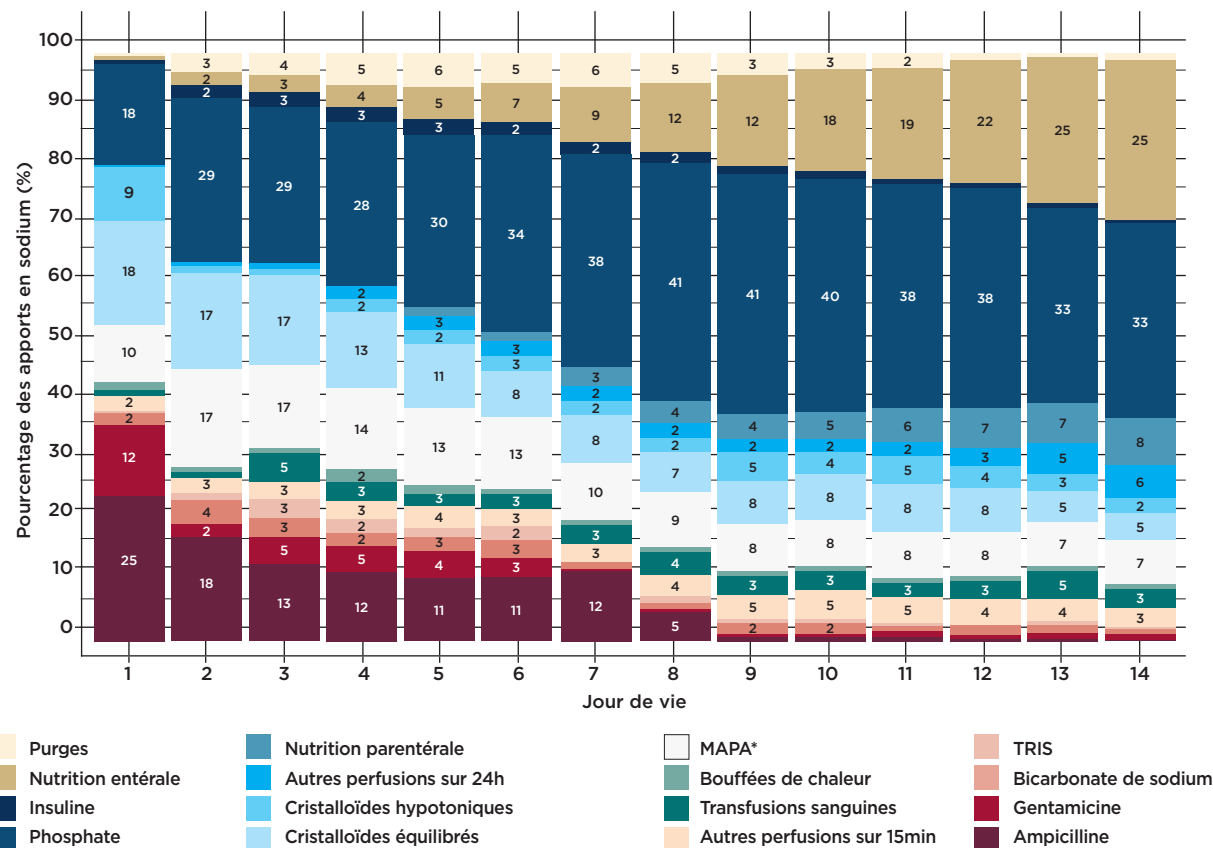
EN PRATIQUE
Comment analyser la natriurèse ?

La natriurèse doit être analysée de façon différente selon la phase postnatale :
Au cours de la phase initiale, la fraction d'excrétion du sodium est élevée (immaturation rénale) et une natriurèse élevée nécessite une supplémentation en sodium.
Au cours de la phase secondaire, la fraction d'excrétion du sodium chute. La natriurèse reflétant le stock de sodium, une supplémentation en sodium est recommandée en cas de natriurèse basse.

EN PRATIQUE - Quels sont les apports cachés en sodium ?

Les apports cachés en sodium peuvent provenir de différentes sources (figure 8) : dilutions de médicaments (antibiotiques, insuline), alimentation parentérale, traitements à base de bicarbonate, purges, albumine, transfusions sanguines (figure 8).¹¹

Figure 8. Apports cachés en sodium. ¹¹



* MAPA (Mesure ambulatoire de la pression artérielle)

Supplémentation en chlore

L'étude de Kermorvant-Duchemin et al menée chez 56 enfants de moins de 28 SA montre que les apports cumulés de chlore au cours des 3 ou 10 premiers jours de vie peuvent induire une hyperchlorémie, une acidose métabolique et qu'ils augmentent le risque d'hémorragie intraventriculaire.

En pratique, les recommandations de l'ESPGHAN 2018 conseillent de limiter les apports de chlore dans les premiers jours.¹²

EN PRATIQUE - Limiter les apports de chlore.

- Faire attention à toutes les dilutions de médicaments et diluer si possible dans du G5% ou du G2,5%, plutôt que du NaCl (et dans l'idéal compter les apports glucosés).
- Envisager un apport de sodium par un autre soluté que du chlorure de sodium (NaCl) : lactate de sodium 11,2% (1ml = 1mmol de sodium et 1 mmol de lactate), acétate de sodium (non disponible en France), Phocytan (apportant phosphore et sodium). Mais prudence avec le lactate de sodium du fait de l'aluminium contenu dans les contenants qui sont des flacons en verre (teneur : 1,7 µg/mL ; seuil maximal : 2-4 µg/kg/jour).

EN PRATIQUE - Comment supplémenter en sodium ?

- Si voie veineuse, privilégier l'IV car osmolaire, soit avec du lactate de sodium 11,2% (si les bicarbonates sont bas), soit avec du chlorure de sodium si la chlorémie est normale
- En l'absence de voie veineuse, administrer du chlorure de sodium 10% à la dose de 2 mmol/kg/jour. Comme le chlorure de sodium 10% augmente beaucoup l'osmolarité du lait, fractionner en 8 prises et surveiller la tolérance digestive.

Supplémentation en potassium

Le potassium assure de nombreuses fonctions intracellulaires et une balance potassique positive est nécessaire pour la croissance. Une hyperkaliémie non oligurique est décrite chez les grands prématurés avec une élévation du potassium dans les premiers jours de vie liée au passage de l'intracellulaire vers l'extra cellulaire en lien avec une baisse de l'activité de la Na-K-ATPase et une limitation de l'excrétion rénale de potassium par baisse de filtration glomérulaire.

Une optimisation des apports précoces caloriques et protéiques peut entraîner un risque d'hypokaliémie et d'hypophosphorémie lié à leurs effets anabolisants, d'autant plus important que l'enfant est petit pour son âge gestationnel.^{13,14}

EN PRATIQUE - Comment limiter le risque d'hypokaliémie ?

Le risque initial d'hypokaliémie peut être limité par l'apport précoce de protéines et des corticoïdes anténataux.¹⁵

Il est conseillé de débiter les apports en potassium dès la naissance (0-3 mmol/kg/j de J0 à J3 puis 2-3 mmol/kg/j équivalent des apports d'un régime au lait maternel) associé à une supplémentation en acides aminés (0,9 mmol/kg/j).

