



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2014

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Sébastien SKWERES

le 22 Avril 2014

**ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'ALIMENTATION MATERNELLE, DES DONNEES
MATERNELLES ET DE LA GROSSESSE SUR LA COMPOSITION DU LAIT DE
MERE D'ENFANTS NES PREMATUREMENT**

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Michel HASCOET	Professeur	Président
M. Jean-Charles PICAUD	Professeur	Juge
Mme. Rachel VIEUX	Professeur	Juge
Mme. Laure MARCHAL	Docteur	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail de thèse.

Vous nous avez accueilli et guidé dans cette discipline passionnante tout au long de notre internat, et il est très enrichissant de profiter de vos connaissances.

Nous espérons avoir répondu à vos attentes avec ce travail, et nous sommes honoré de travailler prochainement dans votre service.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Jean-Charles PICAUD

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Nous connaissons vos compétences dans le domaine de la néonatalogie, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre juge

Madame le Professeur Rachel VIEUX

Professeur de Pédiatrie

Rachel, tu me fais un grand honneur en acceptant d'être là ce jour.

Ta présence auprès des enfants et de leurs familles est remarquable.

Ta rigueur et ta disponibilité au quotidien font de toi quelqu'un d'exceptionnel.

J'espère que ce sujet sera digne de ton intérêt.

Avec tout mon respect.

À notre juge

Madame le Docteur Laure MARCHAL

Docteur en Pharmacie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions pour votre participation dans la réalisation de ce travail.

Nous espérons qu'il sera digne de votre intérêt.

Veuillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail.

Mesdames Martine CHAUVIN et Christine PIERRET, pour leur travail consciencieux et précis lors de la réalisation des enquêtes alimentaires, pour leur disponibilité au quotidien et leur bonne humeur.

Sabine GUIGNON et Anne-Fleur CONRAUX, pour l'important travail réalisé lors de l'inclusion des patients, la collecte et la vérification des données. Merci pour votre bonne humeur, merci pour tout.

Monsieur Christophe TRIBOLET et toutes les équipes du lactarium, pour leur investissement et pour tout le travail réalisé.

Mesdames les Docteurs Laure MARCHAL, Patricia FRANCK, et toutes les équipes du laboratoire de la Maternité régionale de Nancy pour la réalisation de l'ensemble des analyses préliminaires, puis l'analyse des échantillons de lait. Merci pour votre aide et pour toutes les informations techniques.

Tous les médecins du service de néonatalogie et à tous mes co-internes, pour la réalisation des inclusions et le recueil des données! MERCI.

À toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler durant mon internat.

Le service d'accueil des Urgences de l'hôpital Maillot de Briey et particulièrement les Docteurs NIZIOLEK, TOTTEL, GRUNEWALD, VIARD et LOUIS. Merci pour ce formidable premier semestre passé avec vous.

Le service de pédiatrie du CH de Sarreguemines pour son accueil et sa gentillesse. Merci de m'avoir encouragé lors de mon changement de filière vers la pédiatrie.

Messieurs les Docteurs LANGINIER et GRADELER. Merci de m'avoir fait découvrir la médecine libérale en m'accueillant dans vos cabinets.

Le service de Médecine Infantile II. Votre présence et votre dévouement auprès des enfants et de leurs familles est remarquable.
J'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés. Merci au Docteur Audrey CONTET, pour nous avoir fait partager ses connaissances et ses qualités humaines.

Le service de Néonatalogie de la maternité Sainte Croix de Metz. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Ce semestre à vos côtés a été très agréable.

Le service de Médecine Infantile III, et en particulier le Docteur François GUERIN pour sa sympathie et sa bonne humeur. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Le service de Réanimation Pédiatrique de l'hôpital d'enfant. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en suis reconnaissant.

Le service de néonatalogie la Maternité Régionale de Nancy. Les deux semestres passés parmi vous ont été très enrichissants.
Merci aux Docteurs HAMON, VIEUX, VALDES, JELLIMANN, ROUABAH et HUBERT, pour leur disponibilité et leurs enseignements.
Un grand merci également aux anciens chefs Aissata SOW, Benoit COLOMB, Maher BENLAIBA, Hatem BENSALAM et aux chefs de clinique actuels Marion, Emily, Emilie et Calina pour leurs compétences et leur gentillesse.

À mes proches,

Mes parents,

Vous avez toujours été là pour me soutenir. Merci pour les valeurs que vous nous avez transmises, notamment la valeur du travail qui m'a mené jusqu'ici.

Mon frère, Arnaud,

Tu as toujours été là, merci pour ta gentillesse.

Mes grands parents,

Merci pour votre amour et votre bienveillance.

