

**Association des Lactariums de France
Mulhouse, 5-6 Juin 2015**

Actualités sur la Fortification du lait maternel

JC Picaud^{1,2}, R Buffin^{1,2}, J Larcade¹, P Pradat³

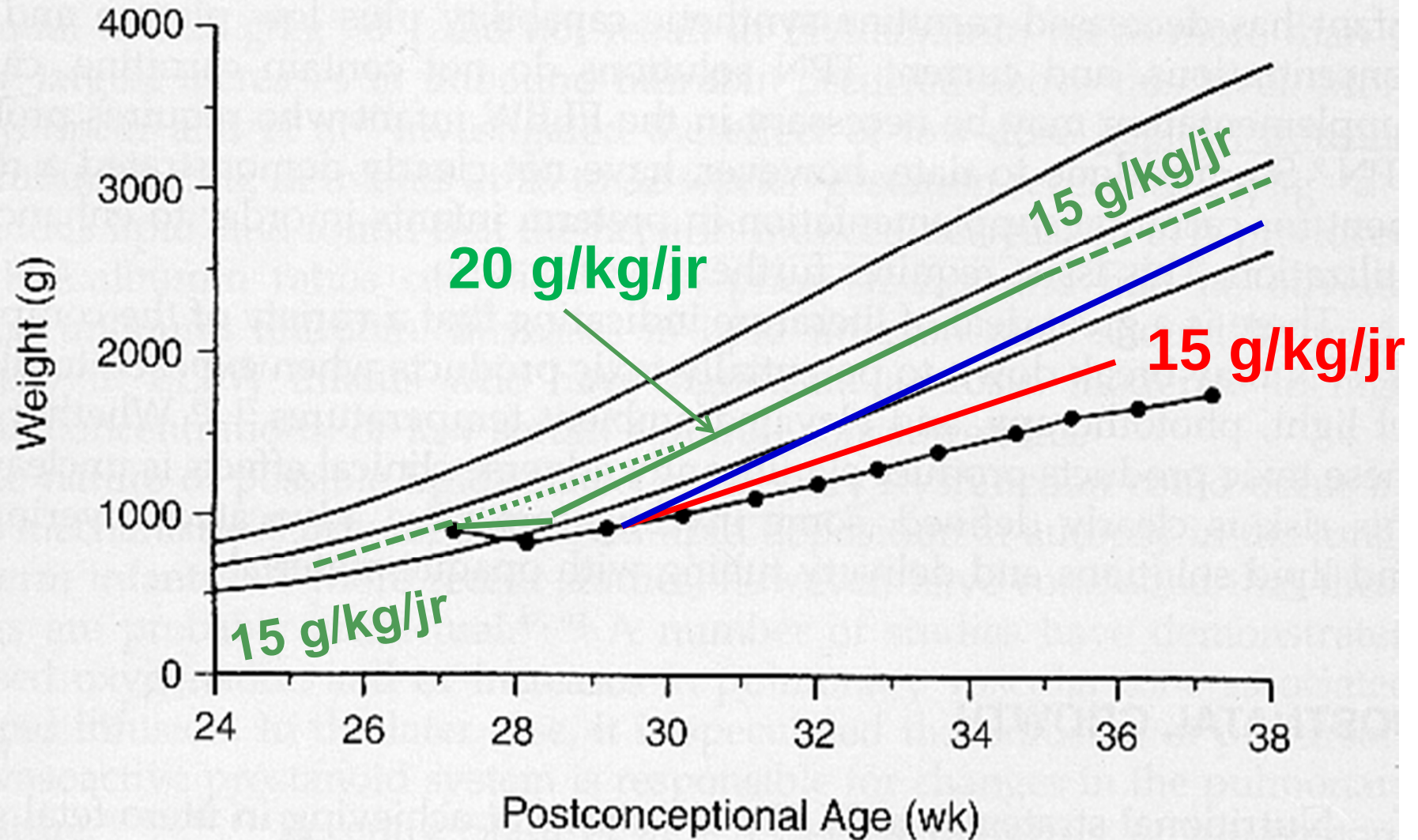
¹ Service de réanimation néonatale

² Lactarium Régional Rhône-Alpes (LARRA)

**³ Centre de Recherche Clinique Groupe Hospitalier Nord
HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE, LYON**

jean-charles.picaud@chu-lyon.fr

CROISSANCE: objectifs quantitatifs



Martin 2009: 23-27 SA. Seuls ceux qui ont une croissance J7-J28 de 20-30 g/kg/j J7-J28 ont un z-score idem à celui de la naissance

Fortification du lait maternel

Fortification standardisée

➤ Fortifiants multicomposants

Eoprotine[®] (Milupa) → *Suppletine[®] (Milumel)*
Fortipre[®] (Nestlé)
Fortema[®] (Bledina)

Fortification individualisée

➤ Ciblée («targeted») ou ajustable («adjustable»)

➤ Protéines ou énergie (lipides ou glucides)

Energie

Liquigen[®] → *Liquigen[®]*
Dextrine maltose[®] → *Dextrine maltose[®]*

Protéines :

(Protein instant[®]) → *Nutriprem[®] (Bledina)*

Fortification

Standardisée: «Fortifier» multicomposant

= Poudre contenant protéines, énergie, minéraux, électrolytes et vitamines, ajouté en quantité « standard »: 3-4 g/100 mL lait

Avantages:

- ◆ Simple d'utilisation
- ◆ Améliore la croissance

Inconvénients:

- ◆ inadéquation aux besoins nutritionnels de certains enfants

← situation clinique de l'enfant:

- Restriction croissance intra/extra-utérine,
- Pathologies (DBP, sepsis, etc...),

← variabilité de la composition du lait maternel

- ◆ ↑ osmolalité lait

	Suppletine	Fortipre	Fortéma
Amount	1g	1g	1g
Energy (Kcal)	3.6	3,5	3.5
Protein (g)	0.2	0,2	0.3
Na (mg)	6.6	5,2	8.0
K (mg)	3.0	13.2	5,3
Ca (mg)	10	15	15
Ph (mg)	6	9	9
Fer (mg)	0	0.3	0

+ 0,8 g à
+ 1,2 g
Protéines
/100 mL

Osmolalité du lait maternel à H0 et H24, seul ou avec différents fortifiants

LAIT	H0 (mosm/Kg)	H24 (mosm/Kg)	Δ (%)
LM seul**	291	298	2,4
LM + Eoprotine (ancien) 2,5%*	350	371	6,0
LM + Eoprotine (ancien) 5%*	395	436	10,4
LM + Supplétine 4%**	412	429	4,1
LM + Supplétine 6%**	476	489	2,7
LM + Supplétine 8%**	539	555	3
LM + Fortipré 3%**	384	392	2,1
LM + Fortipré 4%**	434	449	3,5
LM + Fortipré 5%**	469	482	2,8
LM + Fortema 3%**	405	411	1,5
LM + Fortema 4%**	434	446	2,8

*De Curtis 1999; **Buffin 2013

➔ Possibilité de fortifier le LM 24h avant administration à l'enfant

Inadéquation avec besoins nutritionnels de certains enfants

En raison de

- **de la situation clinique de l'enfant (besoins particuliers)**
 - **Restriction croissance intra-utérine,**
 - **Pathologies (DBP, sepsis, etc...),**
- **la variabilité de la composition du lait maternel**

Fortification individualisée



o CIBLEE:

Analyse du lait maternel (appareil, fréquence des mesures)

Puis fortification pour atteindre un apport nutritionnel « cible »

Fortification avec

- en **protides** (Polberger 1999, observationnelle)
- en **énergie** (lipides) (De Halleux 2007, observationnelle)
- en **lipides, glucides, protéines** (Rochow 2013, étude pilote randomisée)

➔ Repose sur une assomption concernant les besoins nutritionnels de chaque enfant

o AJUSTABLE:

Fortification en **protéines**, ajustée à la réponse métabolique de chaque enfant (mesures périodiques de l'urée sérique) (Arsanoglu 2006, seule étude randomisée)

➔ Prend en compte le statut protéique de chaque enfant

Fortification CIBLÉE avec protéines (Polberger 1999)

Individualized Protein Fortification of HM for Preterm Infants: Comparison of Ultrafiltrated HM Protein and a Bovine Whey Fortifier

	HMP (n = 16)	BF (n = 16)
Characteristics		
Birth weight (g)	1448 ± 244	1447 ± 231
Birth gestational age (wk)	30.6 ± 1.8	30.7 ± 2.2
Age at study start (d)	20.7 ± 7.0	20.3 ± 8.3
Study period (d)	25.1 ± 7.7	22.9 ± 4.7
Mean protein intake (g/kg per day)	3.13 ± 0.14	3.05 ± 0.15
Growth indices		
Weight gain (g/day)	26.8 ± 5.4	27.2 ± 4.7
Weight gain (g/kg per day)	14.7 ± 3.2	15.6 ± 2.9
Length growth (cm/wk)	1.02 ± 0.23	0.97 ± 0.34
Head circumference (cm/wk)	1.02 ± 0.23	1.06 ± 0.21
HMP, human milk protein; BF, bovine fortifier; NS, nonsignificant. Data are mean ± standard deviation. <i>P</i> is nonsignificant.		

