

Le dossier – Néonatalogie

Nutrition et développement cérébral des nouveau-nés prématurés

RÉSUMÉ : Le cerveau du nouveau-né prématuré est très vulnérable et de nombreux facteurs sont associés à un moins bon développement neurologique. Une croissance pondérale et staturale (reflétant un déficit de masse maigre) insuffisante pendant l'hospitalisation néonatale est associée à un risque de moins bon développement neurologique dans l'enfance. Les apports protéiques initiaux, de la première semaine, semblent être associés au développement neurologique dans l'enfance. Le lait maternel est associé à un meilleur développement neurologique du nouveau-né prématuré, mais les composants associés à ce bénéfice ne sont pas clairement mis en évidence. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'optimiser la nutrition des nouveau-nés prématurés pour leur permettre un développement neurologique optimal.



L. SIMON

Service de Néonatalogie,
CHU de NANTES.

Améliorer le devenir neurologique des enfants nés très grands prématurés (< 28 SA) est une priorité en néonatalogie, après les progrès ayant permis d'améliorer la survie. Les enfants très grands prématurés naissent à la fin du deuxième ou au troisième trimestre de grossesse, à une période critique du développement cérébral. Des IRM fœtales montrent qu'entre 25 et 37 SA, le volume cérébral augmente de 230 %, le volume du tronc cérébral augmente de 134 % et le volume du cervelet de 384 % [1]. L'aspect du cerveau à 40 SA est beaucoup plus proche de celui d'un adulte que celui d'un cerveau de fœtus, qu'il avait 15 semaines précédemment. Ce remarquable changement de l'aspect extérieur est concomitant de modifications structurelles et de différenciation. À partir de 24 SA, la substance grise mature, la glie radiale disparaît, la complexité des connexions augmente, les circonvolutions corticales et la gyration se complexifient beaucoup. Durant cette phase de maturation, les axones, les cellules gliales, les oligodendrocytes et les neurones se développent rapidement dans la substance blanche.

Le rôle des équipes de néonatalogie est de permettre d'apporter des conditions favorables et, en particulier, des substrats énergétiques et métaboliques pour permettre ce développement cérébral dans un environnement extra-utérin.

La vulnérabilité du cerveau du nouveau-né prématuré

La rapidité de développement du cerveau à cette période explique la vulnérabilité du cerveau du nouveau-né prématuré. C'est une période sensible de développement, pendant laquelle de nombreux facteurs peuvent être associés à un moins bon devenir neurologique à moyen et long terme, comme le sont l'âge gestationnel, le poids pour l'âge gestationnel (reflétant la croissance anténatale), le niveau d'éducation de la mère, la nutrition, la croissance, les morbidités néonatales. Les infections secondaires et les entérocolites ulcéro-nécrosantes augmentent le risque de difficultés motrices à deux ans chez les enfants prématurés, par une atteinte de la substance blanche [2]. La dysplasie broncho-pulmonaire joue

Le dossier – Néonatalogie

aussi un rôle [3]. Les interventions visant à réduire les infections secondaires, l'inflammation et la dysplasie bronchopulmonaire pourraient participer à limiter les atteintes de la substance blanche et améliorer le devenir.

Il est possible aussi de voir cette période sensible ou critique comme une fenêtre d'opportunité, pendant laquelle les interventions nutritionnelles, modifiables, peuvent influencer le devenir à moyen et long terme.

Croissance précoce et développement

Une meilleure croissance pondérale pendant l'hospitalisation néonatale des nouveau-nés prématurés est associée avec un meilleur développement neurologique dans l'enfance. Ehrenkranz *et al.* ont montré dans une cohorte de plus de 600 nouveau-nés de < 1 kg, répartie en quartiles en fonction de la croissance pondérale pendant l'hospitalisation (entre 12 et 21 g/kg/j), que les enfants avec la moins bonne croissance pondérale avait significativement plus de risque de paralysie cérébrale et d'examen neurologique anormal à 18 mois [4]. Ces résultats ont été retrouvés dans une large cohorte de nouveau-nés prématurés avec une perte de Z-score de poids pendant l'hospitalisation associée avec un risque majoré de développement neurologique non optimal à 2 ans, plus marquée chez les garçons [5].

