

OSMOLALITÉ DU LAIT DE FEMME EN QUESTION

Influence de la fortification
et de l'uvestérol



Dr Virginie Rigourd

Lactarium régional d'Ile de France

Virginie.rigourd@nck.aphp.fr

0171196048



LES RECOMMANDATIONS

Donor Human Milk for Preterm Infants: Current Evidence and Research Directions.

ESPGHAN Committee on Nutrition; Arslanoglu, Sertac *; Corpeleijn, Willemijn ++; Moro, Guido *; Braegger, Christian [S]; Campoy, Cristina ||; Colomb, Virginie [P]; Decsi, Tamas #; Domellof, Magnus **; Fewtrell, Mary ++; Hojsak, Iva ++++; Mihatsch, Walter [S][S]; Molgaard, Christian ||||; Shamir, Raanan [P][P]; Turck, Dominique ##; van Goudoever, Johannes ++
[Editorial] *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 57(4):535-542, October 2013.

La mère n'allaite pas

Lait de lactarium pur

Lait de lactarium enrichi

Enrichi dès 90-100ml/kg/j

PPFPN

Colostrum cru J0-J3inclus

1700-1800g
~34SA

La mère allaite

Lait de lactarium
Jusqu'à montée de lait,
personnalisation du LF

Lait de mère personnalisé/Lait
Cru (selon statut CMV)
Enrichi dès 90-100ml/kg/j

Enteral Nutrient supply for preterm infants
A comment of the ESPGHAN Committee on Nutrition
C. Agostini et al. JPGN 2010

Volume intake	135 – 200 ml/Kg/d
Energy Intake	110 – 135 Kcal/kg/d
Protein intake	4g/Kg/d up to 1800g. To be reduced towards discharge Range : 3.0 - 4.5 g/Kg/d

Si les lactariums ne sont pas encore en mesure de couvrir la totalité de ces besoins, il apparaît actuellement judicieux de prolonger l'utilisation de lait de don lorsque la mère n'a pas (ou pas assez) de lait, jusqu'à 1700-1800 g (environ 34 SA) au moins.



Diapositive 2

V9

demander à alexandre si modif recom vita ADEC

Virginie; 21/05/2017

**Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants
(Review)**

www.cochranelibrary.com

Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W

Patient or population: preterm infants Setting: healthcare setting Intervention: fortified breast milk Comparison: unfortified breast milk					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Risk with unfortified breast milk	Risk with fortified breast milk			
Weight gain (g/kg/d)	Comparator	Mean weight gain was 1.81 g/kg/d more (1.23 more to 2.4 more)	-	635 (10 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Length gain (cm/wk)	Comparator	Mean length gain was 0.12 cm/wk more (0.07 more to 0.17 more)	-	555 (8 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Head growth (cm/wk)	Comparator	Mean head growth was 0.08 cm/wk more (0.04 more to 0.12 more)	-	555 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Mental development index (MDI) at 18 months	Comparator	Mean MDI was 2.2 more (3.35 fewer to 7.75 more)	-	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Psychomotor development index (PDI) at 18 months	Comparator	Mean PDI was 2.4 more (1.9 fewer to 6.7 more)	-	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Necrotising enterocolitis	Study population		RR 1.57 (0.76 to 3.23)	882 (11 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{b,d}
	25 per 1000	40 per 1000 (19 to 82)			

FAUT-IL ENRICHIR EN VITAMINES LE LF?

<i>Breast Milk (per 100 mL)</i>	Vitamin A (IU)	250
	Vitamin D (IU)	2.5

Nutritional content of breast milk and artificial formulae (brand names of United Kingdom formula preparations used)

Type of feed (based on 180 mL of feed)	Vitamin A (μgRE)	Vitamin D (μg)
EBM	104	2,8UI = 0.07 $\mu\text{g/kg}$ per day
EBM + 2 $\times$ 2.2 g Nutriprem (C and G) Breast Milk Fortifier	522	365UI = 9.1 $\mu\text{g/kg}$ per day
ESPGHAN recommendation	400-1000 $\mu\text{g RE/kg}$ per day	1000UI = 20-25 $\mu\text{g/d}$

Graph to show dosing range of vitamin A of vitamin D in neonates

WJCP World Journal of Clinical Pediatrics

Submit a Manuscript: <http://www.wjcp.com/enps/>
 Help Desk: <http://www.wjcp.com/enps/helpdesk.aspx>
 DOI: 10.5409/wjcp.v5i3.329