Mes amis.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
I-INTRODUCTION	22
1-COMPOSITION DU LAIT MATERNEL	23
1.1-La composition en protéines :	23
1.1.a -Les caséines ⁷ :	24
1.1.b -Les protéines solubles ⁷ :.....	24
1.1.c -Les peptides et acides aminés libres ⁷ :	25
1.2-La composition en lipides :	25
1.3-La composition en glucides et oligosaccharides :.....	27
1.4-Les autres composants du lait maternel ⁷ :	27
1.4.a -Minéraux et oligoéléments	27
1.4.b -Cellules immunocompétentes et leurs cytokines	28
1.4.c -Les vitamines	28
1.4.d -Les médicaments, polluants et virus	28
1.5- Concentration énergétique.....	29
2-IMPACT SUR LA NUTRITION.....	29
2.1 -Pour tous les enfants	29
2.2 -Pour les enfants nés prématurément	29
2.2.a -Sur le plan des apports	29
2.2.b -Sur le plan digestif	30
3-PROPRIETES BIOLOGIQUES	30
3.1 -Pour tous les enfants	30
3.1.a -Sur le plan immunologique	30
3.1.b -Sur le plan néphrologique	31
3.1.c-Sur le plan métabolique.....	31
3.2 -Pour les enfants nés prématurément	31
3.2.a -Sur le plan infectieux.....	31
3.2.b -Sur le plan neurosensoriel	31
3.2.c-Sur le plan cardio-vasculaire	32
4-IMPACT PSYCHOAFFECTIF	32
5-HYPOTHESE DE COMPOSITION MOYENNE	32
6-ENRICHISSEMENT DE L'ALIMENTATION ET UTILISATION DE « FORTIFIERS »	33
6.1-Enrichissement standardisé de l'alimentation	33
6.2-Enrichissement individualisée de l'alimentation.....	34
6.2.a -L'enrichissement ciblé	34
6.2.b -L'enrichissement ajustable.....	35
6.3-Enrichissement après la sortie d'hospitalisation	35
7-VARIABILITE DE COMPOSITION DU LAIT	36
7.1-Variabilité de composition au cours de la lactation :	36
7.1.a -Pour les grossesses menées à terme	36
7.1.b -Pour les grossesses se terminant prématurément	38
7.2- Variabilité au cours de la tétée, et au cours de la journée.....	39
7.3-Variabilité de composition dans la population :	40
7.3.a -Variabilité mise en évidence par l'étude de McLeod et Coll. ⁶	40
7.3.b -Variabilité mise en évidence par une étude pilote interne	40
8-INTERROGATION SUR L'ORIGINE DE LA VARIABILITE	41
8.1-Facteurs environnementaux	41
8.2-Pathologies gravidiques et facteurs maternels.....	42
8.3-Composition de l'alimentation maternelle et statut nutritionnel de la maman	43
9-CONSERVATION DU LAIT ET DONS DIRECTS	44

II-ETUDE CLINIQUE.....	45
1-OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
1.1-Objectif principal :	45
1.2-Objectifs secondaires :	45
2-MATERIEL ET METHODE :	45
2.1-Circuit de préparation du lait et pasteurisation ¹⁰⁸	45
2.2 -Etude de la composition du lait (MIRIS®).....	46
2.3 -Enquête diététique	48
2.4- Règles éthiques	50
2.5-Recrutement des patients.....	50
2.5.a -Critères d'inclusion :	50
2.5.b -Critères d'exclusion :	50
2.6 -Méthodologie statistique	51
2.6.a -Calcul des effectifs de l'étude	51
2.6.b -Analyse statistique	51
3 -RESULTATS.....	53
3.1-Validation de la méthode.....	53
3.1.a -Validation de la répétabilité de l'appareil	54
3.1.b -Etude de la reproductibilité de la méthode.....	55
3.1.c-Etude de la variabilité de la procédure	56
3.2-Répartition des effectifs de l'étude	58
3.3-Vérification de la variabilité des échantillons avant et après pasteurisation	59
3.4-Description de la population.....	60
3.4.a -Population maternelle.....	60
3.4.b -Composition de l'alimentation maternelle	61
3.4.c -Les nouveau-nés.....	61
3.4.d -Caractéristiques de la grossesse	62
3.5-Vérification de variabilité de composition des échantillons	62
3.6-Effet de l'âge post-natal sur la composition du lait	63
3.7-Variation de la composition du lait en fonction de l'alimentation maternelle.....	65
3.7.a -En fonction des apports en lipides.....	65
3.7.b-En fonction des apports en glucides totaux.....	66
3.7.c-En fonction des apports en sucres rapides.....	67
3.7.d-En fonction des apports en protéines	69
3.7.e-En fonction des apports énergétiques.....	70
3.8-Autres paramètres influençant la composition du lait	71
3.8.a-L'âge maternel	71
3.8.b-La protéinurie maternelle	73
3.8.c-Le tabagisme	74
3.8.d-Le retard de croissance (Z-score).....	75
3.8.e-Les autres facteurs testés	77
4-DISCUSSION	78
5-CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE	85
ANNEXE 1	93
ANNEXE 2	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AG: Age Gestationnel