Fortification CIBLÉE avec lipides (De Halleux 2007)

Etude observationnelle

Méthodes

1 – Analyse composition LM

2 - Fortification en lipides :

Liquigen (1 ml =0.5 g TCM)

Objectif: 4 g/100 mL

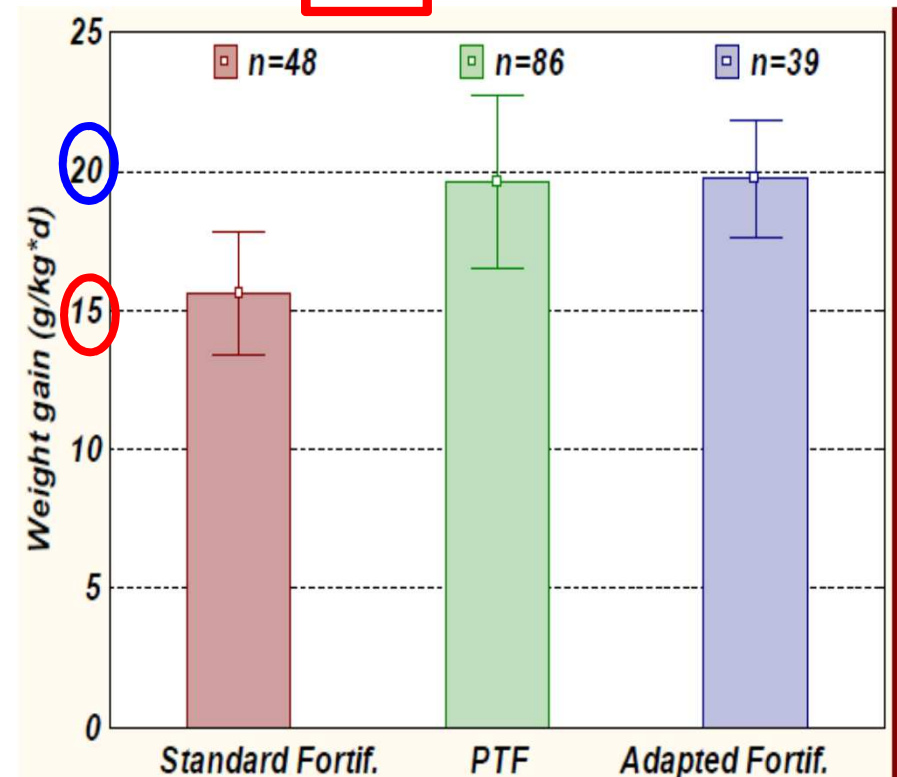
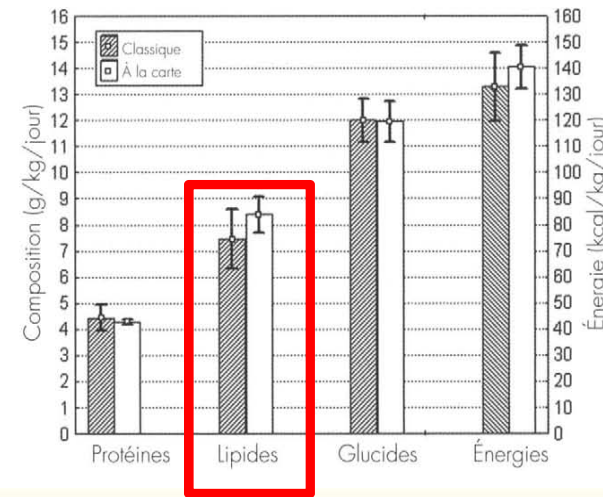
3 – Addition du fortifier du LM
(Enfamil HMF)

Objectif: 4,3 g Protein/kg/jr

4 – Analyse composition LM

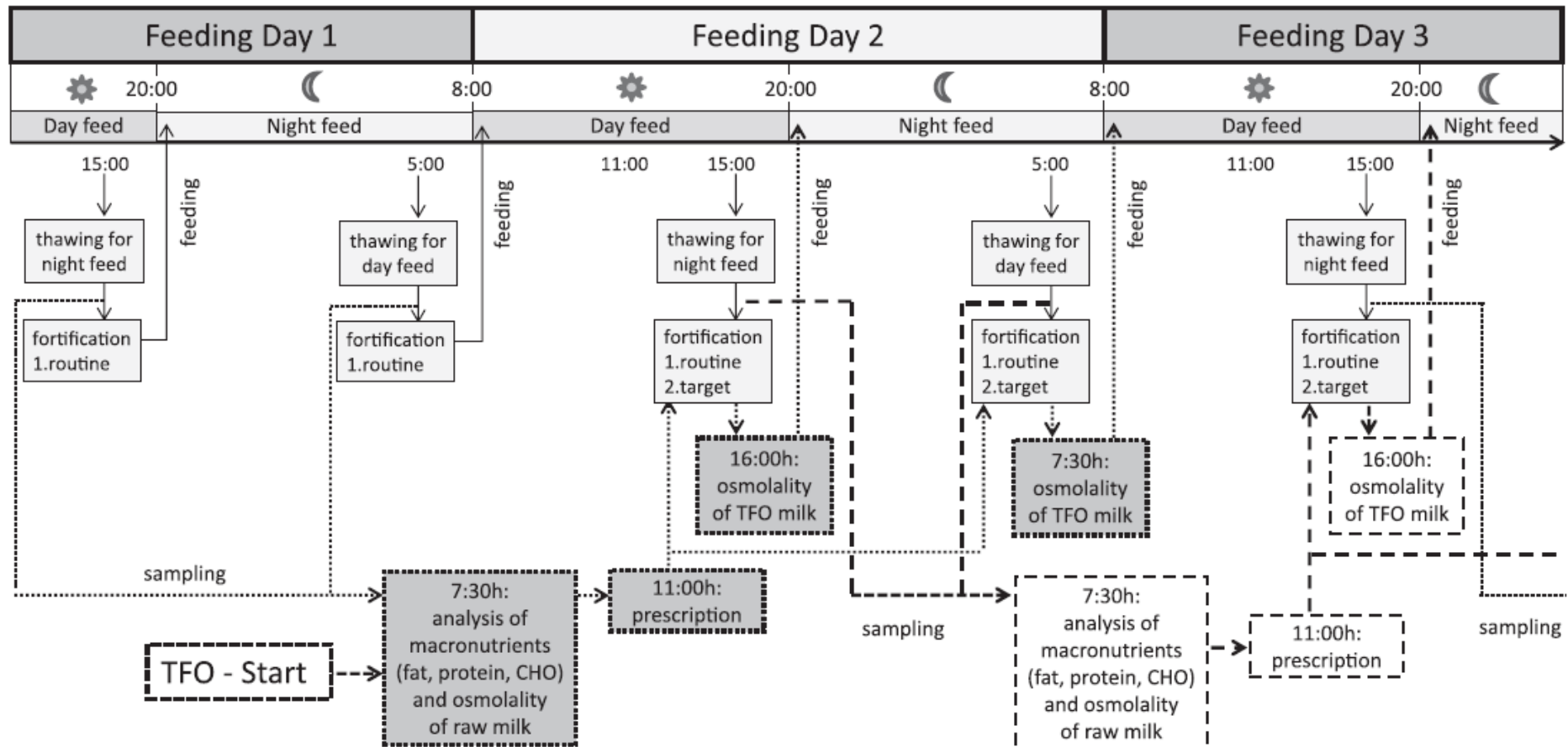
Evaluation

Gain pondéral



Fortification Individualisée ciblée (Rochow 2013)

Fortifier multicomposant $\pm$ lipides / protéines / glucides



➔ Très consommateur de ressources!

« Nurses, neonatal research laboratory staff, dieteticians, physicians, nurse practitioners and technicians from nutrition services were involved »

« Additional workload of 5-10 min per milk batch »

Fortification Individualisée ciblée (Rochow 2013)

Fortifier multicomposant (HMF)