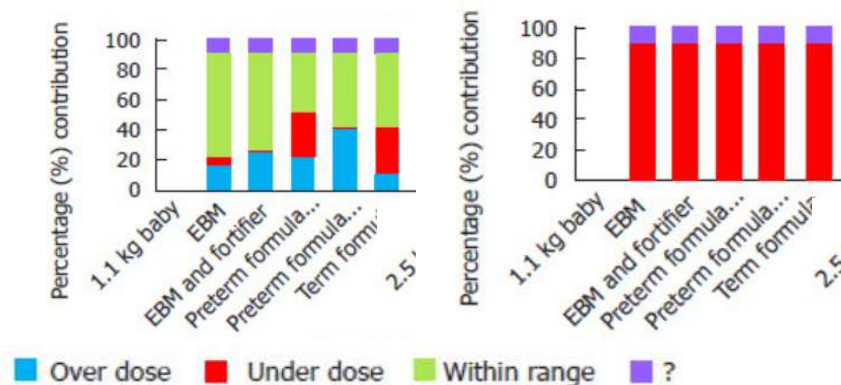
World J Clin Pediatr 2016 August 8; 5(3): 325-329
 ISSN 2219-2808 (online)
 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study

Significant variations in nutritional supplementation amongst neonates in the United Kingdom

Morris Gordon, Sahira Isaji, Fiona Tyacke



Early Hum Dev. 2017 Mar - Apr;106-107:41-45. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.01.006. Epub 2017 Feb 8.

Breast milk retinol concentration in mothers of preterm newborns.

Lima MS¹, da Silva Ribeiro KD², Pires JF³, Bezerra DF², Bellot PE², de Oliveira Weigert LP², Dimenstein R⁴.

3.47 $\pm$ 1.28 $\mu\text{mol/L}$ in transitional (58), and 2.03 $\pm$ 0.61 $\mu\text{mol/L}$ in mature milk

Pas de différence avec AG

EN PRATIQUE

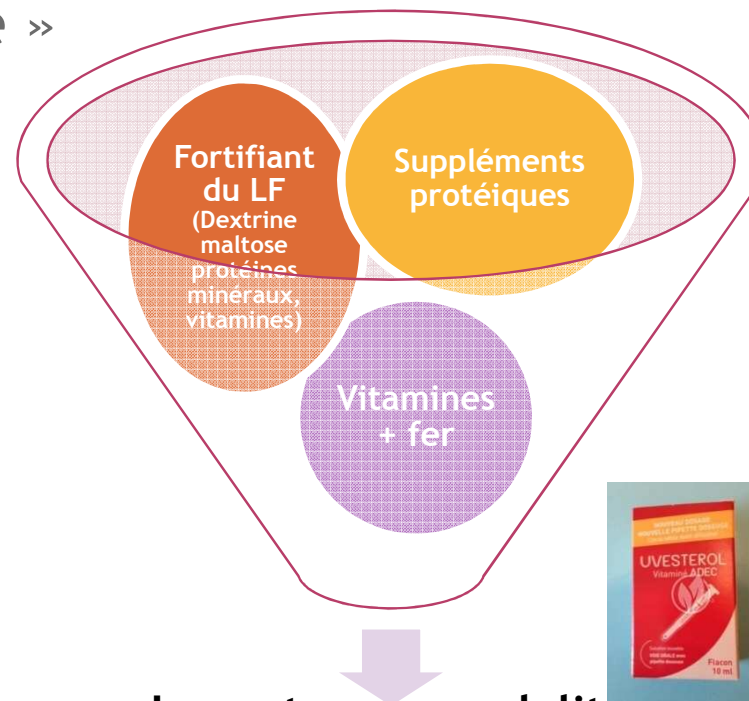
◉ Quelque soit le protocole d'enrichissement

- Standardisé
- ajustable
- Ciblé « à la carte »

Les techniques de fortification standardisées peuvent s'avérer insuffisantes

(Embleton NE, et al. Pediatrics. 2001; Martin CR, et al. Pediatrics. 2009; Arslanoglu J Perinatol 2006)