Supplémentation en zinc

Le zinc joue un rôle important dans de nombreux processus enzymatiques impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire¹⁶. L'accrétion fœtale du zinc est de 0,85 mg/kg/j et la concentration en zinc dans le lait maternel étant faible, l'accrétion en zinc d'un nouveau-né allaité est de 0,7 mg/kg. Une balance négative en zinc peut entraîner une acrodermatite avec des effets délétères rapportées sur le développement neurologique.

EN PRATIQUE - Quelle supplémentation en zinc ?

Les recommandations actuelles préconisent une supplémentation en zinc de

- 400-500 µg/kg/j chez les enfants prématurés. ¹⁷
- 250 µg/kg/j chez le nouveau-né à terme. ¹⁷

Les prématurés sont plus à risque car leurs réserves en zinc sont faibles, et associées à un défaut d'absorption par immaturité intestinale et à un excès d'excrétion intestinale (en cas d'inflammation). Ce risque est d'autant plus élevé que les besoins nécessaires pour une croissance adéquate sont élevés.

Une supplémentation en zinc est particulièrement importante en cas de retard de croissance intra-utérin, en présence d'une entérocolite ulcéro-nécrosante et en cas de sevrage parentéral précoce et d'allaitement maternel exclusif.

EN SYNTHÈSE

- Les besoins en sodium sont élevés chez les grands prématurés et doivent être adaptés selon la natriurèse.
- Attention à ne pas négliger et à limiter les apports cachés de sodium et de chlore, et à prendre en compte les apports contenus dans les produits sanguins.
- Il existe différents moyens d'apporter du sodium, parmi lesquels le lactate de sodium (surveillance des apports en aluminium).
- Une supplémentation suffisante en potassium associée à un apport précoce en protéines est recommandée.
- La supplémentation en zinc doit être réalisée par voie parentérale.

bibliographie

1. Sedin G, Hammarlund K, Nilsson GE *et al.* Measurements of trans epidermal water loss in newborn infants. *Perinatol.* 1985;12(1):79-99.
2. Takahashi N, Hoshi J, Nishida H. water balance, electrolytes and acid-base balance in extremely premature infants. *Acta Paediatr Jpn* 1994.36(3):250-5.
3. Costarino AT, Baumgart S. Controversies in fluid and electrolyte therapy for the premature infants. *Clin Perinatol* 1988;15(4):863-78.
4. Heird WC, Dell RB, Price T *et al.* Osmotic effect of infusion of THAM. *Pediatric Research* 1972.6:495.
5. Shaffer G, Weismann N. Fluid requirements in the preterm infant. *Perinatol.* 1992; 19(1):233-250.
6. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C *et al.* Sodium homeostasis in term and preterm neonates. Renal aspects. *Arch Dis Child* 1983.58(5):335-42.
7. Verma RP, Shibli S, Fang H *et al.* Clinical determinants and utility of early postnatal maximum weight loss in fluid management of extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2009. 85(1):59-64.
8. Späth C, Stolz Sjöström, Ahlsson F *et al.* Sodium supply influences plasma sodium concentration and the risks of hyper- and hyponatremia in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2017.81(3): 455-60.
9. Isemann B, Mueller EW, Narendran V *et al.* Impact of Early Sodium Supplementation on Hyponatremia and Growth in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2016.40(3):342-9.
10. Segar DE, Segar EK, Harshman LA *et al.* Physiological approach to sodium supplementation in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2018.35(10):994-1000.
11. Eibensteiner F, Laml-Wallner G, Thanhaeuser M *et al.* ELBW infants receive inadvertent sodium load above the recommended intake. *Pediatr Res* 2020; 88(3):412-20.
12. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clinical Nutrition* 2018.37:2344-53.
13. Senterre T, Abu Zahirah, Pieltain C *et al.* Electrolyte and Mineral Homeostasis After Optimizing Early Macronutrient Intakes in VLBW Infants on Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015.61(4):491-8.
14. Boubred F, Herlenius E, Bartocci M *et al.* Extremely preterm infants who are small for gestational age have a high risk of early hypophosphatemia and hypokalemia. *Acta paediatr* 2015.104(11): 1077-83.
15. Omar SA, De Cristofaro JD, Agarwal BI *et al.* Effect of prenatal steroids on potassium balance in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 2000.106(3):561-7.
16. Liu E, Pimpin L, Shulkin M *et al.* Effect of Zinc Supplementation on Growth Outcomes in Children under 5 Years of Age. *Nutrients* 2018.10(3):377.
17. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition : Iron and trace minerals, M. Domellof , *Clin Nutr.* 2018.



Supplémentation phosphocalcique et vitaminique en néonatalogie

Dr. Emmanuelle Motte-Signoret - CHI Poissy

Calcium, phosphore et vitamine D

La maladie osseuse du prématuré est un rachitisme hypophosphatémique sans fuite tubulaire de phosphate (contrairement à la plupart des rachitismes hypophosphatémiques observés chez des enfants plus grands et liés à des pathologies rénales avec fuite de phosphate). Depuis les années 1980s, avec le recours au lait de femme enrichi et/ou aux laits « Pré » contenant du phosphore et adaptés à l'alimentation des bébés prématurés, ce type de rachitisme est devenu beaucoup moins fréquent.

La régulation du métabolisme phosphocalcique est assurée au niveau de 3 sites, l'os, le rein et l'intestin. Elle implique principalement deux hormones, la PTH (parathormone) et la vitamine D qui ont une action hypercalcémiant. Elle vise à maintenir l'homéostasie phosphocalcique et à assurer une minéralisation optimale du squelette.

Le calcium. Chez le nouveau-né à terme, le stock de calcium est d'environ 28g. Il est en majorité stocké dans les os (99%) et les 1% restant sont dans la circulation sanguine sous forme de fraction ionisée, de fraction liée aux protéines ou autre.¹

La norme basse de la calcémie est de 2,2 mmol/L mais si le nouveau-né est prématuré et asymptomatique, il existe une tolérance jusqu'à 1,8 mmol/L.

Le phosphore. Le nouveau-né à terme a un stock de phosphore d'environ 16g dont 90% dans les os. Le phosphore est présent sous forme de phosphate dans de nombreux constituants de l'organisme : ATP, acides nucléiques, formes actives de nombreuses enzymes...

La norme basse de la phosphatémie est de 1,6 mmol/L chez le prématuré et de 1 mmol/L chez l'adulte.¹

La vitamine D. Il existe deux sources de vitamine D :

- Une source endogène via la peau et l'exposition aux UV avec la transformation du 7-déhydro-cholestérol en vitamine D.
- Une source exogène via les apports alimentaires.

Pour être active, la vitamine D doit être hydroxylée au niveau hépatique (au niveau 25 OH) puis au niveau rénal avec la participation de la PTH. Elle est alors transformée en 1-25 OH vitamine D3 appelé aussi calcitriol. La vitamine D présente une action hypercalcémiant qui agit au niveau de l'os en participant à la minéralisation osseuse et une action hyperphosphatémiant qui favorise l'absorption duodénale du calcium et du phosphore.