La fenêtre de temps de croissance optimale semble jouer un rôle dans l'association avec le développement neurologique. Belfort *et al.* ont montré, dans une cohorte de prématurés nés avant 33 SA, que chaque augmentation de Z-score de poids entre 1 semaine de vie et le terme augmentait le score de développement moteur et cognitif à 18 mois. Une augmentation de Z-score de poids après le terme corrigé et jusqu'à 4 mois améliorait uniquement les scores moteurs et une augmentation de Z-score

de poids de 4 à 12 mois d'âge corrigé n'améliorait pas les scores neurologiques [6]. D'autres études observationnelles ont des résultats similaires.

La croissance en taille pendant l'hospitalisation néonatale est aussi associée au développement neurologique des nouveau-nés prématurés [7]. La croissance en taille semble refléter l'accrétion de masse maigre. En sortie d'hospitalisation, les prématurés ont fréquemment un déficit de taille et un déficit de masse maigre, tous deux étant associés à un risque de développement neurologique non optimal [5].

Le rôle des nutriments sur le développement cérébral

1. Macronutriments

Le prématuré présente une vélocité de croissance extrêmement importante, le *turn-over* des protéines est plus rapide que chez les enfants nés à terme. Chaque jour, 1 à 2 % des protéines de l'organisme d'un nouveau-né prématuré est détruite par protéolyse. Un apport minimum de 1,5 g/kg/j de protéines par voie intraveineuse est nécessaire pour éviter une balance protéique négative. Des études basées sur des balances azotées ont montré que des apports protéiques entre 3 et 3,5 g/kg/j étaient nécessaires pour permettre une accrétion protéique identique à celle du fœtus du même âge gestationnel. Les recommandations d'apports protéiques européennes actuelles sont les suivantes : au minimum 1,5 g/kg/j le premier jour, augmenté de 1 g/kg/j par jour jusqu'à 3,5 g/kg/j par voie parentérale [8].

Les protéines sont essentielles pour la synthèse des structures du cerveau. Même si de nombreuses études observationnelles retrouvent une association entre apports protéiques, croissance du périmètre crânien et développement neurologique, les études randomisées comparant des apports élevés ou plus faibles de protéines chez des nouveau-

nés prématurés ne montrent pas d'effet bénéfique sur le développement neurologique [9]. Ces études sont de relativement faibles effectifs et sont difficilement comparables entre elles pour élaborer des méta-analyses.

Dans une large étude observationnelle française EPIPAGE II de plus de 1 780 nouveau-nés nés avant 30 SA en 2011, des apports protéiques plus élevés dans les sept premiers jours sont significativement associés avec une plus forte probabilité de QI mesuré à 5 ans par WPPSI IV > -1 DS [10]. Les apports protéiques initiaux, de la première semaine, semblent être associés au développement neurologique dans l'enfance.

Les apports énergétiques, et en particulier lipidiques, des deux premières semaines sont associés avec une meilleure croissance cérébrale et une maturation accélérée de la substance blanche visualisée par IRM, à l'âge du terme [11].

2. Micronutriments

>>> Fer

Le fer est impliqué dans de nombreux aspects du développement cérébral. Les réserves en fer du nouveau-né à terme sont réalisées majoritairement au 3^e trimestre de grossesse, par un transport materno-fœtal de fer actif. Le clampage retardé du cordon, maintenant recommandé, augmente le stock de fer à la naissance. Le prématuré présente des risques de carence martiale en lien avec son petit poids de naissance, la durée de grossesse raccourcie et avec des besoins en fer augmentés du fait de sa croissance rapide et à un éventuel traitement par EPO [12]. Les conséquences de la carence martiale sont une anémie par carence martiale, des troubles du développement neurologique (troubles cognitifs), des troubles du comportement [13]. Une carence martiale *in utero* est associée à des risques de retard de langage et des troubles de la motricité fine à 5 ans. 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 [14]. Dans une large cohorte d'extrêmes prématurés, un essai randomisé contre placebo retrouve 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 érythropoïétine [15].