/100g	Forti pre (Nestlé)	Suppl étine (milmel)	Forté ma (Galia)	Forti pré exper t (Guigoz)
Kcal	348	364	347	435
Protéi nes	20	18,7	25,2	35.5
Lipide s	0,4	0	0	18.1
Gluci des	66	72,3	62,2	32.4
Ca++	1500	1030	1491	1890
Na+	520	660	803	918



Impact sur osmolalite

Table 2 Osmolality of milk products (mean ± SD, n=5 for each product)

Milk product	Osmolality (mOsmoles kg ⁻¹)
Raw milk	290.2±7.98 ^a
Sterilized milk	290.2±5.84 ^a
Skimmed UHT milk	290.8±3.31 ^a
Pasteurized milk	283.6±2.28 ^a
Standard UHT milk	281.6±4.59 ^a
Fermented milk	466.0±17.30 ^b




	Pour 100 g
Valeur énergétique	kJ 1435
	kcal 338
Protéines	g 82,1
dont caséines	g 41,1
protéines sériques	g 41,1
Glucides	g 22
dont sucres	g 1,3
dont lactose	g 1,3
maltodextrines	g
Lipides	g 0,1
Minéraux	
Sodium	mg 776
Potassium	mg 1226
Chlorure	mg 66
Calcium	mg 524
Phosphore	mg 516
Magnésium	mg 46

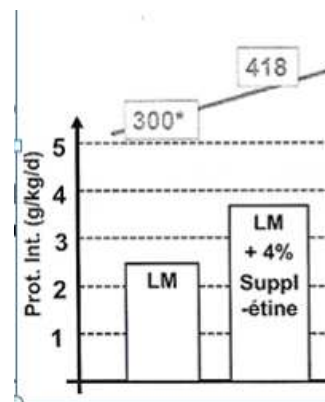
Bruckmaier et al. (2004)

CE QUI EST CONNU

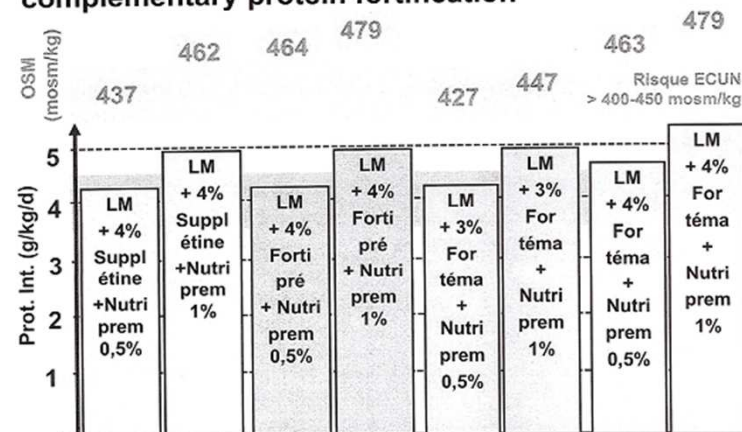
(DE CURTIS 99, AGARWAL 2004, PICAUD 2015)

Facteurs augmentant l'osmolalité du LF:

- Fortifiant avec DM
- L cru non stérile stocké à +4°
- % de fortification
- Amylase du LF (non détruite par pasteurisation)



Volume of milk intake: 160 ml/kg/d
complementary protein fortification

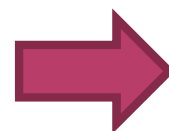


* Mean osmolality (from 3 different HM) at H24 D'après JC Picaud

Table 1 Osmolality of each additive alone and in combination with a standardised volume (5 ml) of expressed breast milk (EBM)

Additive	Osmolality of pure additive (mOsm/kg)	Dose administered (x)	Measured osmolality of the mixture of dose (x) + 5 ml EBM (mOsm/kg)
NaCl	1870	1 mmol sodium	578.57 (5.94)
		2 mmol sodium	763.42 (5.53)
Sodium ironedetate	3200	1 ml iron, 5.5 mg elemental iron	951.57 (25.36)
Dalavit	2333	0.6 ml	472.71 (4.91)
Folic acid	3410	500 µg	916.85 (15.61)
Sodium acid phosphate	1541	0.5 mmol phosphate	654.40 (6.53)
Caffeine base	32.8	10 mg/kg	242 (13.55)
	16	5 mg/kg	281.28 (5.76)
		2.5 mg/kg	266.71 (5.9)
Chloral hydrate	3780	30 mg/kg	691.25 (29.57)
		60 mg/kg	1382.50 (23.75)

Values in final column are mean (SD).