± supplement de Lipides et/ou Protéines et/ou Glucides

Rochow 2013: étude cas-témoins, mono-centrique, prospective

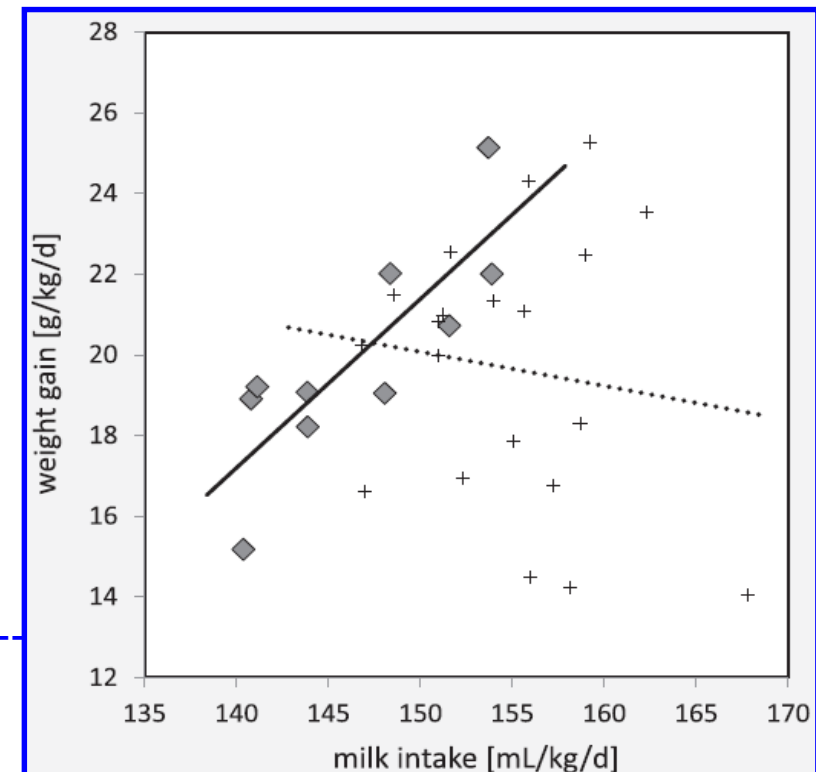
➔ faisabilité and sécurité

	LM +HMF (Similac)	
	Seul	±Lip±Prot±Gluc
	(n=10)	(n=20)
PN (g)	880±240	860±310
AG (SA)	27.1±1.6	26.3±1.6
ΔP (g/kg/j)	19.7±3.3	19.9±2.7

➤ **Pas d'effet significatif sur le gain pondéral**

... mais corrélation entre volume de lait fortifié de façon individualisée / ciblée et le gain pondéral -----

➤ **Gain pondéral satisfaisant dans le groupe témoin**



Fortification individualisée **ciblée**

- permet de supprimer la variabilité des apports

- mais n'est pas réalisable de partout!

appareil Infra rouge, personnel, temps, ...

- pas (encore) d'efficacité démontrée

Obs / T & PC

➔ Fortification individualisée **ajustable**

Fortification individualisée AJUSTABLE par des **protéines** (Arsanoglu 2006)

Essai randomisé monocentrique Population

32 grands prématurés (≈ 31 SA, 1400g)

LM+ fortification standard (FM85) $\rightarrow \approx$ J18

puis ajustable (FM85 $\pm$ ProMix[®]) en fonction de l'urée sérique:

- < 3 mMol/L (9 mg/dL): fortification niveau **+1**
- > 5 mMol/L (14 mg/dL): fortification niveau **-1**
- 3-5 mMol/L (9-14 mg/dL): pas de changement

Fortification par FM85 $\pm$ ProMix[®]

Fortification level	Amount added (g/100 ml milk)
3	HMF 6.25+prot 0.8
2	HMF 6.25+prot 0.4
1	HMF 6.25
0	HMF 5
-1	HMF 3.75
-2	HMF 2.5

Outcome variable	STD	ADJ	P-value
Weight gain (g/day)	24.8 $\pm$ 4.8	30.1 $\pm$ 5.8	< 0.01
(g/kg/day)	14.4 $\pm$ 2.7	17.5 $\pm$ 3.2	< 0.01
Length gain (mm/day)	1.1 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5	> 0.05
Head circumference gain (mm/dy)	1.0 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3	< 0.05

Values are mean $\pm$ s.d.

Considérant que fortification ciblée

✓ Peut être difficile à mettre en place

✓ Non supportée par étude randomisée (« evidence »)

➔ **fortification « semi-ajustable »**

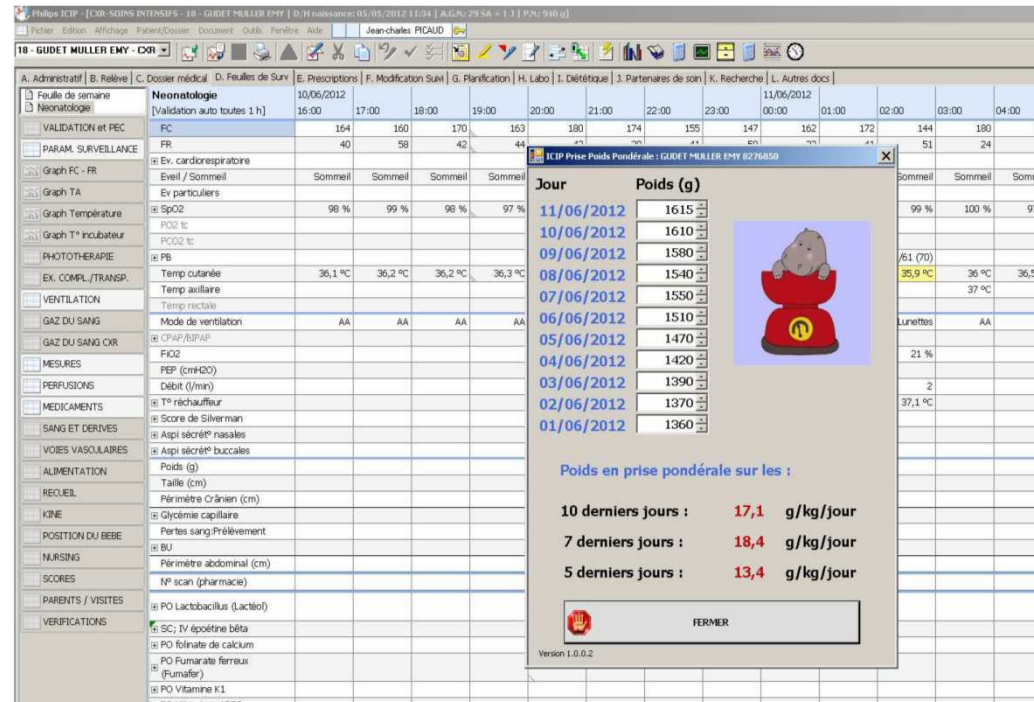
✓ Standardisée de bonne qualité

✓ Associée à une surveillance précise de la croissance

± ajout de protéines et ou d'énergie

➔ **personnalisation des apports nutritionnels**

**Néonatalogie,
Hôpital croix rousse,
Lyon**



En pratique, comment conduire une fortification en protides ou énergie

Gain pondéral insuffisant (!)

- Urée sérique < 3 mmol/L: enrichir en protides
- Urée sérique ≥ 3 mmol/L: enrichir en énergie

• Energie

- Lipides (**Liquigen**[®]: 1g → 0,5g TCM): 2 à 4 g /100 mL lait
- Glucides (**Dextrine maltose**[®]):

• Protides

- Produit adapté aux prématurés :
Nutriprem[®] (hydr. partielle)
- Supplément protéique:
Protein instant[®] (prot. entières)
idem ProMix, Arslanoglu 2006

Par g poudre	Protein Instant	Nutriprem
Energie (Kcal)	3,7	3,4
Proteines (g)	0,9	0,8
Na (mg/mmol)	0,15 / 0,007	7,8 / 0,34
K (mg/mmol)	0,15 / 0,004	12,3 / 0,32
Ca (mg)	14,0	5,2
Ph (mg)	7,4	5,2
Fer (mg)	0,0	0,0