CPP : Comité de Protection des Personnes

EGF: Epidermal Growth Factor

EPO: Erythropoïétine

ESM: Ecart Standard de la Moyenne

ESPGHAN: European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GENI: Gestion des Enquêtes Nutritionnelles Individualisées

IgAs: Immunoglobulines A sécrétoires

Ig: Immunoglobulines

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

IGF : Insulin-like Growth Factor

Il: Interleukine

IMC: Index de Masse Corporelle

NGF : Neuronal Growth Factor

PCB: Polychlorobiphényles

PEA : Potentiels Evoqués Auditifs

TGF: Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

SA: Semaine d'Aménorrhée

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I-Introduction

Un allaitement exclusif pendant les six premiers mois de vie, avec une poursuite pendant un à deux ans au cours de la diversification alimentaire est reconnu comme étant l'alimentation la plus appropriée pour l'enfant.¹

Le lait maternel est en effet particulièrement bien adapté sur le plan nutritionnel et contient des éléments bioactifs non nutritifs nécessaires à l'enfant². Il possède en particulier un rôle important dans la prise en charge nutritionnelle des enfants à risque dont font partie les enfants nés prématurément.

Néanmoins les apports en macronutriments et en énergie sont trop souvent insuffisants pour ces enfants, aboutissant ainsi à un déficit de croissance post-natale.³

La composition du lait présenterait une importante variabilité au cours de l'alimentation, de la journée, de la lactation, d'une mère à une autre, et dans la population, rendant un enrichissement standardisé parfois mal adapté aux besoins de l'enfant.

L'étude de l'influence de facteurs tels que l'alimentation maternelle, la corpulence maternelle ou le terme de l'accouchement sur la composition du lait pourrait permettre d'anticiper ces variations de composition ; et si une corrélation était établie entre l'alimentation maternelle et la composition du lait, de discuter de mesures diététiques simples qui pourraient permettre d'obtenir un lait plus adapté aux besoins individuels des enfants.

1-Composition du lait maternel

Le lait maternel est composé de macronutriments (protides, glucides et lipides), de micronutriments, d'oligoéléments et de vitamines.

Sa composition est différente de celle du lait de vache, mais également de celle des préparations pour nouveau-nés réalisées pour la plupart à partir de lait de vache.

Elle résulte de trois types d'éléments :

- les nutriments originaires de la synthèse dans les lactocytes
- ceux provenant des réserves maternelles
- ceux provenant de l'alimentation maternelle

Pour les enfants nés à terme, la production lactée de leur mère est régulée par leur consommation.

1.1-La composition en protéines :

Le lait maternel présente de faibles concentrations en protéines, de l'ordre de 10 à 14g/l⁴, mais la composition de celles-ci est particulièrement adaptée à l'immaturité enzymatique des nouveau-nés, avec une proportion plus grande d'acides aminés qui ne sont pas encore synthétisés par l'enfant et une proportion plus faible de ceux qui ne sont pas encore bien métabolisés.

Cette faible concentration en protéines nécessite que celles-ci soient bien absorbées et qu'elles correspondent parfaitement aux besoins, notamment en ce qui concerne les acides aminés constitutifs. Le profil d'acides aminés est donc un élément essentiel de la qualité nutritionnelle du lait maternel pour un apport azoté adapté.

La croissance pondérale ainsi que l'augmentation du périmètre crânien des enfants nés prématurément est corrélée aux apports en protéines de leur alimentation.^{5,6}

Les protéines présentes dans le lait maternel sont différentes en quantité et en qualité de celles présentes dans les autres laits :

1.1.a -Les caséines⁷:

Elles représentent 40% des protéines du lait maternel et sont différentes dans leur composition et dans leur géométrie de celles présentes dans les autres laits en formant des micelles de plus petite taille facilement absorbables.

Elles sont surtout composées de caséine beta dont l'hydrolyse conduit à des peptides aux propriétés opioïdes (caséomorphine), et des caséines kappa hautement glycosylées, dont la fraction C terminale a des effets bifidogènes.⁸

1.1.b -Les protéines solubles⁷:

Ce sont des protéines qui ne précipitent pas avec la caséine, elles sont sous forme de protéines solubles ou de petites micelles.

Elles provoquent une coagulation fine du lait dans l'estomac, permettant ainsi une vidange gastrique rapide.

Les protéines solubles regroupent :

- des immunoglobulines, et en particulier les IgAs de type sécrétoire (0.5 à 1g/l)⁸, et d'autres immunoprotéines (complément C3, C4, IgG, IgM) dont la concentration est propre à chaque lait.⁹

- des protéines de transport comme la lactoférine

- des enzymes, du lysozyme, une amylase¹⁰

Ce sont en particulier des enzymes dont le pH d'activité optimum est alcalin

- des facteurs de croissance :

- Insuline Like Factor (IGF-1)

- Transforming Growth Factor (TGF)

- Facteur de croissance leucocytaire, Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)

- Epidermal Growth Factor (EGF), avec une action trophique sur les muqueuses gastriques et intestinales¹¹⁻¹⁵, et une action protectrice au niveau hépatique¹⁶.