Name of additive	Dosage	Amount of EBM required
Sodium ironedetate	1 ml	12 ml
Folic acid	500 µg	11.5 ml
Dalavit	0.6 ml	6 ml
Sodium acid phosphate	0.5 mmol 1 mmol	8 ml 16 ml
NaCl	1 mmol 2 mmol	7 ml 10 ml
Caffeine	10 mg/kg 5 mg/kg	5 ml
Chloral hydrate	30 mg/kg 60 mg/kg	9 ml 18 ml

Figure 2 Amount of expressed breast milk required as solvent to maintain osmolality below 400 mOsm/kg.

Diapositive 6

V10

mieux scanner les document

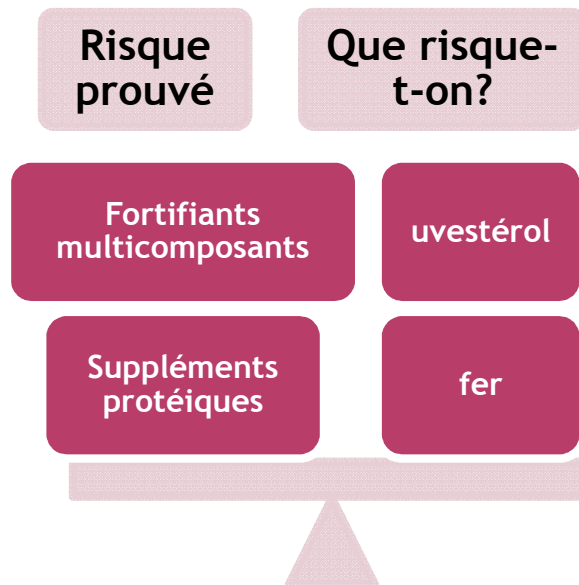
Virginie; 21/05/2017

DE LA BIOLOGIE À LA CLINIQUE

○ Élévation de l'osmolalité du LF peut favoriser:

- Distension abdominale
- Ralentissement vidange gastrique
- Selles fréquentes
- Diarrhée
- Réduction des apports caloriques (Kuschel Cochrane 2000)
- ECUN si osmolalité $>400\text{mosm/Kg H}_2\text{O}$

Book 75, Lucas 96 [5,8% vs 2,2% $p=0,12$], Voyer 98, Fox 2012, Bruns 2006, Lafeber 2013



Relation linéaire entre osmolalité du régime administré a des prématurés et celle de l'estomac ou du duodénum (Billeaud 82)

IMPACT UVESTÉROL SUR OSMOLALITE DU LF



- Prélever à l'aide de la pipette (SERINGOUTTE) jusqu'au trait rouge correspondant à une dose.
- **Diluer cette dose** dans un petit volume de lait (environ 2 mL) dans une tétine adaptée à l'enfant. Si l'enfant est allaité au sein, la dilution peut se faire soit dans le lait de la maman, soit dans de l'eau :

○ Une nouvelle recommandation:

- basée sur osmolalité de Uvestérol à 2000mosm
→ dilué au 1/10^{ème} = 200mosm

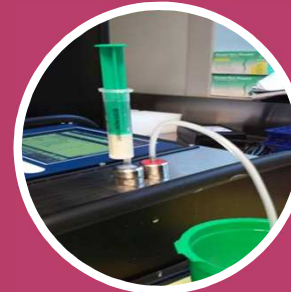
○ Etude menée en septembre 2015 (lactarium régional IDF)



LF congelé pasteurisé
impropre à
consommation mais
stérile



Enrichissement
3 biberons 200ml
Aliquotage (triplicate):
2-6-12-20ml
Ajout 0,3 ml Uvestérol
(1000UI ergocalciférol)