Apports protéiques et rapport protido-calorique

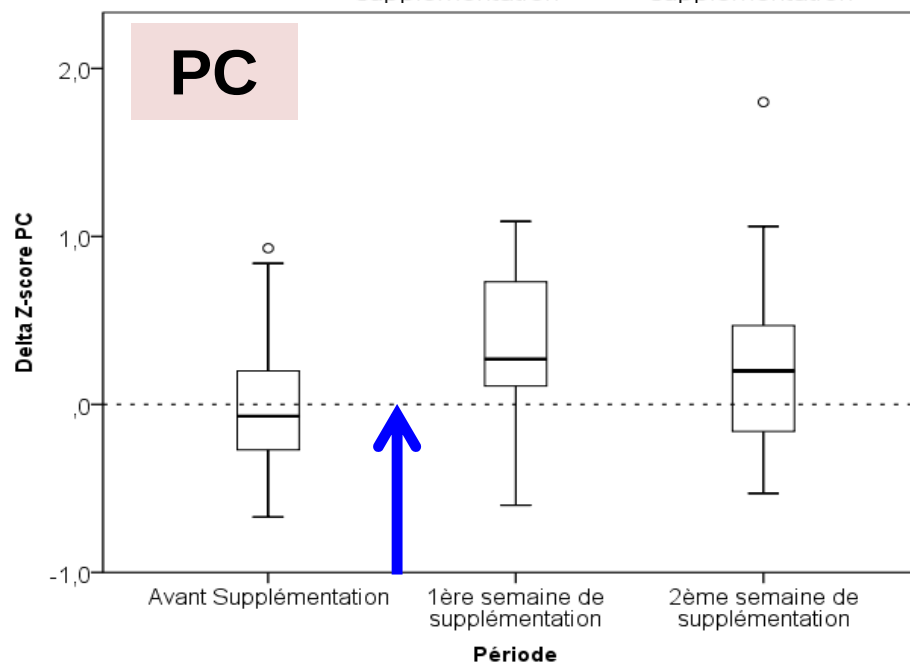
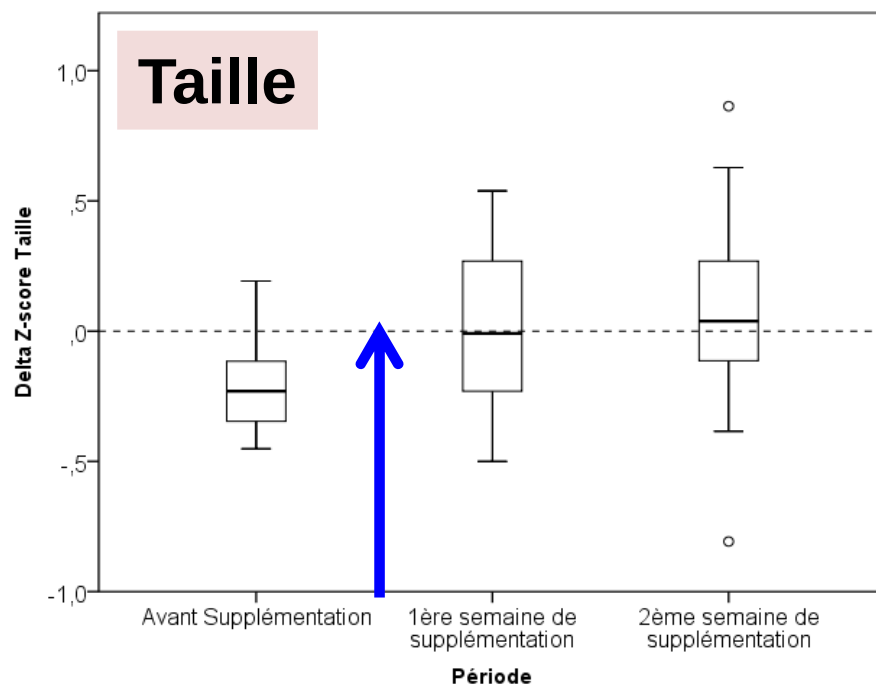
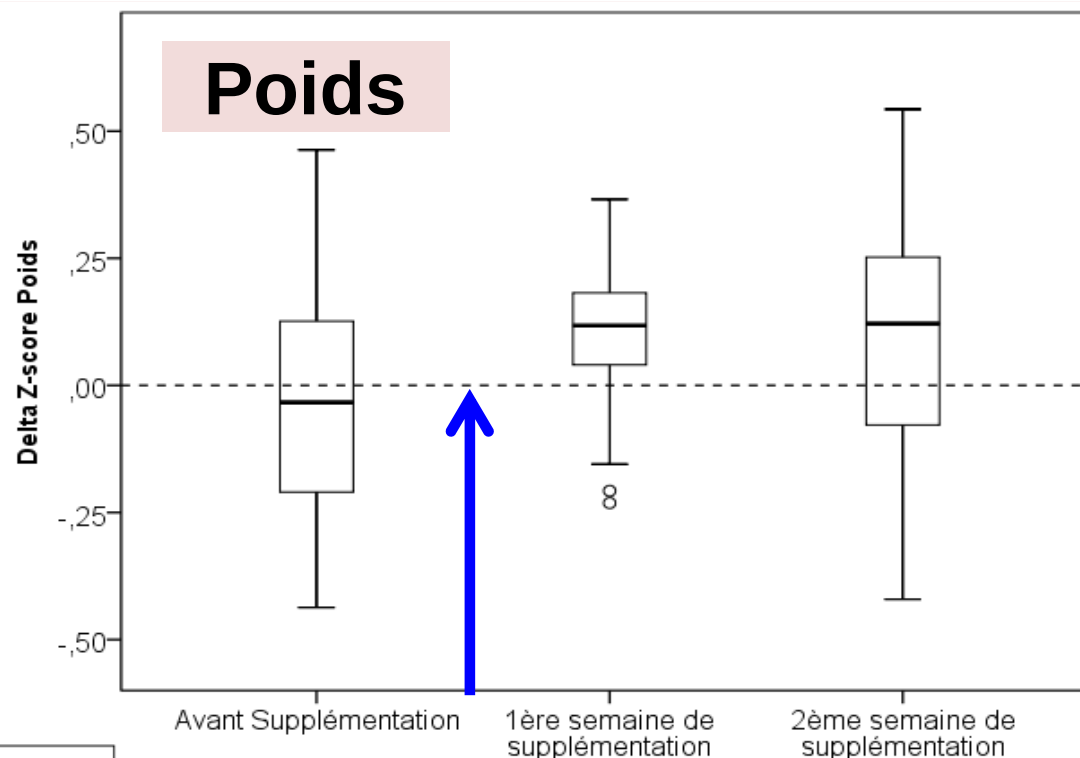
In 2012,
Croix Rousse hospital
n=152 <1250 g
Aim: growth rate 20g/kg/d

32% need a
complementary protein
fortification
(*Protein Instant: +1 g/kg/d*)

	Apports protéiques (g/kg/j)	Rapport Prot./Cal. (g/100 kcal)
S0	3,35 (2,87-3,62)	2,08 (2,07-2,15)
S1	4,11 (3,51-4,39)	2,48 (2,24-2,61)
S2	4,16 (3,12-4,45)	2,51 (2,06-2,71)
Médiane (min,max)		