La parathormone. La PTH, sécrétée par les glandes parathyroïdiennes sous l'action du CaSR (Calcium Sensing Receptor ou CaSR), est une hormone peptidique hypercalcémiant et hypophosphatémiant qui exerce une double action :

- Au niveau rénal, elle induit une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates et une activation de la 1 α hydroxylase impliquée dans l'activation de la vitamine D.
- Au niveau de l'os, elle stimule la résorption ostéoclastique.

Au cours de la grossesse, de nombreuses autres hormones (PTHrp : related protein, calcitonine, prolactine, stéroïdes...) participent à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Calcium, phosphore et vitamine D : quelle supplémentation ?

Calcium-Phosphore. A la naissance, le bébé naît avec son stock de calcium, de phosphore et de vitamine D non active (pas encore d'hydroxylée en position 1) et une PTH freinée.

Il en résulte une hypocalcémie physiologique qui survient dès les 12 premières heures de vie avec un nadir entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour qui suit la naissance, et qui va stimuler la production de PTH, favoriser l'hydroxylation de la vitamine D avec une normalisation de la situation vers le 10^{ème} jour après la naissance. Les stocks en calcium, phosphore et vitamine D réalisés au cours du 3^{ème} trimestre, la levée de l'inertie parathyroïdienne après 24-48h, l'alimentation précoce et la supplémentation rapide en vitamine D participent à la normalisation de l'équilibre phosphocalcique.

L'accumulation de calcium et de phosphates se produisant principalement au troisième trimestre de la grossesse, il existe souvent chez les bébés prématurés une inadéquation entre les stocks insuffisants de calcium et de vitamine D et les besoins métaboliques avec un risque d'hypocalcémie. La survenue d'une anoxie périnatale, d'une infection néonatale, d'une détresse respiratoire chez un enfant prématuré et/ou hypotrophique et/ou en cas de carence en vitamine D chez la mère, sont des contextes à risque au cours desquels les besoins en calcium et/ou en phosphates sont augmentés.

EN PRATIQUE - Supplémentation en calcium, en phosphore et en vitamine D.

- Chez le nouveau-né à terme, les besoins en calcium (30-60 mg/kg/j) et en phosphate (20-40 mg/kg/j) sont couverts par l'allaitement maternel ou artificiel. La dose de vitamine D2 ou D3 (cholécalférol) recommandée est de 400 à 800 UI/j³ indépendamment du type d'allaitement.
- Il est important d'identifier les nouveau-nés à risque d'hypocalcémie et de surveiller leur calcémie (J2 ou J3 avec Guthrie si asymptomatiques), de les alimenter précocement avant la 2^{ème} heure de vie et de les supplémenter systématiquement en vitamine D dès le 1^{er} jour de naissance.

Quand il existe une hypocalcémie modérée (1,8 à 2,2 mmol/L) chez un nouveau-né asymptomatique, il faut administrer de la vitamine D hydroxylée active (alfacalcidol : 10 gouttes 2 fois par jour pendant 2 jours puis 1 fois par jour pendant 2 jours). L'allaitement et la supplémentation habituelle en vitamine D permettent généralement de contrôler la situation. Un contrôle de la calcémie à H48 est nécessaire.

En cas d'hypocalcémie profonde (<1,8 mmol/L), le traitement repose sur :

- L'administration de gluconate de calcium (2ml IVDL*) en cas de convulsions
- Un protocole de recharge calcique en IV (1000 mg/m2/j) sous forme de gluconate de calcium (1 ampoule de 10 ml = 90 mg de calcium) dilué dans du G5% (volume gluconate <10% du volume total) jusqu'à normalisation de la calcémie ($\geq 2,2$ mmol/L).
- Et une supplémentation en vitamine D hydroxylée active (alfacalcidol : 20 gouttes 2 fois par jour pendant 2 jours puis 10 gouttes 2 fois par jour) associée à la supplémentation habituelle en vitamine D. Un contrôle de la calcémie est recommandé à H8, H24 et H48.

La supplémentation en calcium et en phosphore chez les enfants prématurés a fait l'objet des recommandations suivantes par l'ESPGHAN en 2018.¹

- Assurer une croissance et une minéralisation osseuse optimale en prenant comme apports recommandés de référence les valeurs connues de l'accrétion physiologique en période fœtale.
- Eviter l'hypocalcémie précoce néonatale.
- Eviter le gluconate de calcium en ampoule en verre dans les parentérales (adjuvants).
- Favoriser l'utilisation de sels organiques de phosphore pour éviter la précipitation phosphocalcique.
- Suivre l'efficacité et l'innocuité de la supplémentation sur l'excrétion rénale.
- En cas de restriction de croissance fœtale, surveiller et traiter une éventuelle hypophosphatémie précoce en utilisant notamment un ratio Calcium/Phosphates de 0,8-1 dans les premiers jours de vie.

Chez le prématuré nourri par voie entérale, les recommandations de l'ESPGHAN datant de 2010 préconisent des apports en calcium et en phosphore de 120 à 140 mg/kg/j et de 60 à 90 mg/kg/j respectivement (tableau 1).

Tableau 1. Apports recommandés en calcium et en phosphore chez le prématuré.

	Calcium mg/kg/j	Phosphore mg/kg/j
Accrétion fœtale	100-120	60-65
Nutrition parentérale initiale	30-80	60-60
Nutrition parentérale de croisière	60-140	50-110
Nutrition entérale	120-140	60-90

Chez les nouveau-nés prématurés alimentés par voie parentérale, l'apport de calcium doit être réalisé dès la naissance à J0 afin d'éviter le risque d'hypocalcémie précoce néonatale.

Deux mesures permettent de réduire le risque de précipitation calcium/ phosphore : ¹

- L'ajout du phosphore à la fin, une fois le calcium lié aux protéines
- Et l'utilisation de phosphore organique, sodium glycérophosphate (Glycophos) ou disodium glucose1phosphate (Phocytan).

* IVDL : intraveineuse directe lente.

Concernant les apports en nutriments de l'alimentation entérale, il faut tenir compte de la capacité d'absorption des ions minéraux, qui diffèrent selon le type de lait (pour le calcium, 60 à 70% d'absorption pour le lait maternel, 35 à 55% pour les laits « prématurés » ; pour le phosphore, 90% d'absorption pour le lait maternel et les laits « prématurés » mais moins de 70% pour les hydrolysats de protéines de lait de vache et mélanges d'acides aminés).

La vitamine D.

Même si la part de l'absorption de la vitamine D indépendante chez le nouveau-né est difficile à évaluer, la supplémentation recommandée en vitamine D est de 800 à 1000 unités/jour.^{2,3} Chez les nouveau-nés alimentés par voie parentérale, la supplémentation en vitamine D doit être de 200 à 1000 unités/jour. En cas de nutrition parentérale prolongée, un suivi du taux de vitamine D qui doit être supérieur à 50 nmol est recommandé.

Nutrition parentérale et maladie osseuse métabolique.