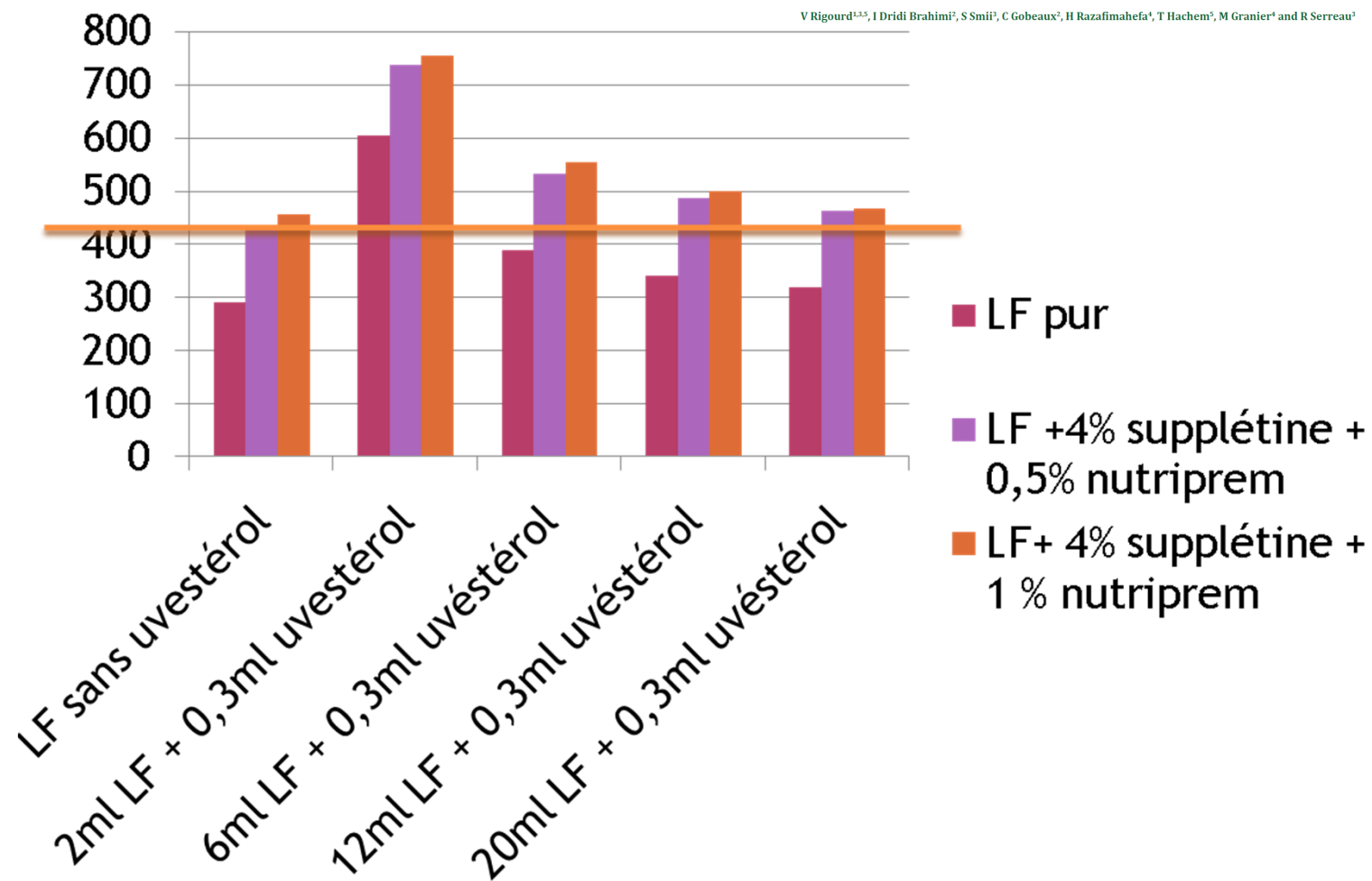
Dosage osmolalité par
abaissement du point
cryogénique (Biochimie
Cochin Dr Hennequin)



RÉSULTATS:

High Osmolality of Fortifier Human Milk Adding with Vitamin (ADEC)

V Rigourd^{1,3,5}, I Dridi Brahimi², S Smi², C Gobeaux², H Razafimahefa⁴, T Hachem², M Granier⁴ and R Serreau³