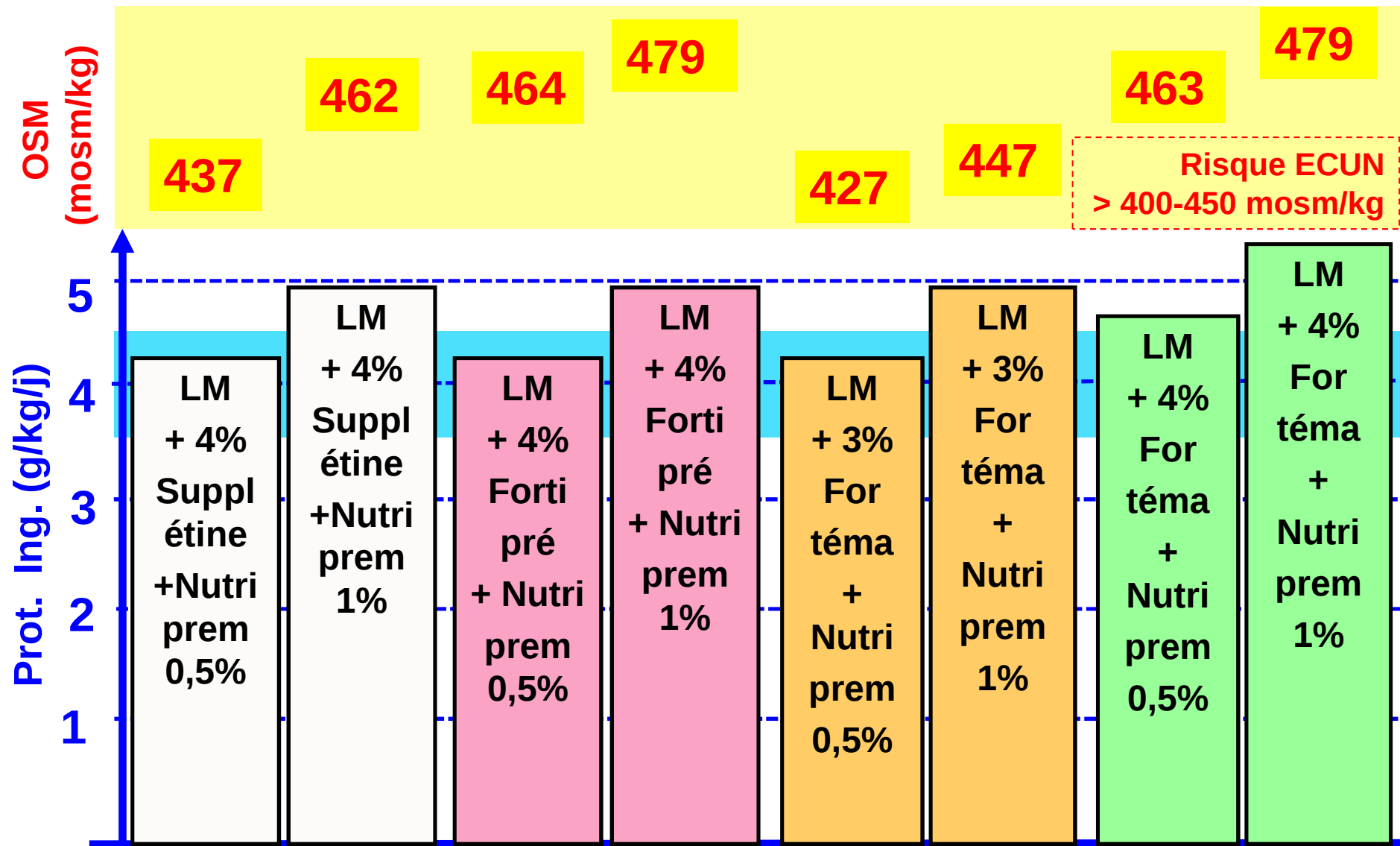
Effet sur la croissance

Delta Z scores avant et après introduction du Protein instant



Fortification protéique complémentaire

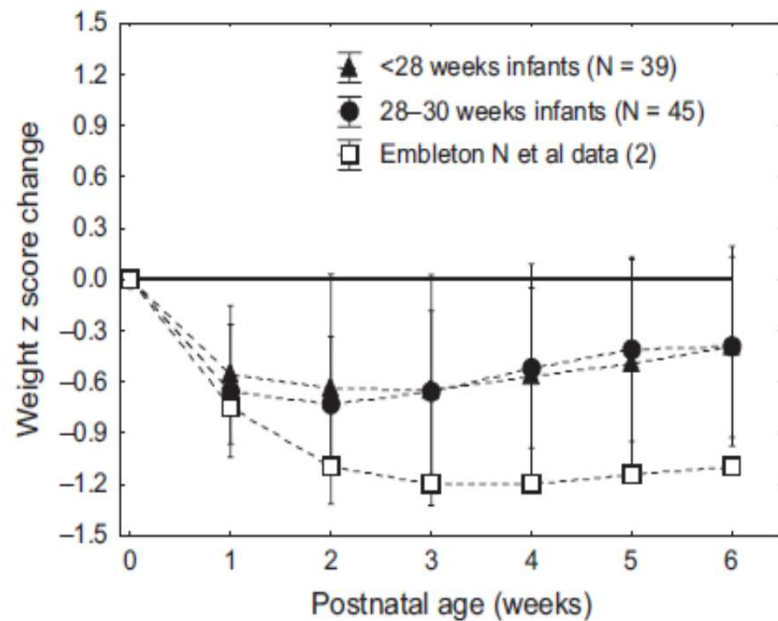
Pour une ration de 160 ml/kg/jr, avec Nutriprem® 0,5-1 g/100mL



* Osmolalité moyenne (3 différents LM) à H24

Buffin 2013

Prise en charge « agressive » → ↓ déficit de gain pondéral

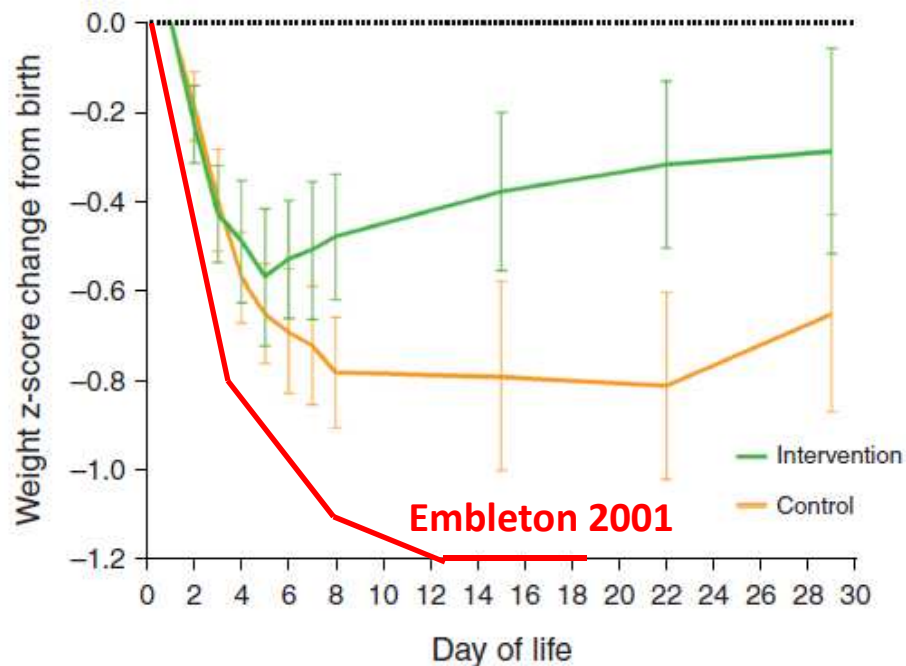


Senterre et coll. 2012

Etude observationnelle
 N=84, 28 SA, PN: 1000 g
 Quand ration enterale
 - 50 ml/kg/j → HMF (US)
 - 120 ml/kg/j → Arrêt AP
 Enrichiss^t individualisé LF
 PEFPN (cat B)

Moltu et coll. 2014

Etude randomisée



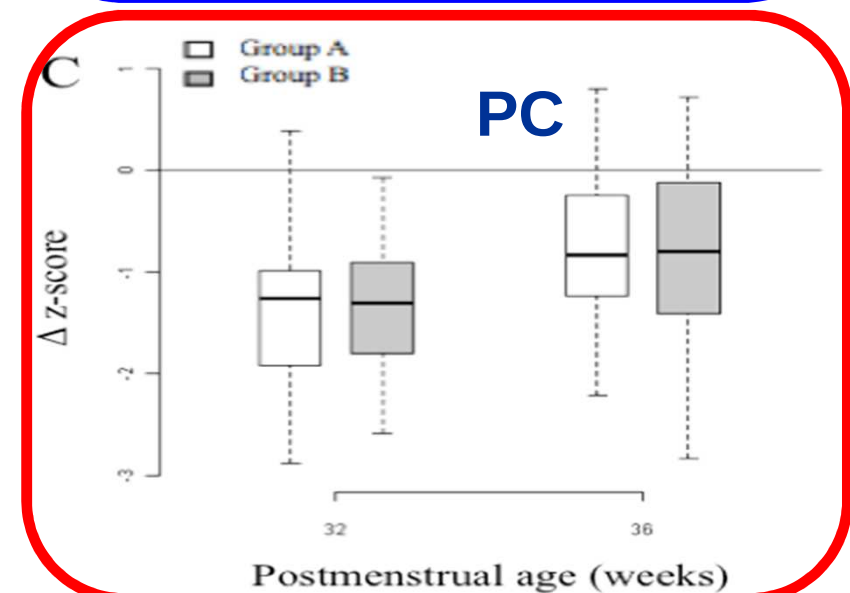
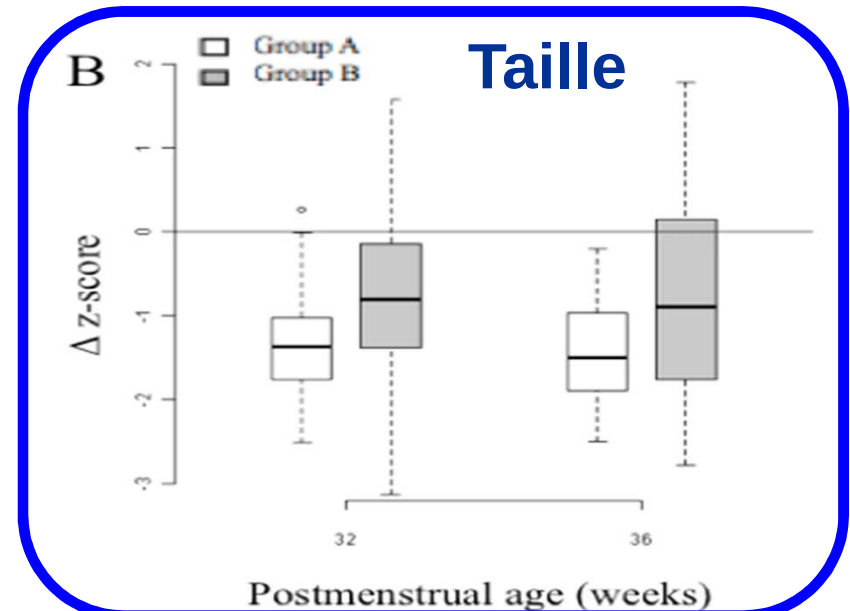
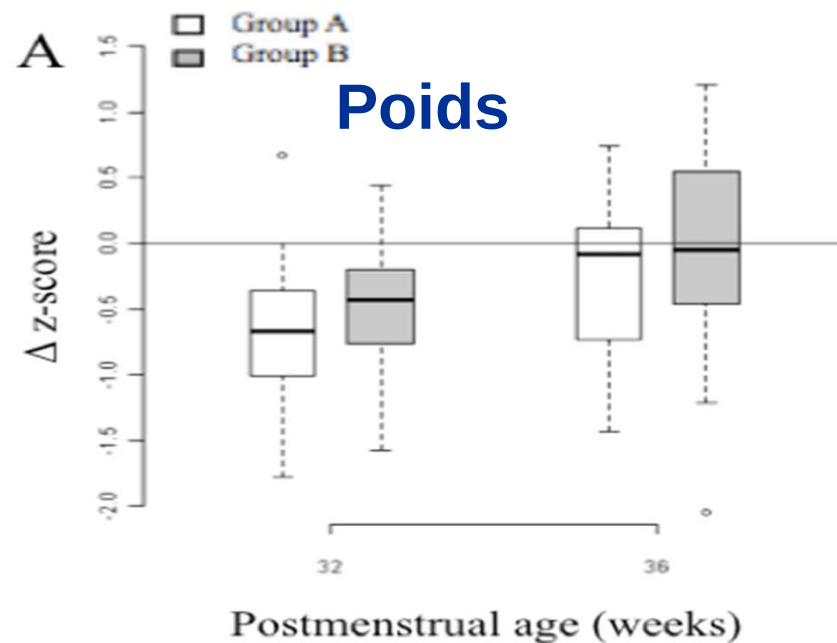
ΔZ-score à 36 SA