- Neuronal Growth Factor (NGF)

- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
 - Erythropoietine (EPO)
 - des protéines de liaison :
 - des vitamines : folates, vitamines B12 et D
 - de la thyroxine et des corticostéroïdes
 - différentes cytokines dont le rôle physiologique n'est pas précisé actuellement : ⁸
 - cytokines pro-inflammatoires
- Elles comportent principalement du TNF alpha, des interleukines (Il1beta, Il6, Il8, Il12)
- cytokines anti-inflammatoires
- Elles sont composées essentiellement d'interleukine 10 (Il10) et de Transforming Growth Factor beta 2 (TGF beta 2)

1.1.c -Les peptides et acides aminés libres⁷:

Ils constituent 20 à 25% des apports azotés dans le lait maternel. Ces apports sont très inférieurs dans les autres laits.

Ce groupe de molécules est composé de l'urée, l'acide urique, les sucres et alcools aminés, les polyamines, les nucléotides, la carnitine et d'acides aminés dont une proportion importante de taurine.

1.2-La composition en lipides :

La concentration du lait maternel en lipides est proche de celle du lait de vache, de l'ordre de 35g/l à 40g/l¹⁷ en moyenne, mais leur composition est différente.

La présence d'une lipase dépendante des acides biliaires compense au niveau duodénal le défaut de lipase pancréatique⁸, permettant ainsi une absorption des graisses de 80% dans les premiers jours, allant jusqu'à 95% à 3 mois.

Ceci a pour effet de diminuer la stéatorrhée et la perte digestive de calcium sous la forme de savons calciques.

Le lait maternel comporte différentes particularités⁷:

-La structure des triglycérides est différente de celle des autres laits

En effet, une majorité de l'acide palmitique (70%) est en position 2 sur le glycérol (soit 25% des acides gras totaux), permettant une bonne absorption digestive sous forme de mono glycérides.

Les laits contenant une majorité de lipides d'origine végétale contiennent des triglycérides formés avec de l'acide palmitique en position 1 ou 3 sur le glycérol dans plus de 80% des cas, ce qui diminue l'absorption digestive et contribue à la formation de savons calciques.

-Il est riche en cholestérol

Le lait maternel comporte 150 à 200mg/l de cholestérol (50 à 100 dans les autres laits), ce qui entraîne une cholestérolémie plus élevée chez les enfants allaités.

Le cholestérol possède un rôle important dans l'organisme :

- il possède un rôle de structure au niveau des membranes cellulaires
- il a un rôle de précurseur hormonal pour les hormones stéroïdiennes
- il est important pour le développement cérébral

Une carence in utero en cholestérol endogène entraîne un syndrome malformatif avec un important retard psychomoteur dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

-Les acides gras essentiels sont présents en quantité adaptée

Acide linoléique (n-6) et acide alpha linolénique (n-3)

-Les acides linoléiques conjugués ont des propriétés anti-oxydantes

Ils sont présents en petite quantités, 3,8+/-0, 3mg/g de graisse.

Des propriétés protectrices vis-à-vis de certaines tumeurs et de l'athérosclérose ont été rapportées sur des modèles animaux.¹⁸

-Les acides gras polyinsaturés, acides gras essentiels et leurs homologues supérieurs ont une fonction au niveau cérébral et rétinien^{19,20} (acide arachidonique et acide decosahexaénoïque).

Il existe chez le nouveau-né une immaturité des processus d'élongation et de désaturation qui permettent la synthèse d'acides gras polyinsaturés à partir des acides gras essentiels.

1.3-La composition en glucides et oligosaccharides :

Il y a en moyenne 75g/l de glucides dans le lait maternel, dont 63g/l de lactose et 12g/l d'oligosaccharides.²¹

Le lait de vache ne comporte que du lactose, et les préparations industrielles peuvent contenir d'autres sucres comme la dextrine-maltose.

Les oligosaccharides sont constitués de 5 sucres élémentaires et dérivés osidiques que sont le glucose, le galactose, le N-acétylglucosamine, le fructose et l'acide sialique. Ils constituent de véritables pré biotiques et sont au nombre de plus de 130.

Lorsqu'ils ne sont pas digestibles au niveau du grêle, ils ont un rôle dans la mise en place de l'écosystème bactérien au niveau colique avec les bifidobactéries.²²

Il existe ainsi un rôle protecteur des oligosaccharides sur les infections digestives et le risque d'entérocrites.²¹

1.4-Les autres composants du lait maternel⁷ :

1.4.a -Minéraux et oligoéléments

Le lait maternel comporte des minéraux et des oligoéléments comme le fer ou le zinc.

Leur biodisponibilité varie en fonction de leur concentration et de la présence ou non de « ligands » qui facilitent leur absorption.