DISCUSSION

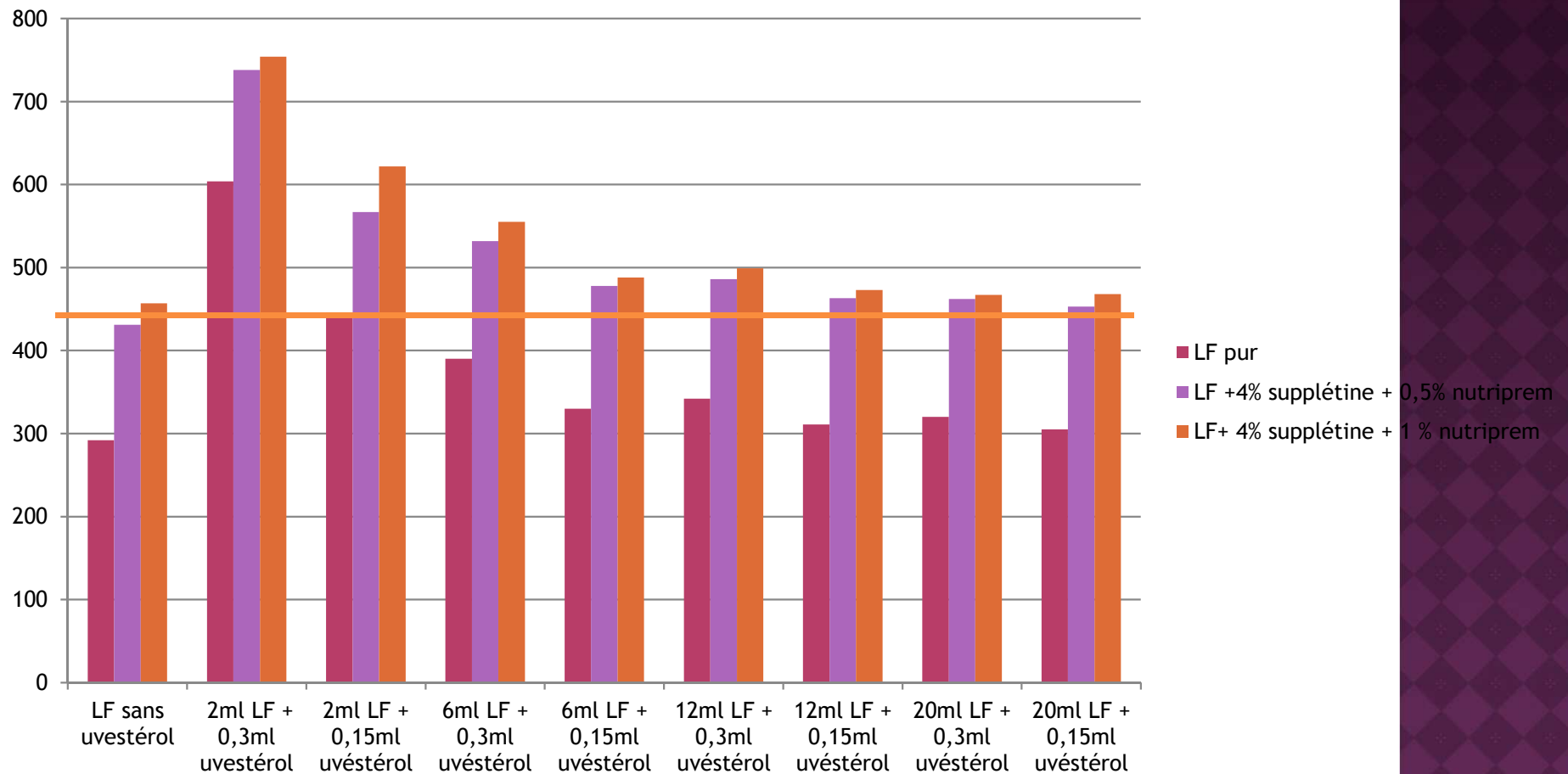
- Retarder l'utilisation de l'Uvestérol chez le prématuré recevant des rations $< 20\text{ml}$ de lait de femme?
 - Maintenir apports parentéraux: vitalipides

Mais prématuré de 1200g est à ration complète à 12X12ml (150ml/kg/j) et donc n'a plus de parentérale

- Utiliser des fortifiants du lait de femme riche en vitamines D? non disponibles
- Fractionner dose Uvestérol en 2 prises de 0,15ml/j?
- Autre forme per os?