	I	T	p
Poids	+0,08	-0,56	< 0,01
Taille	-0,31	-0,82	0,12
PC	+0,63	-0,25	< 0,001

Prise en charge « agressive » → ↓ déficit de gain en taille

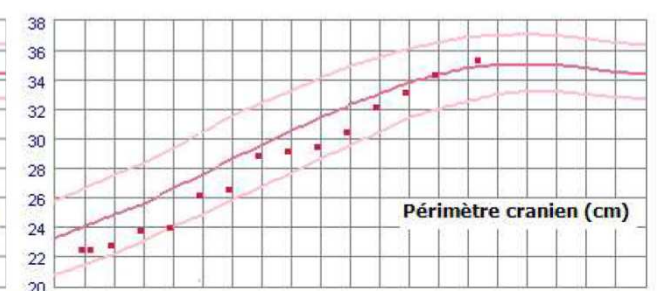
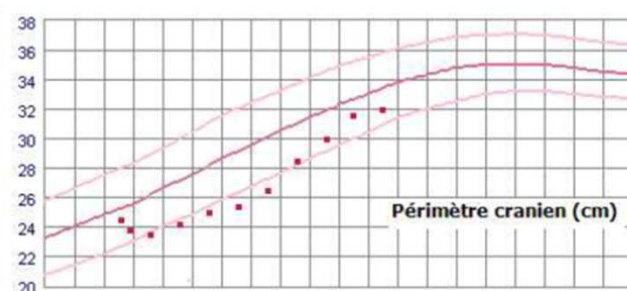
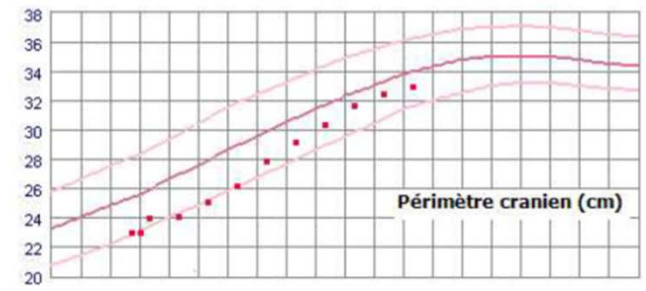
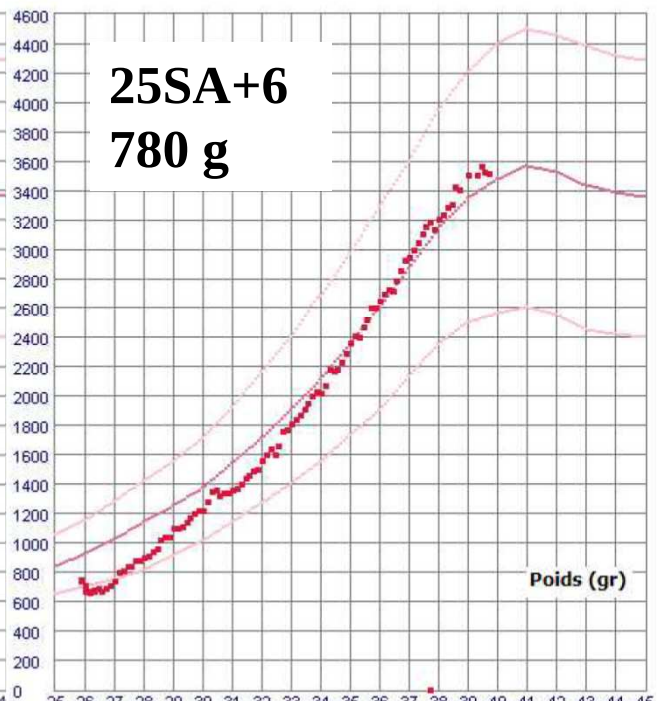
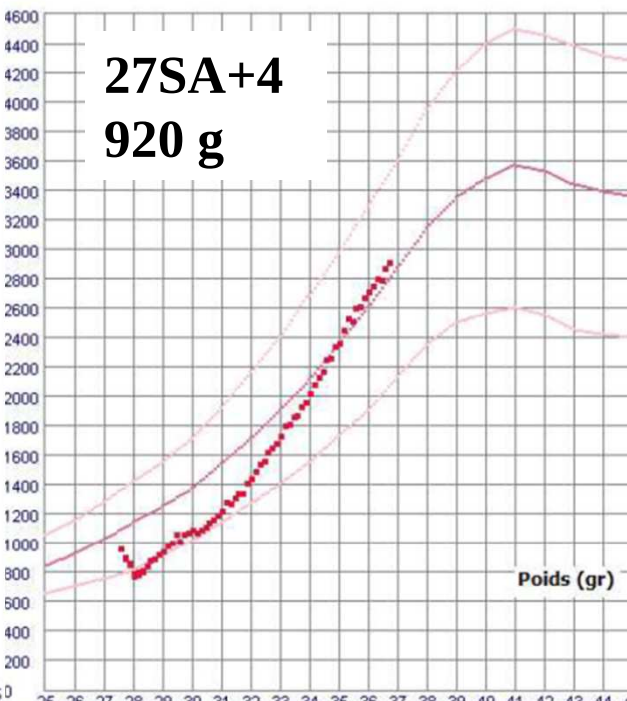
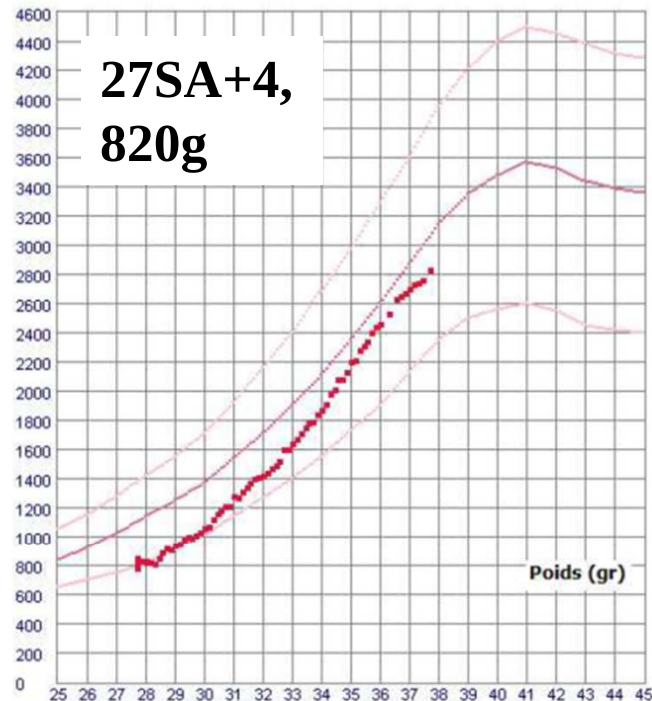
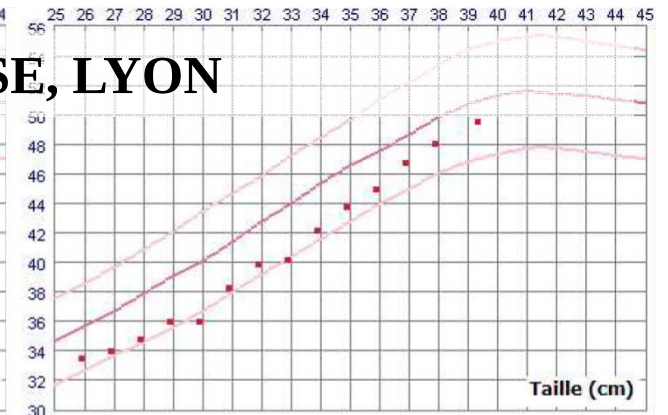
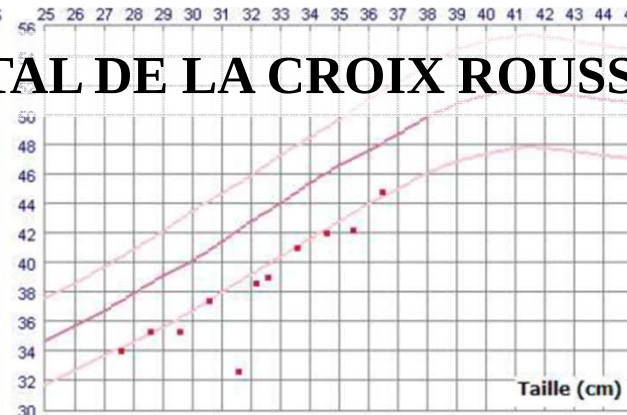
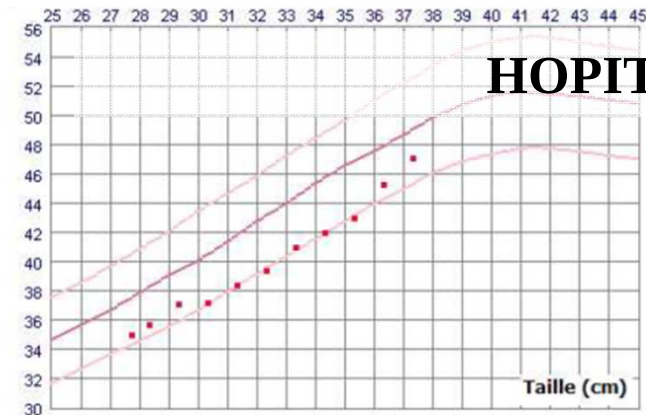
Loys Acta Pediatr 2012