La prévalence de la maladie osseuse métabolique est variable, estimée à 23% chez les bébés avec un poids <1500g et à 55% chez les bébés avec un poids <1000g.³ Bien qu'il existe plusieurs définitions de cette maladie, la maladie osseuse métabolique se définit par un contenu minéral osseux plus bas que celui attendu, avec une inadéquation entre les apports et les stocks de calcium et de phosphore, et la très grande vitesse de croissance du nouveau-né prématuré.^{2,4} Le développement du squelette fœtal, et notamment la prolifération et la différenciation des précurseurs chondrogéniques et l'ossification, se produit au 3^{ème} trimestre de la grossesse. Et 80 % des stocks de calcium et de phosphore sont faits après la 24^{ème} semaine de gestation.⁵

À la naissance, la chute de la calcémie et de la phosphatémie induit une augmentation précoce de la PTH avec un risque d'hypophosphatémie majoré en cas d'apports insuffisants en calcium et en phosphore. L'hypocalcémie associée à une hypophosphatémie entraîne un déficit de la minéralisation osseuse, une hyperphosphatasie alcaline, et l'hyperparathyroïdie secondaire qui en résulte va majorer le déficit de minéralisation.

Ce défaut de minéralisation est associé à un mauvais rattrapage statural et à une majoration du risque d'ostéopénie à l'âge adulte³. Les facteurs de risque sont principalement liés à l'état de santé du bébé (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance, nutrition parentérale prolongée/cholestase, comorbidités, médicaments...),^{6,7}

- La nutrition optimale dès la phase initiale est le meilleur moyen de prévenir la survenue d'une maladie osseuse métabolique avec :
- En cas de nutrition parentérale, le suivi des recommandations de l'ESPGHAN revues en 2018
 - Et la mise en place d'une alimentation entérale le plus précocement possible.

L'élévation précoce et isolée des phosphatases alcalines (sans augmentation de la bilirubine des gamma GT) permet de faire le diagnostic de maladie osseuse métabolique. Le monitoring repose sur le suivi de la calcémie, de la phosphatémie et des phosphatases alcalines (tous les 10 à 15 jours en nutrition de croisière à partir de 1 mois de vie). Les taux de PTH, de 25-OH vitamine D et de 1-25 OH vitamine D, et les radiographies à la recherche de signes de déminéralisation, peuvent aussi aider au diagnostic.

Le traitement repose sur l'optimisation des apports entéraux (lait pré/lait fortifié jusqu'au terme), une supplémentation en phosphore per os (30 à 50 mg/kg/j, du Phosphoneuros (4-6 gouttes/kg/j administré avec des seringues de nutrition de 1 ml) et en calcitriol en cas d'hyperparathyroïdie secondaire (calcitriol Unalfa : 1 à 2 gouttes/kg/j).

2. Supplémentation phosphocalcique et vitaminique en néonatalogie

Dr. Emmanuelle Motte-Signoret - CHI Poissy

EN SYNTHÈSE

- 80 % du stock phosphocalcique étant réalisé au 3^{ème} trimestre de la grossesse, les besoins phosphocalciques des prématurés sont majeurs.
- Les apports nutritionnels doivent être optimisés en nutrition parentérale d'emblée puis rapidement en nutrition entérale (laits maternel fortifié ou lait pré ; prudence avec les hydrolysats et aux mélanges AA) en suivant les recommandations.
- L'identification des prématurés à risque de maladie osseuse métabolique repose essentiellement sur la biologie (phosphatases alcalines élevées, phosphatémie basse, TRP élevé, parathormone élevée, 1-25 OH élevée).
- Le traitement de la maladie osseuse métabolique consiste en une supplémentation en phosphore éventuellement associé à du calcitriol.

Supplémentation vitaminique

Les recommandations ESPGHAN 2018 préconisent une supplémentation vitaminique journalière systématique indispensable en cas de nutrition parentérale (sauf pour la vitamine K qui peut être éventuellement administrée de façon hebdomadaire) (tableau 1).⁷

Tableau 1. Supplémentation vitaminique. Recommandations de l'ESPGHAN.

Nourrissons prématurés	
Vitamine A	700-1500 UI/kg/j (227-455 µg/kg/j)
Vitamine D	200-1000 UI/j ou 80-400 UI/kg/j
Vitamine E	2,8-3,5 mg/kg/j ou 2,8-3,5 UI/kg/j
Vitamine K	10 µg/kg/j (recommandé mais actuellement impossible) ^d
Vitamine C	15-25 mg/kg/j
Thiamine	0,35-0,50 mg/kg/j
Riboflavine	0,15-0,2 mg/kg/j
Pyridoxine	0,15-0,2 mg/kg/j
Niacine	4-6,8 mg/kg/j
Vitamine B12	0,3 µg/kg/j
Acide pantothenique	2,5 mg/kg/j
Biotine	5-8 mg/kg/j
Acide folique	56 µg/kg/j

Bronsky *et al*, Clinical Nutrition, 2018.

Les doses de vitamine A recommandées se situent entre 700 et 1500 UI/kg/j et des études ont rapporté que des injections intramusculaires répétées de vitamine A (douloureuses) pourrait prévenir la morbi-mortalité respiratoire et le risque de rétinopathie.^{8,9,10}

Chez les bébés en nutrition entérale, la nécessité d'une supplémentation en vitamine K n'est pas consensuelle.

bibliographie

1. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J *et al.* ESPGHAN/ESPEN/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clin Nutr 2018;37(6 Pt B):2303-5.
2. Senterre J, Salle B. Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites. Acta Paediatr Scand Suppl 1982;296:85-92.
3. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. J Pediatr. 2014 Mar;164(3):499-504.
4. Balasuriya CN, Evensen KA, Mosti MP *et al.* Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(7):2491-2500.
5. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol. 2014 Sep;1(3):85-91.
6. Viswanathan *et al.* Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. J Parent Ent Nut 2014;38(8):982-90.
7. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: vitamins. Clin Nutr 2018;37(6PtB):2366-78.
8. Tyson JE, Wright LL, Kennedy KA *et al.* Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med 1999;340(25):1962-8.
9. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE *et al.* A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2003;142(6):656-61.
10. Porcelli PJ, Grey Weaver R. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. Early Hum Dev 2010;86(6):391-6.



Supplémentation en protéines

Pr. Alexandre Lapillonne - Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades , Paris

Les recommandations en nutrition entérale revues en 2022 sont disponibles et téléchargeables sur le site de l'ESPGHAN et sur le site du Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Feb 1;76(2):248-268, avec une partie spécifique dédiée aux protéines¹.

Une formation avec des questions pratiques sur la nutrition entérale est également accessible en ligne sur le site de l'ESPGHAN.

Introduction

Les acides aminés sont les éléments constitutifs des protéines. Certains acides aminés sont essentiels. Ils ont des fonctions spécifiques et sont des précurseurs d'autres métabolites. Le métabolisme des protéines dépend des apports, de l'absorption et du turn-over des protéines à partir du secteur plasmatique (captation des acides aminés à partir du plasma, synthèse et dégradation des protéines). L'urée provient de la dégradation des acides aminés en excès.¹

Calcul des apports

Les enfants prématurés reçoivent souvent une alimentation mixte. Le calcul des apports en protéines doit tenir compte des acides aminés/protéines administrés par voie parentérale et de ceux délivrés puis absorbés par voie entérale. Pour ce calcul, une absorption des acides aminés de l'ordre de 80-85% peut être utilisée, la présence d'azote dans les selles témoignant d'acides aminés non absorbés. L'absorption incomplète des protéines par voie entérale explique pourquoi les recommandations pour les apports parentéraux et entéraux ne sont pas identiques.