Ainsi le lait maternel a une teneur faible en fer, mais son coefficient d'absorption est important (de l'ordre de 60%) grâce à la lactoferrine, rendant une supplémentation inutile pour les enfants nés à terme et en bonne santé.

1.4.b -Cellules immunocompétentes et leurs cytokines

Il y a 200 000 à 300 000 cellules par ml de lait frais, ce sont principalement des cellules intervenant dans les réponses immunitaires, avec des lymphocytes de type B et T et des macrophages.

Les lymphocytes sont à l'origine de la production de cytokines et d'anticorps utiles dans la réponse immunitaire du nouveau-né.

Les lymphocytes T produisent ainsi des interleukines 2,3, 4 et 10 ainsi que de l'interféron gamma ; et les lymphocytes B produisent des immunoglobulines de type IgAs, IgG et IgM.

1.4.c -Les vitamines

La quantité de vitamines D et K n'est pas suffisante²³ dans le lait maternel pour répondre aux besoins des nouveau-nés et justifie une supplémentation pour tous les enfants.

Pour les enfants nés avant terme, une supplémentation en vitamines A, E et C est également à proposer.

1.4.d -Les médicaments, polluants et virus

Les drogues prises par la mère, leurs métabolites, ainsi que la nicotine pour les fumeuses, l'alcool et la caféine passent de façon variable dans le lait maternel.

Le passage des médicaments chez l'enfant dépend de leur absorption digestive, de leur passage dans le lait (caractère liposoluble, faible liaison protéique, petit poids moléculaire). Les contre-indications formelles à l'allaitement en raison de la prise de médicaments sont rares.

Des contaminants s'accumulant au fil de la chaîne alimentaire peuvent également être mis en évidence dans le lait maternel tel que les PCB, les pesticides²⁴ ou les dioxines comme l'a montré l'AFSSA en 2000²⁵.

Certains virus se retrouvent également dans le lait maternel, contre-indiquant pour certains d'entre eux l'allaitement²⁶.

1.5- Concentration énergétique

La teneur énergétique du lait de femme présente une grande variabilité, de 50 à 115 Kcal/dl.²⁷

2-Impact sur la nutrition

2.1 -Pour tous les enfants

Le lait maternel présente une bonne digestibilité, avec une bonne absorption des graisses. Il est particulièrement adapté aux immaturités métaboliques du nouveau-né et aux immaturités enzymatiques.

La présence d'enzymes tel que l'amylase permettent par exemple une bonne digestion des glucides complexes.¹⁰

Les oligosaccharides et les acides gras à courte chaîne, en particulier l'acide butyrique, ont une action trophique sur la muqueuse colique ; et il en est de même pour les facteurs de croissance présents dans le lait, tel que l'Epidermal Growth Factor (EGF) ¹¹⁻¹⁵.

La présence de ligands peptidiques ou protéiques permet une meilleure absorption intestinale de certains éléments²³ comme le fer ou le zinc.

L'allaitement peut contribuer à une part importante des apports même après la diversification.²⁸

2.2 -Pour les enfants nés prématurément

2.2.a -Sur le plan des apports

Le lait produit par les mères d'enfants prématurés est plus riche en acides gras polyinsaturés²⁹ et saturés³⁰ que le lait produit pour les enfants nés à terme.

Sa composition n'est néanmoins pas totalement adaptée aux besoins nutritionnels de ces enfants tels qu'ils sont définis par les recommandations de l'ESPGHAN de 2010³¹ ; en particulier au plan quantitatif, avec une concentration en protéines insuffisante. Il en est de même pour l'apport en certains minéraux (calcium, phosphore, sodium, magnésium, zinc, cuivre) et en vitamines.

Ceci explique la nécessité d'enrichir le lait avec des compléments alimentaires appelés « fortifiants » ou fortifiants.

2.2.b -Sur le plan digestif

Une diminution du nombre d'entéocolites ulcéro-nécrosantes est rapportée dans la littérature ainsi qu'une diminution du risque de diarrhée infectieuse.³²⁻³⁶

3-Propriétés biologiques

3.1 -Pour tous les enfants

3.1.a -Sur le plan immunologique

La morbidité et la mortalité d'origine infectieuse sont plus faibles^{8,37,38} pour les enfants allaités, et il existe un effet protecteur vis-à-vis de pathologies comme les allergies (les allergies aux protéines de lait de vache et les autres allergies également), la dermatite atopique, ou l'asthme allergique.^{37,39,40}

L'allaitement prolongé contribue à diminuer la sévérité des pathologies infectieuses.²⁸

Il existe également un effet préventif rapporté pour les infections à composante immunologique tels que la maladie cœliaque, les colites inflammatoires chroniques ou le diabète de type 1.^{37,41}

L'ajout de « fortifiants » d'origine bovine pourrait néanmoins affecter les propriétés immunologiques du lait.⁴²

3.1.b -Sur le plan néphrologique

La faible teneur en azote et en sels minéraux permet de limiter la charge osmolaire rénale, et constitue également une sécurité en cas de perte hydrique importante⁴³.