	2005 n=37	2009 n=37	p
AG (SA)	26 (25;27)	26 (25;27)	0.32
PN (g)	750 (660;845)	780 (720;900)	0.11
RCIU, n (%)	8 (22)	5 (14)	0.54
Sex ratio (F/M)	0.95	1.17	0.82
CAN, n (%)	23 (62)	24 (65)	1



Persistance d'un déficit de croissance du PC

HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE, LYON



EVALUATION DE LA CROISSANCE ET DE SA QUALITE CHEZ LES ENFANTS GRANDS PREMATURES A LA SORTIE étude OPTIPREMA

Critères d'inclusion

- ✓ enfants prématurés ($AG \leq 32$ SA et/ou $PN \leq 1500$ g)
- ✓ admis < J7 jours de vie, restés dans le service > 15 jours
- ✓ AG corrigé à la sortie ≥ 35 SA

Exclusions

- ✓ enfants transférés avant d'atteindre AG corrigé ≥ 35 SA
- ✓ enfants pour lesquels la mesure de PEAPOD n'est pas réalisable avant la sortie : oxygéno-dépendance, SNG, présence d'une CPAP, ou de lunettes haut débit, présence d'un cathéter veineux

Mesures

- ✓ croissance en poids, taille et PC
- ✓ composition corporelle par PeaPod à la sortie

Pléthysmographie par déplacement d'air (PEA-POD®)

Mesure du volume corporel du sujet.

➔ Calcul masse grasse et masse maigre



N= 104 enfants

Fortification *ajustable* avec :

- **Supplétine + Protein Instant (Periode **F0**)**
- **Fortema+ Nutriprem (Période **F1**)**

Reste du protocole de prise en charge nutritionnelle idem

(Sainz 2003, Frondas-Chauty 2012, Ellis 2007, Ma 2004)

POPULATION: CHARACTERISTICS

	F0 (n=33)	F1 (n=71)
Male gender, n (%)	19 (58)	40 (56)
AN steroids courses, n	1.0 (0.6)	1.3 (0.6) *
GA (wks)	28.8 (2.3)	29.3 (1.9)
Birth weight (g)	1186 (384)	1225 (349)
IUGR, n (%)	4 (14)	10 (17)
Length (cm)	37.0 (3.6)	38.0 (3.4)
HC (cm)	26.3 (2.6)	26.7 (2.3)
Duration of assisted ventilation (d)	24 [0;108]	2.5 [0;71]
CLD (02 at 36 wks CA) , n (%)	9 (31)	10 (17)
Gut surgery, n (%)	2 (7)	5 (8)
Postnatal steroids, n (%)	2 (7)	2 (3)
Severe morbidity, n (%)	12 (41)	13 (22)

Number (percentage) or Mean (SD) / Median [Q1;Q3]

* p<0.05

POPULATION: ANTHROPOMETRY AT DISCHARGE

	F0 (n=33)	F1 (n=71)
Corrected GA (Wks)	37.6 (1.9)	37.3 (1.7)
Body weight (g)	2875 (616)	2752 (468)
Weight-for-age z-score (SD)	-0.47 (0.88)	-0.56 (0.81)
Length (cm)	46.2 (2.8)	45.9 (2.2)
Length-for-age z-score (SD)	-1.17 (0.95)	-1.17 (0.82)
HC (cm)	33.9 (2.3)	33.8 (1.7)
HC-for-age z-score (SD)	0.18 (0.88)	0.36 (0.81)
Fat mass (%)	15.3 (6.9)	9.1 (4.1) *
Fat Free Mass (%)	84.7 (6.8)	91.2 (4.3) *
Fat Free Mass (kg)	2.426 (0.431)	2.504 (0.345)

Mean (SD) * significant difference between F0 and F1 (p<0.05)

POSTNATAL GROWTH:

Δ z-score between birth and discharge

	F0	F1	Simon 2014
N	33	71	141
Weight (SD)	-0.18 (0.88)	-0.17 (0.64)	-0.81 (0.7)
Birth - Day 7 (SD)	-0.89 (0.36)	-0.74 (0.35)	
Day 7- Disch (SD)	-0.69 (0.71)	-0.57 (0.53)	
Length (SD)	-0.81 (0.69)	-0.92 (0.60)	-0.87 (1.1)
Head Circumf. (SD)	0.35 (0.94)	0.36 (0.81)	-0.22 (1)

Mean (SD)

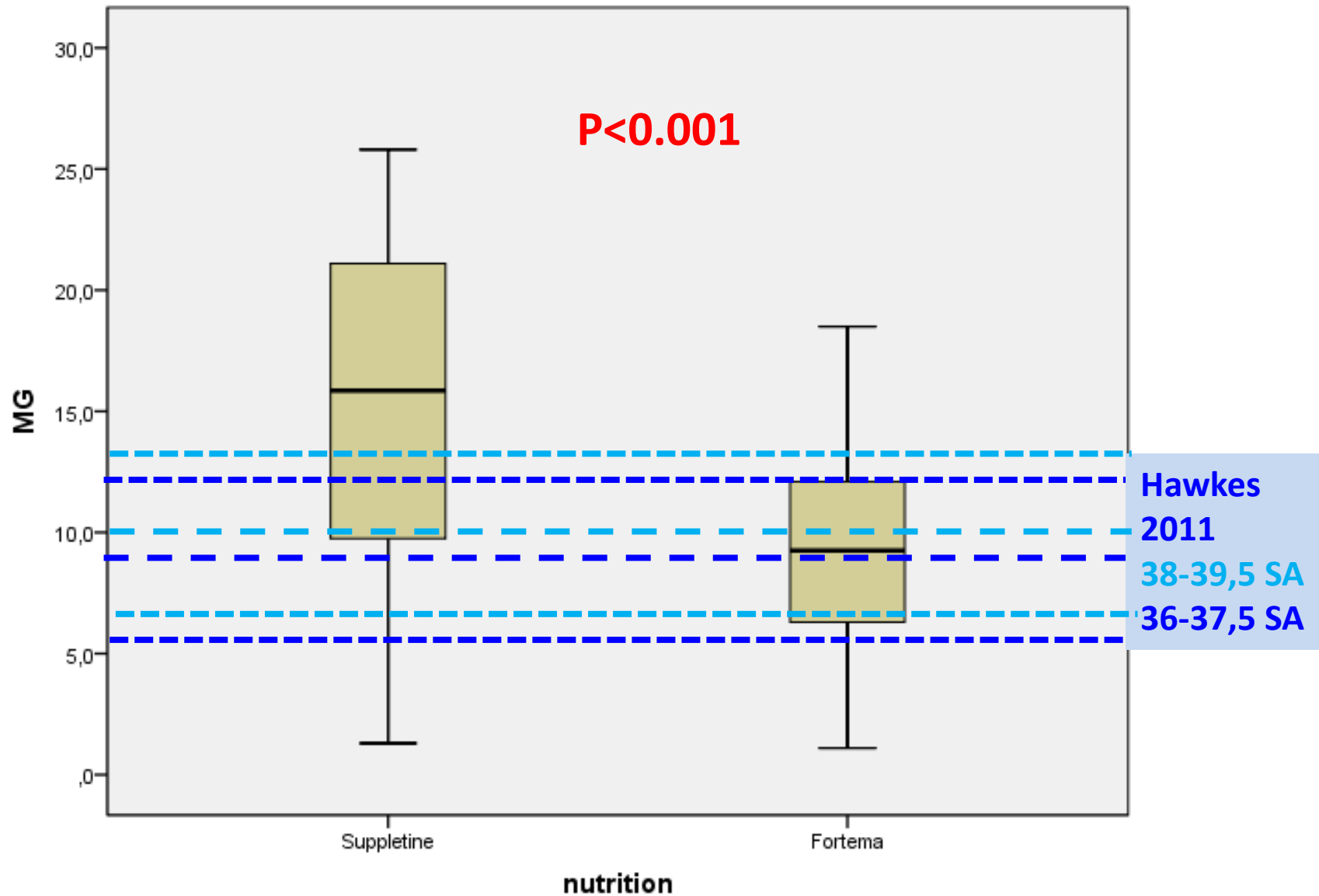
No significant difference between F0 and F1

Preterm at discharge (OPTIPREMA & Simon 2014)
and term infants at birth (Hawkes 2011)

	F0	F1	Simon 2014	HAWKES 2011		
N	33	71	141	45	243	455
CorrGA (wks)	37.6 (1.9)	37.3 (1.7)	37.3	36-37	38-39	40-41
Weight (g)	2875 (616)	2752 (468)	2366	2955	3326	3643
Length (cm)	46.2 (2.8)	45.9 (2.2)	44.9	48.2	49.5	50.9
HC (cm)	33.9 (2.3)	33.8 (1.7)	32.6	33.4	34.5	35.1
Fat mass (%)	15.3 (6.9)	9.1* (4.1)	12.9	8.9	10.3	11.2
Fat Free Mass (kg)	2.426 (0.431)	2.504 (0.345)	2059	2548	2827	3042