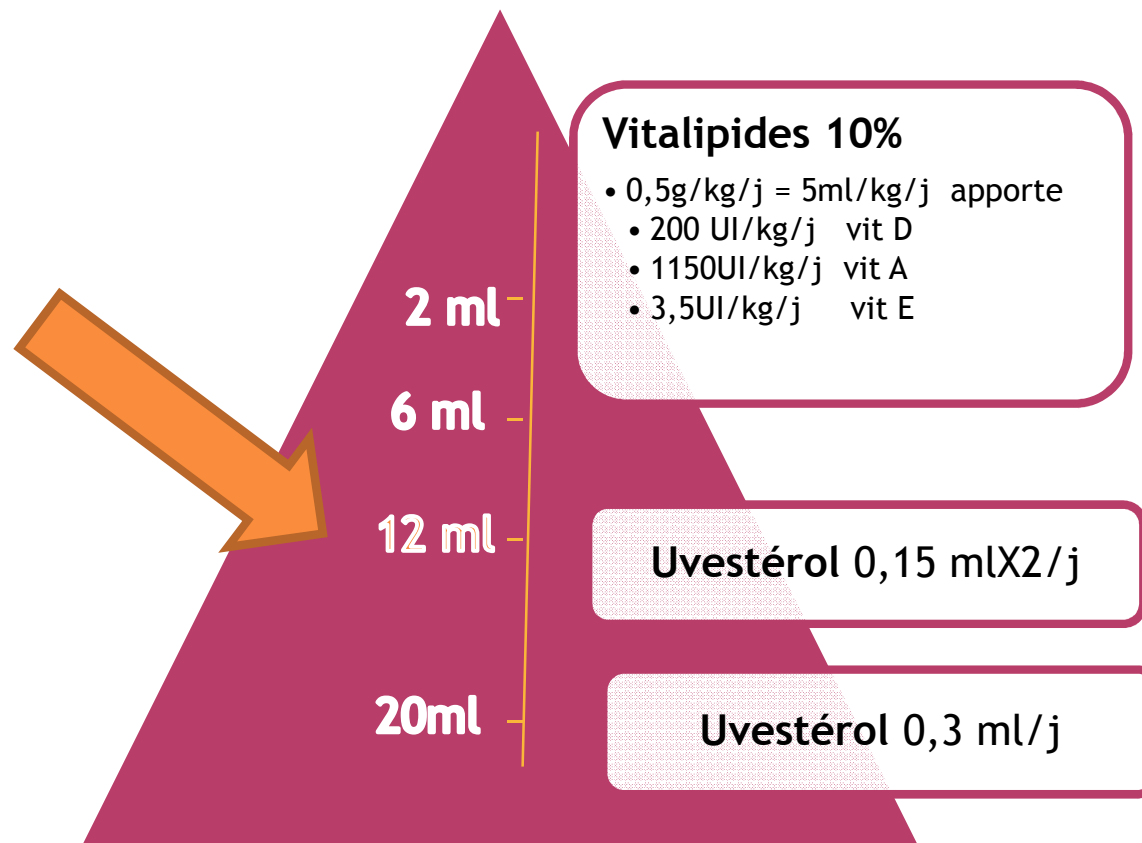
UVESTÉROL EN 2 PRISES (0,15ML): IMPACT SUR L'OSMOLALITÉ DU LF



COMMENT AJUSTER LE PROTOCOLE DE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D ?

Poids	500g	1000g	1500g	1800g
Seuil enrichissement 90ml/kg/j	12X4ml	12X7ml	12X11ml	8X20ml
0,15ml uvestérol	☹️	☹️	😊	😊
+ 0,3ml uvestérol	☹️	☹️	☹️	😊
Seuil APT 150ml/kg/j	12X7ml	12X12ml	12X18ml	8X33ml
+ 0,15ml uvestérol	☹️ ?	😊	😊	😊
+0,3ml uvestérol	☹️	☹️	😊	😊

PROPOSITION:



Mémoire original

Protocole d'administration de l'Uvestérol ADEC® au prématuré nourri au lait de femme enrichi

Guidelines for multivitamin administration in fortified human milk prepared for preterm infants

V. Rigourd^{a,*}, I. Dridi Brahimi^a, S. Smii^c, H. Razafimahefa^d, F. Quetin^c, E. Leroy^c, C. Pichon^c, A. Giuseppe^f, L. Berthier^g, B. Pommeret^h, R. Serreau^a

LA LUMIÈRE SUR L'UVESTÉROL

Date de commercialisation:

- Uvestérol ADEC: 1958
- Uvestérol D: 1990

Nombre de boîtes commercialisées depuis 2001:

- Uvestérol ADEC: 17,4 millions de boîtes
Soit 348 millions de doses consommées.
- Uvestérol D: 31,3 millions de boîtes Soit 907 millions de doses consommées.