3.1.c-Sur le plan métabolique

Un effet protecteur contre l'obésité et le diabète insulino-dépendant est rapporté.^{41,44}

3.2 -Pour les enfants nés prématurément

3.2.a -Sur le plan infectieux

Il existe une diminution du risque d'infection sévère et de méningite en cas d'alimentation par du lait maternel.^{8,45}

3.2.b -Sur le plan neurosensoriel

L'alimentation par du lait maternel est associée à un meilleur développement cognitif⁴⁶, et visuel²⁰.

Il existe également une association évoquée avec une meilleure maturation du tronc cérébral lorsque l'on étudie l'évolution des potentiels évoqués auditifs (PEA) des enfants prématurés nourris par du lait maternel.⁴⁷

3.2.c-Sur le plan cardio-vasculaire

L'alimentation par du lait maternel est associée à une plus faible pression artérielle à l'adolescence, ce qui diminue à long terme le risque cardio-vasculaire par rapport aux enfants alimentés par des préparations pour prématurés.⁴⁸

4-Impact psychoaffectif

Plusieurs études évoquent un bénéfice à long terme sur le QI des enfants nourris par du lait maternel, avec un score supérieur de 5 à 10 points en tenant compte de la différence éventuelle de milieu socioculturel des parents.^{46,49}

Des effets bénéfiques sur l'établissement de la relation mère-enfant sont également démontrés.

5-Hypothèse de composition moyenne

Compte tenu des données de la littérature^{4,50,51}, la composition moyenne du lait maternel est généralement évaluée à :

- 1,2 gramme de protéines pour 100 millilitres
- 4 grammes de lipides pour 100 millilitres
- 7 grammes de glucides pour 100 millilitres

Cette composition est actuellement retenue par les professionnels pour calculer les apports de la nutrition entérale et les recommandations en fortification standardisée.

6-Enrichissement de l'alimentation et utilisation de « fortifiants »

L'enrichissement de l'alimentation des enfants nés prématurément a pour but d'obtenir une croissance post-natale équivalente à la croissance fœtale pendant cette période.

Pour atteindre ces objectifs, il faut mettre en place précocement une nutrition parentérale suffisante et de bonne qualité, puis une alimentation entérale adaptée aux besoins.

Les apports dans les premiers jours sont déterminants pour lutter contre le retard de croissance post-natal.⁵²

Il existe néanmoins une incapacité à subvenir parfaitement aux besoins nutritionnels de ces enfants.^{3,53}

Les apports du lait maternel sont insuffisants pour les enfants nés prématurément, avec des besoins énergétiques accrus.^{31,50}

Le lait maternel est donc enrichi avec des poudres contenant des protéines, de l'énergie sous forme glucidique le plus souvent, des minéraux et des vitamines.

L'enrichissement de l'alimentation est d'autant plus important qu'il existe une corrélation entre la croissance post-natale et le devenir cognitif des enfants.⁵⁴

La fortification peut-être standardisée ou individualisée.

6.1-Enrichissement standardisé de l'alimentation

Il repose sur l'utilisation de « fortifiants » disponibles sur le marché.

Ces fortifiants multi-composants ont un effet à court terme sur la croissance en taille, poids et périmètre crânien.⁵⁵

Trois types de préparations sont actuellement disponibles en France : SUPPLETINE®, FORTIPRE® et FORTEMA® ; c'est ce dernier que nous avons choisi dans notre centre du fait de son osmolarité moins importante et de sa composition la plus proche des recommandations de l'ESPGHAN 2010³¹.

Ces préparations sont simples d'utilisation, et sont ajoutées au lait maternel à raison de 1 à 5 g/100ml.

Leur efficacité en termes de nutrition repose sur l'hypothèse que la composition du lait maternel est à peu près constante d'une maman à l'autre, avec un risque d'avoir des apports insuffisants ou excessifs si cette hypothèse n'était pas vérifiée.

Par ailleurs, les besoins nutritionnels ne sont pas forcément identiques pour tous les patients³¹.

Des pathologies affectant l'évolution de ces enfants telles que la restriction de croissance intra-utérine ou post-natale, la broncho dysplasie pulmonaire ou les infections secondaires peuvent entraîner une augmentation des besoins énergétiques.

6.2-Enrichissement individualisée de l'alimentation

Il peut être ciblé ou ajustable.

6.2.a -L'enrichissement ciblé

Il repose sur l'évaluation des besoins nutritionnels de chaque enfant et sur l'analyse de la composition du lait maternel.

Une fortification peut alors être proposée afin d'obtenir les apports cibles en protéines⁵⁶ et en lipides^{57,58} en ajoutant un « fortifier », des protéines seules (NUTRIPREM® par exemple) et des lipides (LIQUIGEN® par exemple).