Le prématuré a une vélocité de croissance extrêmement importante. Pour assurer cette croissance, le turn-over des protéines est accéléré par rapport aux nouveau-nés à terme. Afin d'assurer une croissance satisfaisante, les besoins sont donc importants et doivent être supérieurs aux pertes obligatoires.

Monitoring des apports en protéines

Le monitoring des apports en protéines est habituellement fait en dosant l'urée sanguine quand l'enfant est en croissance stable. Cette surveillance n'est possible qu'après passée la phase de réanimation, l'urée reflétant alors l'impact de l'état clinique sur la fonction rénale. Le dosage de l'urée avec un seuil supérieur de 5,7 mmol/l peut permettre un monitoring et une adaptation des apports¹. Chez un enfant prématuré dont la croissance reste insuffisante, les taux de sodium et d'urée doivent être vérifiés, une urée basse suggérant la nécessité d'augmenter les apports protéiques (augmentation de la concentration de fortifiant, augmentation des volumes délivrés, ajout de protéines au fortifiant).

► Vélocité de croissance différente, Qualité de croissance différente, besoins nutritionnels différents.

Bénéfices/risques des apports en protéines chez le nouveau-né en alimentation entérale

L'administration précoce d'acides aminés/protéines stimule et augmente la synthèse des protéines. Cet effet sur la synthèse des protéines varie en fonction de l'âge gestationnel à la naissance et s'atténue quand on se rapproche du terme². L'importance de la supplémentation en acides aminés/protéines dépend du retard de croissance de l'enfant et de son âge gestationnel. Les études randomisées ont montré une meilleure croissance chez les prématurés ayant reçu une supplémentation en acides aminés/protéines, mais n'apportent pas de réponse tangible sur le devenir neurologique.

Les apports recommandés sont a priori sans impact délétère rapporté sur la fonction rénale. Les mêmes apports donnés chez le nouveau-né à terme sont moins efficaces sur la synthèse des protéines et posent la question de la sécurité rénale car les acides aminés apportés en excès sont éliminés par voie rénale.

EN PRATIQUE - Supplémentation en protéines par voie entérale chez les enfants prématurés.

Les données de la littérature et les nouvelles recommandations 2022 recommandent chez les enfants prématurés un apport en protéines par voie entérale de 3,5 à 4g/kg/j avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 4,5g/kg si la croissance n'est pas optimale et un maximum de 3,5g/kg/j par voie parentérale.^{1,2}

Cas particulier du prématuré agressé

Il s'agit essentiellement des prématurés pendant les premiers jours de vie alors qu'ils sont essentiellement en nutrition entérale.

Les recommandations préconisent de débiter les apports en protéines dès le 1er jour de vie (au moins 1,5g/kg/j) afin de compenser les pertes urinaires mais en pratique les attitudes dans les services sont hétérogènes avec des posologies variables de protéines administrées.²

Chez un enfant agressé, la réponse au stress se décompose en trois phases³ :

- La phase aigüe, très précoce, avec la mise en route de la réanimation et l'administration des drogues, est caractérisée par une augmentation de l'inflammation, une augmentation des hormones régulatrices (glucidiques, thyroïdiennes), une dépense énergétique stable, et une diminution de l'IGF (Insuline like Growth Factor).
- La phase de stabilisation au cours de laquelle l'enfant est stabilisé avec la possibilité de réduire le support de réanimation, n'est pas caractérisée par un retour à la normale sur le plan biologique (inflammation, taux hormonaux).
- A distance, survient la phase de récupération (extubation, début de la réalimentation en entéral/parentéral) avec un retour à la normale de l'ensemble des paramètres, période à partir de laquelle une stimulation de la croissance peut être envisagée.

En pratique, aucun marqueur idéal ne permet de distinguer clairement ces trois phases pour lesquelles les prises en charge sont différentes. La phase aigüe, phase d'agression, est caractérisée par une phase hypermétabolique, essentiellement catabolique avec une dégradation importante des protéines, une lipolyse, au cours de laquelle une supplémentation en protéines et/ou une augmentation des apports énergétiques n'a pas d'effet. Seule, la guérison induit une normalisation de ce métabolisme.

Cette situation pose la question de la sécurité d'une supplémentation en acides aminés/protéines par voie parentérale chez un nouveau-né ou prématuré en situation de stress et de l'intérêt de réduire les doses au cours de cette 1^{ère} phase aigüe. L'étude randomisée PEPaNIC menée par Vanhorebeek et al suggère une augmentation du risque d'infection chez les nouveau-nés qui avaient reçu une supplémentation en acides aminés (par rapport à l'autre groupe non supplémenté) dès la phase d'admission en réanimation pédiatrique⁴. Chez les nouveau-nés opérés et stressés, des données indiquent que les lipides constituent une bonne source d'énergie qui est utilisée par l'organisme (monitorage par les triglycérides), alors que ce n'est pas le cas des apports glucidiques.

EN PRATIQUE - Apports en acides aminés/protéines du prématuré agressé.

Au cours de la phase aigüe, la supplémentation en protéines de 1 à 2g/kg/j est destinée à compenser les pertes protéiques mais ne vise pas à assurer la croissance d'un enfant pris en charge en réanimation ou au décours d'une chirurgie. Une attention particulière doit être portée aux apports protéiques pendant la phase aigüe de la prise en charge afin de limiter les effets secondaires potentiels (voir recommandations ESPGHAN spécifiques (tableau 1)).⁵

Tableau 1. Recommandations de l'ESPGHAN : prise en charge nutritionnelle en phase aigüe des nouveau-nés.⁵

	Nouveau-nés prématurés			Nouveau-nés à terme < 28 jours		
	Phase aigüe précoce	Phase aigüe tardive	Récupération	Phase aigüe précoce	Phase aigüe tardive	Récupération
Energie (kcal.kg ⁻¹ . j ⁻¹)						
Entérale	40-55	70-95	110-160	35-50	55-80	90-120
Parentérale*	40-55	60-80	90-120	15-40	45-70	75-85
Glucose (g.kg ⁻¹ . j ⁻¹)#						
Entérale	5-8	7-11	11-15 (18)	4-6	6-10	9-15
Parentérale*	5-8 (10)	7-10 (12)	11-14 (17)	4-7 (10)	6-10	8-14
Glucose (-mg.kg ⁻¹ . min ⁻¹)						
Entérale	3,5-5,5	5-7,5	7,5-10,5 (12,5)	3-5	4-7	6-10,5
Parentérale*	3,5-5,5 (7,0)	5-7 (8,5)	7,5-10 (12)	3-5 (10)	4-7	5,5-10
Protéine (g.kg ⁻¹ . j ⁻¹)						
Entérale	1,0-2,0	2,0-3,0	3,5-4,5	< 1,5	1,5-2,5	2,0-3,5
Parentérale*	1,0-2,0	2,0-3,0	2,5-3,5	0 (-1,0)	1,5-2,5	2,0-3,0
Lipides (g.kg ⁻¹ . j ⁻¹)						
Entérale	2,0-3,0	3,0-6,0	5,0-8,0	< 3,0	3,0-4,5	4,0-6,0
Parentérale*,##	1,0-2,0	2,0-3,0	3,0-4,0	0 (-1,5)	1,5-2,5	3,0-4,0

* Lors de la supplémentation en nutrition parentérale, les apports entéraux doivent être pris en compte (soustraits des besoins totaux estimés) pour optimiser l'apport en nutriments et réduire le risque de suralimentation. Notez que les besoins énergétiques parentéraux sont inférieurs aux besoins entéraux et que les plages maximales de protéines (acides aminés) et de lipides sont inférieures à celles administrées par voie entérale.