- 2017: Suspension du marché d'Uvestérol D avec rappel de tous les lots suite au décès d'un nouveau-né.
- Mise en réserve hospitalière d'Uvestérol ADEC et initiation d'une RTU pour les patients le nécessitant. (rappel de tous les lots en pharmacie)



Le 04/01/2017 14:31 Réf : 2017-REC-01 Objet : Recommandations relative à la procédure de suspension de la commercialisation de l'Uvestérol D®

Recommandations relative à la procédure de suspension de la commercialisation de l'Uvestérol D®



Le 21 décembre dernier, un nouveau-né de 10 jours est décédé par arrêt cardio-respiratoire, à son domicile après avoir reçu une dose d'Uvestérol D. Les conclusions des investigations disponibles à ce jour mettent en évidence un lien probable entre le décès et l'administration de l'Uvestérol D. Aussi, en dépit des mesures de réduction des risques mises en place depuis 2006 pour sécuriser l'administration et le renforcement des recommandations, l'ANSM lance, par mesure de précaution, une procédure contradictoire auprès du laboratoire en vue de la suspension de la commercialisation de sa spécialité Uvestérol D dans les prochains jours.

L'intérêt de la supplémentation en vitamine D n'est pas remis en cause. Seule la spécialité Uvestérol D administrée avec une pipette est concernée. D'autres spécialités contenant de la vitamine D sont disponibles pour les nourrissons :

- ADRIGYL 333 UI de Vit D3 par goutte (colécalciférol)
- ZYMAD 300 UI de Vit D3 par goutte (colécalciférol)
- STEROGYL 400 UI de Vit D2 par goutte (ergocalciférol), dont la RCP impose toutefois une dilution (lait, eau ou jus de fruit), et qui est donc plus adapté aux nourrissons les plus âgés.

- Les formes séquentielles ne sont pas – sauf exception – à recommander avant 18 mois.

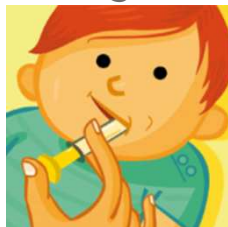
Concernant l'Uvestérol ADEC, ce produit est utile dans différentes situations cliniques précises : prématuré, cholestase ou insuffisance pancréatique (au premier rang desquelles la mucoviscidose. Ce produit restera donc sous forme de réserve hospitalière.

UVESTÉROL ADEC CHANGEMENT DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

- Des cas de malaise vagal et de fausse-route ont été rapportés chez des nn ou nourrissons sans pathologie.... la cause de ces cas n'a pas été clairement établie
- Mode d'administration: Pour mémoire, depuis Décembre 2014 modification de formule avec diminution du volume d'administration de 70% (1 dose = 0,30 ml)
 - Prématuré qui tète: prélever avec la seringoutte la dose et la diluer dans 2ml de lait dans une tétine adaptée



- Nn à terme: Mettre seringoutte à 1 cm contre l'intérieur de la joue laisser téter



Déclarer les EI suspectés ANSM

- En cas de RGO et trouble de la déglutition: ne pas administrer pur mais dans une tétine adaptée puis donner le sein ou le biberon

VITAMINE D EN PRATIQUE



Société Française
de Néonatalogie
Association des professionnels de la médecine néonatale

La SFN recommande de supplémenter en vitamines A, D, E et C (ADEC) les prématurés de moins de 37 semaines pendant l'hospitalisation uniquement selon la posologie usuelle précisée dans l'AMM et les modalités d'administration mises en place dans chaque service.



Pour rappel, ces recommandations établies en 2012 sont les suivantes :

- Chez le nourrisson allaité : 1.000 à 1.200 UI/j pendant toute la durée de l'allaitement.

3 à 4 gouttes Adrigyl / j ou IV gouttes Zyma D / j

- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant une préparation pour nourrissons ou une préparation de suite enrichi en vitamine D3 : ajouter un complément de 600 à 800 UI/j.

2 à 3 gouttes Adrigyl / j ou II gouttes Zyma D / j

- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant du lait de vache non enrichi en vitamine D3 : 1.000 à 1.200 UI/j.

- Chez l'enfant de 18 mois à 5 ans et l'adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80.000 ou 100.000 UI en hiver, l'une en novembre, l'autre en février

Uvédose 100 000 UI