Mean (SD) * significant difference between F0 and F1 (p<0.05)

Masse grasse (MG) en fonction du type de nutrition (Supplétine ou Fortema) (n=104)



CONCLUSIONS

Dans l'état actuel des connaissances, il est souhaitable de:

- Limiter le défaut de croissance initial**
 - Favoriser une croissance postnatale suffisante pendant toute la « fenêtre » privilégiée entre la naissance et le terme théorique**
-
- ➔ Rôle important de l'alimentation entérale**
 - ➔ Stratégie de fortification +++**
 - ➔ Impact sur la qualité de la croissance**

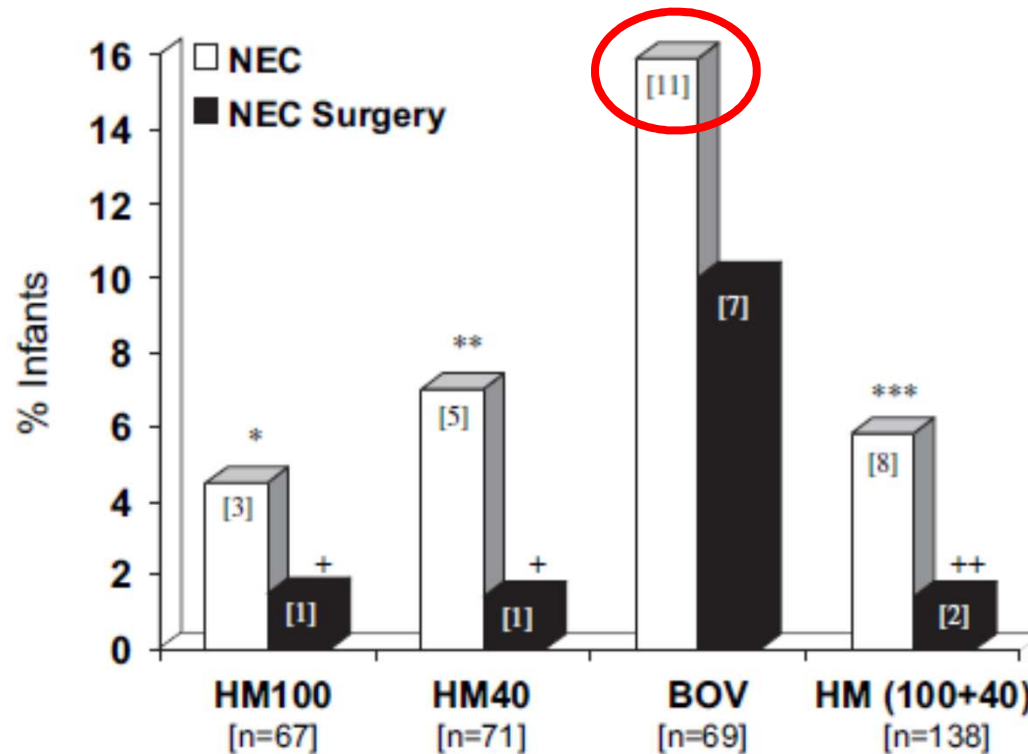
PERSPECTIVES

- **Développement de nouveaux fortifiers** (Abstract JENS 2015)
- **Présentation adaptée à la fortification du don direct**
- **Définition de la fortification optimale**
Début, évolution, durée, adaptation?
- **Nécessité d'une fortification ciblée ?**

Fortifier à base de lait de don (Prolacta)

Sullivan 2010

Permet d'exclure les protéines du lait de vache de l'alimentation des enfants prématurés alimentés avec du lait maternel



- ✓ Réduit la prévalence de l'ECUN ... quand elle est élevée au départ!
- ✓ Nécessite de grandes quantités de lait maternel frais
- ✓ Cout élevé
- ✓ Non commercialisé en Europe

Osmolalité du LM fortifié?

- Lait mère de don: 3 laits de composition très différente (*Miris*) (***Buffin 2013***)
- Préparation de lait maternel avec différents fortifiants (multi-composants, protéines seules)
- Osmolalité mesurée par osmomètre point congélation:
 - ✓ à T0
 - ✓ après 24 h de stockage à 4°C
- But: 400 – 450 mosm/kg (Pearson Arch Dis Child F & N 2012)

Fortification standardisée ou individualisée?

Malgré une fortification standardisée, les enfants prématurés ont une moins bonne croissance que ceux nourris avec une préparation pour prématurés

→ intérêt de la fortification individualisée?

FORTIFICATION STANDARD

Calculs théoriques d'apports en protéines et énergie reposant sur les concentrations en protéines et énergie
théoriques et réelles (mesurées au lactarium Rhône-Alpes)

	Sans fortification	Avec fortification			Apports recommandés ESPGHAN 2010
	En: 69 kcal/dL Prot: 1,5 g/dL	LM + 4% Supplétine	LM + 4% Forti Pré	LM + 4% Fortema	
Quantité de Lait (mL)	160ml	160 ml	160 ml	160 ml	150-180 ml/kg/j
ENERGIE (Kcal)	110	135	133	133	110-135 kcal/kg/j
PROTIDES (g)	2,4	3,6	3,7	4,0	> 3g/kg/j
	HM non fortifié En: 45 à 124kcal/dL				
Quantité de Lait (mL)	160ml	160 ml	160 ml	160 ml	150-180 ml/kg/j
ENERGIE (Kcal)	72	86	86	86	110-135 kcal/kg/j
ENERGIE (Kcal)	198	212	212	212	110-135 kcal/kg/j
	HM non fortifié Prot: 0,7 à 4,3 g/dL				
Quantité de Lait (mL)	160ml	160 ml	160 ml	160 ml	150-180 ml/kg/j
PROTIDES (g)	1,1	1,9	1,9	2,1	> 3g/kg/d
PROTIDES (g)	6,9	7,7	7,7	8,1	> 3g/kg/d

< cibles

= cibles

> cibles

La composition du lait maternel est variable en fonction de l'AG à la naissance et âge postnatal

	D3-5		D8-11		D15-18		D26-29		L+ Eoprot 3%	Donor milk	Own Mother's milk
	T	P	T	P	T	P	T	P			
Prot. (g/dl) ↓	1,9	2,1	1,7	1,9	1,5	1,7	1,3	1,4	2,1	1,0 * (0,8 - 2,1)	+32% 1,5 (0,7 - 4,3)
Lip. (g/dl) ↑	1,9	3,0	2,9	4,1	3,1	4,3	3,1	4,1	3,1	2,8 (1,3 - 5,6)	4,8 (1,0 - 9,3)
Lact. (g/dl)	5,1	5,0	6,0	5,6	6,0	5,6	6,5	6,0	7,3	7,3 (6,2 - 7,7)	6,9 (4,8 - 8,4)
Cal. (kcal/dl) ↑	48	58	59	71	62	71	62	70	77	59 (50 - 82)	+50% 78 (45 - 124)

T: term, P: preterm

Adapted from Anderson (Pediatr Clin North Am 1985)

*Median (min-max)
n=150 samples,
Rhône-Alpes HM bank
Lyon, 2010
(Infrared analysis, Miris)*

Lien entre la croissance postnatale de l'enfant prématuré et son développement neurologique à 2 ans

Ehrenkranz, 2006

TABLE 3 Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age According to Weight Gain Quartile

Outcome ^a	Quartile 1 (n = 124)	Quartile 2 (n = 122)	Quartile 3 (n = 123)	Quartile 4 (n = 121)	p ^b
Weight gain, mean (SD), g/kg per d	12.0 (2.1)	15.6 (0.8)	17.8 (0.8)	21.2 (2.0)	—
Normal neurologic examination	70	77	76	86	<.01
CP, %	21	13	13	6	<.01
MDI	75.7 (18)	77.7 (18)	79.7 (18)	80.9 (15)	.32
MDI < 70, %	39	37	34	21	<.01
PDI	74.8 (19)	77.5 (19)	81.5 (17)	83.3 (14)	<.01
PDI < 70, %	35	32	18	14	<.001
Blind, %					.21
Unilateral	1	1	0	4	
Bilateral	3	1	0	1	
Hearing impairment, %	5	6	3	2	.36
Hearing aids, %	3	3	2	1	.69
Neurodevelopmental impairment, %	55	49	41	29	<.001
Weight < 10th percentile, %	58	61	51	46	.03
Length < 10th percentile, %	47	43	29	28	<.001
Head circumference < 10th percentile, %	31	18	18	22	.098
Rehospitalization, %	63	60	50	45	<.01

^a Missing data for quartiles 1 to 4, respectively: CP: 2, 5, 3, 6 infants; neurologic examination: 2, 5, 5, 6; MDI scores: 13, 11, 13, 11; PDI scores: 12, 14, 17, 14; blindness: 3, 4, 3, 7; hearing impairment, hearing aids: 5, 4, 4, 6; NDI: 8, 11, 15, 12; weight < 10th %: 5, 6, 5, 8; length < 10th %: 4, 4, 4, 7; head circumference < 10th %: 3, 4, 4, 7.

^b Kruskal-Wallis test for continuous variables; Mantel-Haenszel χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate.

➔ La fortification du lait maternel est indispensable