L'apport de glucose doit être guidé par des mesures de glucose plasmatique pour éviter l'hypo- et l'hyperglycémie.

Les lipides doivent faire partie intégrante de la PN (30 à 50 % des calories non protéiques) et le rapport énergie non protéique/protéine > 25 kcal/g de protéines pour faciliter l'utilisation des protéines.

bibliographie

1. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A *et al.* Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. J Pediatr Gastroenterol and Nutrition. Octobre 2022.

2. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition. Amino acids. Clin Nutr 2018;37(6 Pt B):2315-23.

3. Joosten K, van Puffelen E, Verbruggen S. Optimal nutrition in the paediatric ICU. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016;19(2):131-7.

4. Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer M *et al.* Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. Lancet Respir Med 2017;5(6):475-83.

5. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N *et al.* Nutritional management of the critically ill Neonate: a position paper of the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73(2):274-89.



Supplémentation en fer chez les prématurés

Dr. Laure Simon - CHU Nantes

Le fer est un élément essentiel dans la constitution de l'hémoglobine et impliqué dans de nombreux aspects du développement cérébral¹. Il existe une association entre l'existence d'une carence martiale via une anémie ferriprive et la survenue de troubles du développement neurologique (même sans anémie ferriprive).

Les réserves en fer du nouveau-né à terme

La carence martiale doit être distinguée de la carence martiale anémique qui est un stade plus tardif de carence martiale avec la survenue d'une anémie associée. Plusieurs marqueurs sont associés au statut en fer (tableau 1).^{2,3}

Tableau 1. Marqueurs associés au statut en fer.²

Paramètre	ID	IDA	Surcharge en fer
Hb	Normal	Réduit	Normal
MCV	Normal	Réduit	Normal
RET-He/CHr	Réduit	Réduit	Normal
SF	Réduit	Réduit	Augmenté
Transferrine saturée	Réduit	Réduit	Augmenté
sTfR1	Augmenté	Augmenté	Réduit
ZnPP/H ratio	Augmenté	Augmenté	Réduit

ID, carence en fer ; IDA, anémie ferriprive ; Hb, hémoglobine ; MCV, Volume moyen corpusculaire ; RET-HE, Teneur en hémoglobine des réticulocytes ; CHr, Contenu en hémoglobine des réticulocytes ; SF, ferritine sérique ; sTfR1, récepteur 1 soluble de la Transferrine ; ZnPP/He ratio, rapport de la protoporphyrine zinc sur l'hème.

- La ferritine est un marqueur de stockage du fer simple, pratique et relativement fiable mais dont les taux peuvent augmenter en cas d'inflammation et d'atteinte hépatique. Une association a été mise en évidence entre des taux bas de ferritine et le développement neurologique.
- Le zinc et le fer peuvent être incorporés dans les protoporphyrines qui interviennent dans la composition de l'hème avec une augmentation de la protoporphyrine zinc en cas de carence en fer (zinc utilisé à la place du fer). Le ratio zinc protoporphyrine/hémoglobine (ZnPP/H) est un marqueur efficace pour différencier les anémies inflammatoires des anémies par carence en fer. Différents travaux suggèrent l'existence d'une corrélation entre ce marqueur et le développement neurologique chez les nouveau-nés et chez les enfants.
- Le contenu en hémoglobine des réticulocytes reflète le stock récent de fer. Mais l'impact de ce marqueur sur le long terme, notamment ses répercussions sur le développement neurologique, a été peu étudié.
- L'hémoglobine et l'hématocrite reflètent directement une carence martiale mais à un stade déjà évolué.
- La saturation de la transferrine (pourcentage de transferrine liée au fer) et la capacité de fixation totale du fer (TIBC) (niveau de transferrine en circulation) ont des données limitées sur une éventuelle association avec le neurodéveloppement.

Les réserves en fer du nouveau-né à terme sont réalisées grâce à la régulation placentaire qui favorise le transport materno-fœtal de fer actif contre un gradient de concentration. La transferrine est synthétisée par les hépatocytes maternels et le trophoblaste. Comme pour d'autres nutriments, le passage transplacentaire augmente au cours de la grossesse et environ 80 % du fer est stocké au troisième trimestre de grossesse. L'accrétion en fer au dernier trimestre de la grossesse est de 1,6 à 2 mg/kg/j et il aboutit à un stock en fer à la naissance de 75 mg/kg dont les trois quarts sont dans les hématies, 12% en stockage (en particulier la ferritine) et 11% au niveau tissulaire.⁴ Chez le nouveau-né à terme, les réserves en fer sont déterminées par la durée de la grossesse, le poids de naissance, le statut en fer de la mère, l'existence éventuelle d'une insuffisance placentaire, d'une hémorragie maternelle ou de transfusions fœto-maternelles.^{5,6,7}

Le clampage retardé du cordon, maintenant recommandé, augmente le stock de fer de 40 à 50 mg/kg.⁸ Les besoins du nouveau-né à terme après une grossesse normale restent faibles pendant les 6 premiers mois du fait du fer accumulé pendant la grossesse et du fer libéré par l'hémolyse physiologique qui survient au cours des premières semaines.^{9,10} Le statut en fer à la naissance est primordial pour détecter et prévenir une carence martiale précoce.

EN PRATIQUE - Supplémentation en fer chez le nouveau-né à terme.⁵

Les recommandations françaises 2017 ne préconisent pas de supplémentation en fer chez le nouveau-né à terme avec un poids de naissance normal⁵. L'allaitement maternel couvre les besoins en fer, très faibles jusqu'à 4 à 6 mois et les laits infantiles sont enrichis en fer.