Cependant, il n'existe pas de mécanismes d'excrétion du fer. Le nouveau-né prématuré peut être également à risque de surcharge en fer du fait de ses capacités antioxydantes réduites et des transfusions sanguines. Il existe des conséquences de l'excès de fer (altération de la croissance, susceptibilité à certaines infections, troubles digestifs et troubles du développement) médiées par le stress oxydatif. Des doses élevées de fer non absorbé dans la lumière intestinale sont associées à une perturbation du microbiote. La supplémentation martiale est recommandée pour tous les nouveau-nés prématurés mais les posologies doivent être respectées (environ 2 à 3 mg/kg/j jusqu'à 6 à 12 mois, incluant les apports par le lait) et adaptées à la feritinémie [16].

>>> Zinc

Le zinc joue un rôle important dans de nombreux processus enzymatiques impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire. Des études précliniques indiquent que le zinc est essentiel pour la neurogénèse, la myélinisation, la synaptogénèse.

Les méta-analyses de supplémentation en zinc ne montrent pas d'effet significatif sur le développement cognitif ou moteur des nouveau-nés supplémentés, possiblement du fait, en partie, de l'hétérogénéité de ces méta-analyses [17]. Cependant, des études individuelles montrent un effet bénéfique de la prévention de la carence en zinc de l'enfant

prématuré et un effet bénéfique de supplémentation combinée avec le fer.

>>> Iode

Le rôle de l'iode sur le cerveau en développement passe par la synthèse des hormones thyroïdiennes. Au cours du premier trimestre de grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle. Pendant la grossesse, une hypothyroïdémie ou une hypothyroïdie maternelle secondaires à une carence en iode entraînent des altérations de l'architecture et de l'histologie du cortex cérébral et de l'hippocampe.

■ Le lait maternel

L'effet bénéfique du lait maternel sur le développement neurologique des nouveau-nés prématurés est bien montré. Rozé *et al.* ont décrit le paradoxe du lait maternel : dans deux larges cohortes de nouveau-nés prématurés, les enfants alimentés avec le lait de leur mère avait une moins bonne croissance pondérale pendant l'hospitalisation néonatale et, cependant, un meilleur développement neurologique à 5 ans [18]. De nombreuses études se sont intéressées aux composants du lait maternel qui pourraient expliquer son effet bénéfique sur le développement neurologique : acides gras, oligosaccharides, fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides, lactoferrine, microbiote, etc. Bien que les mécanismes ne soient pas clairement identifiés, les études en IRM suggèrent que le lait maternel aurait un impact sur la croissance du thalamus, de l'hippocampe, du cervelet et des effets de maturation de la substance blanche.

■ Nutrition différente selon le sexe ?

Les garçons prématurés sont plus sévèrement malades que les filles pendant l'hospitalisation néonatale. Ils présentent une plus grande morbidité et

mortalité, et un moins bon développement neurologique. Par ailleurs, des études ont montré que les garçons prématurés avaient un déficit de masse maigre supérieur à celui des filles à l'âge du terme [19]. Les garçons pourraient avoir des besoins protéiques plus importants.

Plusieurs études ont montré des effets différents pour les filles et les garçons, secondaires à des interventions nutritionnelles précoces [20]. Les garçons prématurés pourraient avoir des besoins nutritionnels en macronutriments supérieurs à ceux des filles pour une croissance cérébrale optimale. Par ailleurs, la composition du lait maternel des mamans de nouveau-nés filles est différente de celle du lait de mamans de nouveau-nés garçons [21]. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si les recommandations nutritionnelles devraient être adaptées au sexe du nouveau-né.