Cette méthode permet une amélioration du gain pondéral par rapport à la fortification standardisée, avec un gain pondéral équivalent à celui observé avec l'utilisation de lait pour prématurés.⁵⁷

Nous pouvons ainsi avoir des apports constants, et aussi limiter les risques liés à l'hyperosmolarité de l'alimentation.^{57,59}

Cette méthode est complexe à mettre en place car très chronophage. Elle nécessite par ailleurs des machines permettant l'analyse du lait maternel avec une fiabilité raisonnable.

6.2.b -L'enrichissement ajustable

Il repose sur l'adaptation des apports en fonction de la croissance pondérale et du dosage de l'urée sérique après la deuxième semaine de vie.⁶⁰

Nous pouvons, par exemple, proposer une stratégie adaptée de celle proposée par Arslanoglu et col⁶⁰ :

-Si le gain pondéral est insuffisant malgré une fortification standardisée, et l'urée basse (inférieure à 3 mmol/l), un ajout de protides (NUTRIPREM®) peut être proposé.

-Si le gain pondéral est insuffisant et l'urée sérique supérieure à 3 mmol/l, un complément énergétique avec ajout de lipides sera proposé (LIQUIGEN®).

L'intérêt de cette méthode est démontré en ce qui concerne le gain pondéral et la croissance du périmètre crânien des enfants par une étude randomisée.⁶⁰

Ainsi, l'évaluation du statut protéique des enfants par un dosage de l'urée sérique⁶¹, et l'adaptation de l'enrichissement en fonction de la réponse métabolique de chacun devrait permettre de limiter le déficit de croissance en poids et en taille.⁶²

6.3-Enrichissement après la sortie d'hospitalisation

Les études actuellement disponibles sont contradictoires, et il n'y a pas d'attitude consensuelle à ce sujet.

Cela reste tout de même à discuter au cas par cas lorsque les besoins énergétiques sont importants, documentés par une croissance insuffisante malgré des apports a priori corrects. Certaines études tendent à montrer une différence en terme de taille, minéralisation osseuse et de périmètre crânien en cas de supplémentation prolongée⁶³ ; d'autres n'objectivent pas de différence de croissance à 1 an.⁶⁴

7-Variabilité de composition du lait

7.1-Variabilité de composition au cours de la lactation :

7.1.a -Pour les grossesses menées à terme

Nous pouvons distinguer 4 stades au cours de la lactation, avec un changement progressif de la composition du lait⁶⁵ :

- la phase colostrale : 3 à 5 jours
- la phase de transition : jusqu'à 15 jours
- la phase mature
- la phase d'involution : en fin de lactation

La durée de ces périodes est définie de façon arbitraire

-Le colostrum

Il est produit au cours des 4 premiers jours suivant l'accouchement, et se distingue en volume, apparence et composition du lait de transition et du lait mature.

Sa composition est moins riche en lactose, en lipides et en vitamine B1 que le lait mature, et sa densité énergétique est moindre (450 à 480 kcal/l) ; mais le colostrum contient plus d'oligosaccharides (22 à 24g/l), de protéines (22g/l) et de cellules immunocompétentes⁷.

Les protéines solubles constituent l'essentiel des protéines du colostrum avec principalement des immunoglobulines (IgAs), la lactoferrine, des facteurs de croissance (G-CSF, EGF, IGF-1) et des cytokines.⁶⁵

Les acides aminés libres sont en concentration plus importante que dans le lait de transition et dans le lait mature.⁶⁶

Il y a très peu de caséines.⁶⁷

Le colostrum est également riche en vitamine A, en sodium, en chlore et en magnésium, mais moins riche en calcium et en potassium que le lait mature.⁶⁵

Il possède un rôle immunologique et trophique plus que nutritionnel.

-Le lait de transition

Le rapport sodium/potassium décline et le lactose augmente lors de l'activation de la sécrétion et du passage au lait de transition.

Sa composition rejoint progressivement celle du lait dit « mature ».⁶⁷

-Le lait mature

La composition du lait mature change au cours de la lactation.

Beaucoup de nutriments montrent une décroissance progressive au cours de la lactation, de même que certains éléments comme le zinc⁶⁸, le phosphore et le calcium.⁶⁹

Certains éléments changent rapidement car ils sont impliqués dans l'osmorégulation, comme le lactose ou le sodium.

La concentration en protéines décroît au cours de la lactation^{70,71} et le profil des acides aminés varie dans le temps.

Les acides aminés totaux et dérivés nitrés totaux déclinent pendant les deux premiers mois de lactation avant de se stabiliser.⁷² L'acide glutamique et la glutamine augmentent avec un pic entre 3 et 6 mois.⁷²

La concentration en graisses décroît au cours de la première année.¹⁷

Les acides gras saturés à chaîne moyenne ont une concentration qui augmente au cours de la lactation, alors que celle des acides gras saturés à plus longue chaîne et des acides gras polyinsaturés à longue chaîne des séries n-3 et n-6 diminue.²⁹

De rares éléments augmentent comme le lysozyme.