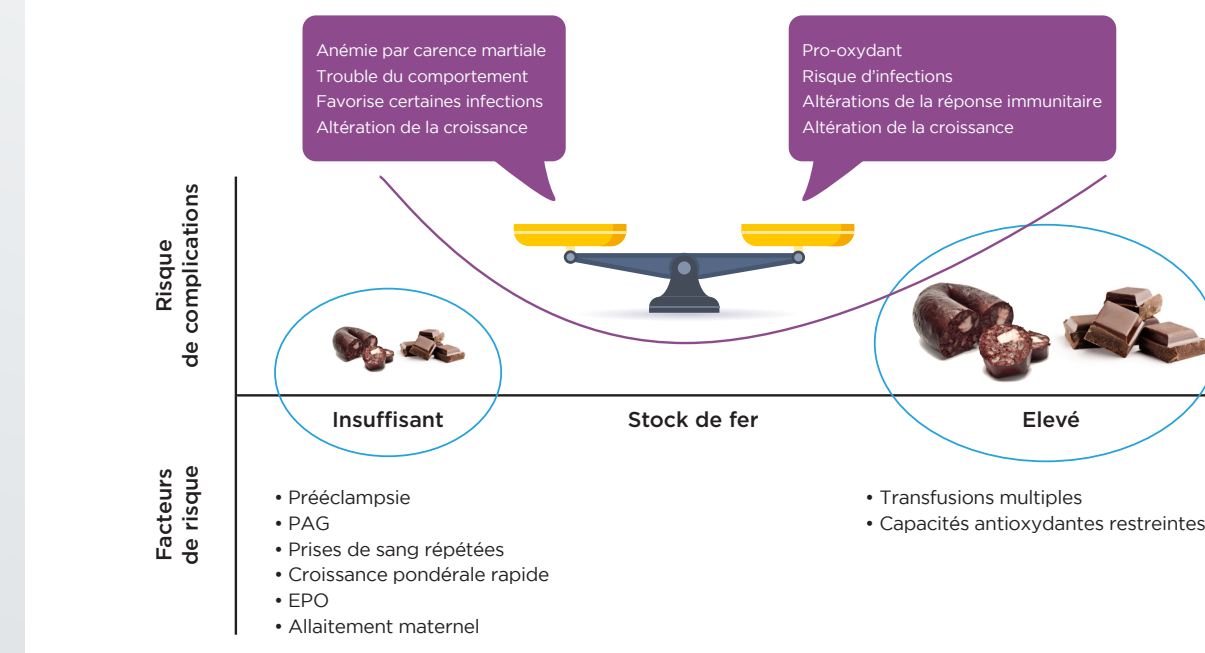
En revanche, il est recommandé de diversifier l'alimentation dès 4 mois chez les nouveau-nés allaités avec un stock faible en fer (petits poids de naissance, clampage précoce du cordon) et de réaliser une introduction rapide d'aliments riches en fer. Plus tardivement, chez les enfants de 7 à 11 mois, les besoins recommandés en fer augmentent et 700 ml de préparation de suite sont nécessaires.¹¹ Une supplémentation en fer est recommandée chez les nourrissons allaités avec une dose qui dépend de la quantité de préparation de suite ingérée.

$$\text{Supplémentation en fer recommandée en mg} = \frac{7 - (\text{volume de préparation de suite ingérée par jour})}{100}$$

Spécificités du prématuré

Le prématuré présente des risques de carence martiale liée à son petit poids de naissance, à la durée de grossesse et donc de transfert martial raccourci et à des besoins en fer augmentés du fait de sa croissance rapide et d'un éventuel traitement par EPO.¹⁰ En l'absence de supplémentation, le nouveau-né prématuré épuise dès le 2^{ème} ou 3^{ème} mois de vie son faible stock de fer avec une carence martiale qui peut survenir rapidement (figure 1).¹⁰ Par ailleurs, il existe aussi chez ces enfants un risque d'excès en fer dû aux transfusions sanguines et à leurs capacités antioxydantes limitées (vitamine E et C, superoxyde dismutase basse) (figure 1).

Figure 1 : statut en fer chez le nouveau-né prématuré.



Conséquences cliniques de la carence martiale

Les conséquences de la carence martiale sont une anémie par carence martiale, des troubles du développement neurologique (troubles cognitifs), des troubles du comportement, un retard de langage, et des troubles de la motricité fine à 5 ans en cas de carence martiale in utero.^{11,12,13} Une susceptibilité accrue aux infections, des troubles de phanères et des muqueuses, une asthénie, une altération de la croissance, une diminution des performances physiques et des troubles de la thermorégulation peuvent aussi survenir.^{11,13}

Conséquences cliniques de l'excès de fer

A côté des carences martiales, les excès en fer ne sont pas anodins car ils peuvent induire une altération de la croissance, une susceptibilité à certaines infections, une altération du métabolisme des autres minéraux tels que le cuivre ou le zinc, des troubles digestifs à type de diarrhée et des troubles du développement.¹¹ Le stress oxydatif médié par l'excès de fer semble impliqué dans ces complications, avec des marqueurs (prostanoides, 8-isoprostane urinaire, visfatine, adipocytokine...) qui sont en cours d'exploration.¹⁴

Supplémentation en fer du prématuré

Au cours de l'hospitalisation, chez le prématuré, la supplémentation en fer doit être systématique à partir de J14 (système antioxydant non mature avant J14).

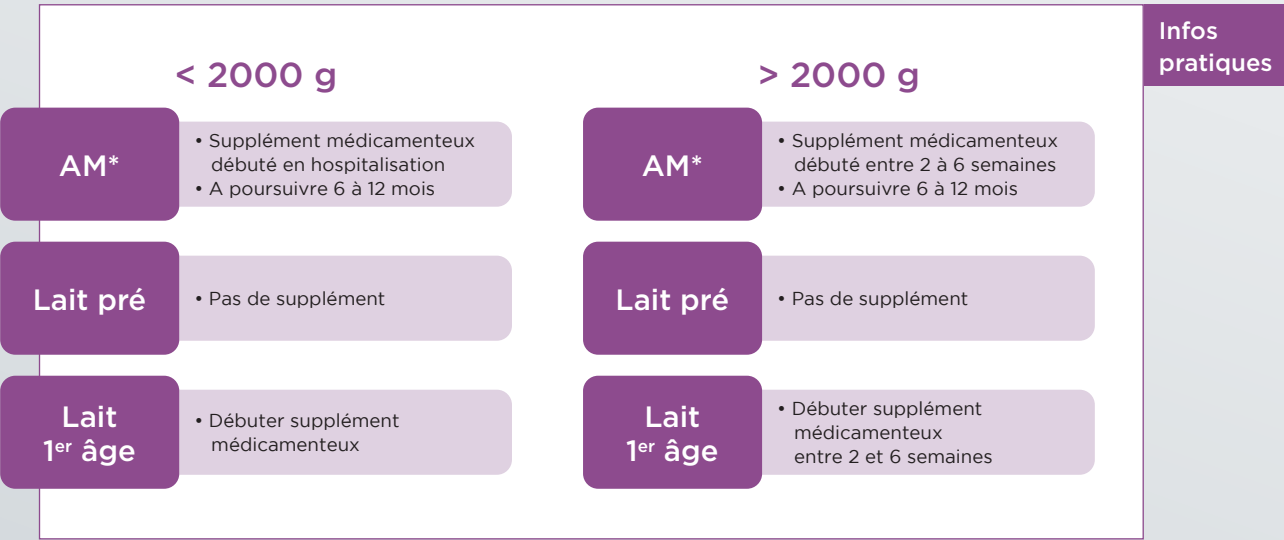
- Une supplémentation en fer débutée entre 2 et 6 semaines de vie réduit le risque de transfusions, et l'administration de 2 à 3 mg/kg/j de fer diminue le risque d'anémie ferriprive et de troubles comportementaux à 3 et 7 ans.^{15,16}
- Le traitement par EPO, recommandé chez les nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel, diminue la fréquence des transfusions, et il est recommandé de majorer les doses de fer pendant le traitement.
- Une supplémentation en acide folique est aussi recommandée.