■ Conclusion

L'hospitalisation néonatale est une période d'opportunité pendant laquelle les interventions nutritionnelles peuvent avoir un effet sur le développement neurologique ultérieur du nouveau-né prématuré. Celui-ci doit recevoir des apports nutritionnels adaptés pour lui permettre une croissance proche de celle qu'il aurait eu *in utero*, en gain de poids et composition corporelle. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer les apports nutritionnels en macronutriments et micronutriments optimaux afin de permettre un développement cérébral optimal. Les études futures devraient prendre en compte le sexe du nouveau-né. La promotion de l'allaitement maternel doit être une priorité en néonatalogie. Par ailleurs, les mesures permettant de lutter contre les infections secondaires, les entérocolites et la dysplasie bronchopulmonaire sont aussi essentielles pour améliorer le développement neurologique.

Le dossier – Néonatalogie

BIBLIOGRAPHIE

1. CLOUCHOUX C, GUIZARD N, EVANS AC *et al.* normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *am j obstet gynecol*, 2012;206:173.e1-8.
2. ADAMS-CHAPMAN I, HEYNE RJ, DEMAURO SB *et al.* neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network. *pediatrics*, 2018;141:e20173091.
3. TWILHAAR ES, WADE RM, DE KIEVIET JF *et al.* cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression. *jama pediatr*, 2018;172:361-367.
4. EHRENKRANZ RA, DUSICK AM, VOHR BR *et al.* growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *pediatrics*, 2006;117:1253-1261.
5. FRONDAS-CHAUTY A, SIMON L, FLAMANT C *et al.* deficit of fat free mass in very preterm infants at discharge is associated with neurological impairment at age 2 years. *j pediatr*, 2018;196:301-304.
6. BELFORT MB, RIFAS-SHIMAN SL, SULLIVAN T *et al.* infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *pediatrics*, 2011;128:e899-906.
7. SIMON L, THÉVENIAUT C, FLAMANT C *et al.* in preterm infants, length growth below expected growth during hospital stay predicts poor neurodevelopment at 2 years. *neonatology*, 2018;114:135-141.
8. VAN GOUDOEVER JB, CARNIELLI V, DARMAUN D *et al.* espghan/espen/espr/cspen guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids. *clin nutr edinb scotl*, 2018;37:2315-2323.
9. OSBORN DA, SCHINDLER T, JONES LJ *et al.* higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *cochrane database syst rev*, 2018;3:cd005949.
10. ROZÉ JC, MOREL B, LAPILLONNE A *et al.* association between early amino acid intake and full-scale iq at age 5 years among infants born at less than 30 weeks' gestation. *jama netw open*, 2021;4:e2135452.
11. SCHNEIDER J, FISCHER FUMEAUX CJ, DUERDEN EG *et al.* nutrient intake in the first two weeks of life and brain growth in preterm neonates. *pediatrics*, 2018;141:e20172169.
12. DOMELLÖF M. meeting the iron needs of low and very low birth weight infants. *ann nutr metab*, 2017;71:16-23.
13. LOZOFF B, GEORGIEFF MK. iron deficiency and brain development. *semin pediatr neurol*, 2006;13:158-165.
14. BERGLUND SK, CHMIELEWSKA A, STARNBERG J *et al.* effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *pediatr res*, 2018;83:111-118.
15. 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.
16. LAPILLONNE A, BECQUET O. iron requirements during the first 6 months of life. *arch pediatr organe off soc francaise pediatr*, 2017;24:5s40-45s44.
17. GOGIA S, SACHDEV HS. zinc supplementation for mental and motor development in children. *cochrane database syst rev*, 2012;12:cd007991.
18. ROZÉ JC, DARMAUN D, BOQUIEN CY *et al.* the apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, epipage and lift. *bmj open*, 2012;2:e000834.
19. SIMON L, BORREGO P, DARMAUN D *et al.* effect of sex and gestational age on neonatal body composition. *br j nutr*, 2013;109:1105-1108.
20. TOTTMAN AC, OLIVER CJ, ALSWEILER JM *et al.* do preterm girls need different nutrition to preterm boys? sex-specific nutrition for the preterm infant. *pediatr res*, 2021;89:313-317.
21. HOSSEINI M, VALIZADEH E, HOSSEINI N *et al.* the role of infant sex on human milk composition. *Breastfeed Med*, 2020;15:341-346.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.