Une publication récente de German et al démontre dans un essai randomisé contre placebo mené chez 692 enfants nés entre 24 et 28 semaines, une association entre le score neurodéveloppemental de Bailey (BSID-III) et la dose de fer administrée à J60, plus marquée chez les enfants traités par EPO.¹⁷

EN PRATIQUE - Supplémentation en fer chez l'enfant prématuré.

Chez l'enfant prématuré, les recommandations françaises préconisent une dose de fer de 2mg/kg/j et de 2 à 3 mg/kg/j pour les poids de naissance de 1500 à 2500 mg et inférieurs à 1500 g respectivement.⁵ Cette supplémentation en fer peut être apportée soit par un supplément médicamenteux, soit par certains enrichisseurs du lait maternel, soit par du lait maternel pour prématurés (enrichi en fer), et doit être débutée entre 2 et 6 semaines sur une durée de 6 à 12 mois selon la diversification (figure 2).⁵

Figure 2. Supplémentation en fer en pratique chez le nouveau-né prématuré.



D'après Lapillonne et al.⁵
* AM : Allaitement Maternel

EN PRATIQUE - Supplémentation en fer en fonction de la ferritinémie

Un dosage de l'hémoglobine et de la ferritine est recommandé pendant la première année, et le suivi de la ferritinémie permet d'adapter la supplémentation en fer (figure 2).⁵

- Une supplémentation en fer à la dose transitoire de 3 à 4 mg/kg/j pouvant aller jusqu'à un maximum de 6 mg/kg/j peut être administrée en cas de ferritinémie inférieure à 35-70 u/L.¹⁸
- En revanche, en cas de ferritinémie élevée (supérieure à 300 µg/L) et en l'absence de contexte inflammatoire, la supplémentation en fer doit être retardée jusqu'à ce que son seuil redevienne inférieur à 300 µg/L.¹⁸

La supplémentation en fer est complexe et peu utilisée chez les enfants nourris par voie parentérale et peu d'études ont été réalisées dans ces contextes.¹⁸

Fer et vitamine D.

L'hepcidine est la protéine qui régule positivement le transport du fer de l'intra vers l'extra cellulaire, et elle est élevée dans les états inflammatoires avec une séquestration du fer en intracellulaire qui augmente le risque d'anémie. La transcription de l'hepcidine est inhibée par la vitamine D, en particulier après l'administration de 100 000 UI de vitamine D.¹⁹ Sur un plan pratique, les recommandations concernant les apports en vitamine D et en fer doivent être suivies.²⁰

Microbiote et fer

Il a été démontré que des doses élevées de fer non absorbé dans la lumière intestinale ont un effet sur le microbiote et l'inflammation intestinale.^{21,22}

Excès en fer dans certaines situations pathologiques

Les épisodes d'hypoxie, d'acidose et d'ischémie génèrent du fer non lié à la transferrine et qui est toxique. Dans les encéphalopathies anoxiques, une corrélation a été mise en évidence entre une concentration élevée de fer non lié à la transferrine (dans le LCR* et dans le sang) et le développement neurologique à long terme.²³

Lors des hémorragies intraventriculaires, en particulier chez un enfant prématuré, il existe une deuxième agression qui est liée à la toxicité directe du fer accumulé dans l'hématome par stress oxydatif sur les lipides, les protéines et l'ADN.

Le ferroptosis est une voie non apoptotique de mort cellulaire dépendante du fer.

EN SYNTHÈSE

- Le prématuré est très à risque de carence martiale avec des conséquences cliniques qui peuvent être importantes.
- L'excès de fer est aussi délétère en l'absence de mécanismes d'élimination du fer.
- L'interrogatoire est important pour évaluer le stock de fer (clampage du cordon, poids de naissance, transfusions, croissance).
- Globalement, une supplémentation de 2mg/kg/j est recommandée jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois avec une adaptation basée sur le dosage de la ferritinémie.

* LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

bibliographie

1. Pinero D, Jones B, Beard J. variations in dietary iron alter behavior developing rats. J Nutr 2001.131(2):311-8.
2. Rafaeli G, Manziol F, Cortesi V *et al.* Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns. Nutrients 2020 ;12(6) :1554.
3. German KR, Juul SE. Iron and neurodevelopment in preterm infants. A narrative view. Nutrients 2021.13(11):3737.
4. Domellöf M, Georgieff MK. Postdischarge iron requirements of the preterm infants. J Pediatr 2015.167(4 suppl):S31-5.
5. Lapillonne A, Becquet O. Recommandations pour les apports en fer pendant les six premiers mois de vie. Arch Ped 2017.24(5S):5S40-4.
6. Siddappa AM, Rao R, Long JD *et al.* the assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. Neonatology 2007.92(2):73-82.
7. Kumar A, Rai AK, Basu S *et al.* Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. Pediatrics 2008.121(3):e673-7.
8. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2008. (2):CD004074.
9. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. Brit J Haematol 1999.106(2):270-80.
10. Domellöf M. Meeting the iron needs of low and very low birth weight infants. Ann Nutr Metab 2017.Suppl3:16-23.
11. Tounian P. Fer et nutrition. Arch Ped 2017.5S23-31.
12. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. Semin Pediatr Neurol 2006.13(3):158-65.
13. Wang Y, Wu Y, Li T *et al.* Iron metabolism and brain development in premature infants. Front Physiol 2019.10(463).
14. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. Current Opin in clin Nutr and met Care 2007.10(3):329-35.
15. Taylor TA, Kennedy KA. Randomized trial of iron supplementation versus routine iron intake in VLBW infants. Pediatrics 2013.131(2):e433-8.
16. Lopez E, Beuchée A, Truffert P *et al.* L'érythropoïétine humaine recombinante chez le nouveau-né : recommandations pour la pratique clinique de la Société française de néonatalogie. Arch Ped 2015.22(10) :1092-7.
17. German KR, Vu PT, Comstock BA *et al.* Enteral Iron Supplementation in Infants Born Extremely Preterm and its Positive Correlation with Neurodevelopment; Post Hoc Analysis of the Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2021.238:102-109.e8.
18. Domellöf M. Microminerals: iron, zinc, copper, selenium, manganese, iodine, chromium and molybdenum. World Rev Nutr Diet 2021.122:140-8.
19. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL *et al.* Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. J Am Soc Nephrol 2014.25(3):564-72.
20. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D *et al.* Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. Gut 2015.64(5):731-42.
21. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. Am J Clin Nutr 2017.106(Suppl 6):1688S-93S.
22. Thao TB, Sarkar A, Szaiacha L *et al.* Intestinal microbiome in preterm infants i fluenced by enteral iron dosing. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021.72(5):e132-8.
23. Buonocore G, Perrone S, Longini M *et al.* Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. Brain 2003.126(Pt 5):1224-30.

De par son engagement à respecter la charte et le référentiel, Chiesi SAS applique les règles de déontologie de la profession. Pour toute question à ce sujet, votre délégué médical Chiesi est à votre disposition.

Chiesi SAS
17, avenue de l'Europe
92270 Bois-Colombes

www.chiesi.fr