D'autres enzymes comme les amylases diminuent après le premier trimestre.¹⁰

-Le lait d'involution

Il contient moins de lactose, mais beaucoup de protéines, graisses et sodium.⁷³

7.1.b -Pour les grossesses se terminant prématurément

La lactation est plus longue à se mettre en place, et son succès est souvent compromis en cas de grande prématurité.⁷⁴

-La concentration en protéines varie inversement à l'âge post conceptionnel et à l'âge post-natal, et peut rapidement devenir insuffisante après la troisième semaine pour les enfants nés à 32 SA et avant^{70,75}. Cette variation n'est pas observée pour tous les types de protéines lorsqu'on les dose individuellement, et pour certaines d'entre elles il n'existe pas de différence de concentration avec le lait produit après un accouchement à terme.⁷⁶

Les acides aminés libres sont en concentration plus importante que dans le lait produit pour les enfants nés à terme, et il existe une différence de composition de ces acides aminés libres.⁶⁶

Le taux d'immunoglobulines serait plus faible dans le lait pour les enfants nés prématurément⁷⁷, de même que le taux de certaines cytokines pour les très grands prématurés (IL8, IL10 et TNF alpha)⁷⁸. Ces variations sont discutées et des résultats contradictoires sont observés dans la littérature.⁷⁹

-Le contenu en lipides du lait produit pour les grands et très grands prématurés est plus important²⁹, tout comme la concentration en glucides et en énergie.⁷⁰

Dans le colostrum et le lait de transition les acides gras saturés à chaîne moyenne ont des concentrations plus élevées chez les mères d'enfants prématurés ; celles-ci diminuent avec l'âge gestationnel.²⁹

Le lait produit semble plus riche en acides gras polyinsaturés²⁹ du fait des besoins plus importants pour la maturation cérébrale.^{67,80} Il est également plus riche en acides gras saturés à longue chaîne.³⁰

L'acide decosahexaénoïque intervenant dans la maturation rétinienne est également plus présent.⁸¹

-La concentration en lactose augmente régulièrement avec l'âge post-conceptionnel^{51,75}, et il existe une grande variabilité de la concentration en oligosaccharides dans le lait des mères ayant accouché prématurément.⁸²

La présence de glycosaminoglycans est plus marquée au cours des premiers jours dans le lait des mères ayant donné naissance à des enfants prématurés, avant de décroître au cours du premier mois.⁸³

-Le ratio calcium/phosphore est stable au cours de l'allaitement (2/1), et la concentration en minéraux peut être insuffisante.⁷⁵

La concentration du lait en sodium est plus élevée au cours de la première semaine que dans le lait produit à l'issue d'une grossesse menée à terme.⁷⁰

-Une variation des facteurs de croissance est également observée en fonction de l'âge gestationnel, avec une augmentation de certains facteurs dont l'EGF avec la prématurité.^{84,85}

-La composition du lait au cours des différentes phases de la lactation est moins bien étudiée que pour les grossesses menées à terme, mais il ne semble pas y avoir de modification majeure significative par rapport aux accouchements à terme, malgré les besoins proportionnellement accrus des nouveau-nés. Cette particularité impose une complémentation telle que décrite au chapitre précédent.

7.2- Variabilité au cours de la tétée, et au cours de la journée

Le lait s'enrichit progressivement en graisses⁸⁶ et en micelles de caséine au cours de la tétée. Ceci implique qu'il est nécessaire d'analyser un pool de lait, et non un échantillon lorsqu'on veut déterminer la composition moyenne de celui-ci.

Les variations au cours de la journée et au cours de la tétée sont plus prononcées pour les graisses⁸⁷ et les composés liposolubles comme la vitamine A, ou pour le Zinc.

Les variations de composition en lipides à court terme sont influencées par le volume de lait produit par tétée et par l'intervalle entre les tétées.

Les protéines totales présentent de faibles variations lors des tétées et pendant la journée.⁷³

Certains éléments ne varient pas, comme le calcium.⁸⁸

7.3-Variabilité de composition dans la population :

7.3.a -Variabilité mise en évidence par l'étude de McLeod et Coll.⁶

Il s'agit d'une étude récente qui s'est attachée à enregistrer la croissance quotidienne de 63 enfants nés avant 33 semaines d'âge gestationnel.

Pour un sous-groupe de 36 enfants, les auteurs ont pu mesurer la composition précise du lait maternel et corrélérer ainsi leur croissance aux apports effectifs reçus par ces nouveau-nés.

Cette étude démontre une variabilité de la composition du lait maternel qui est bien plus importante que ce qui avait été décrit précédemment, avec les valeurs suivantes

(médiane [mini-maxi]) :

-protéines 16.6g/l [13.4-27.6]

-lipides 46.1g/l [35.0-62.4]

-glucides 68.0g/l [50.9-74.8]

-apport calorique 73.3 Kcal/100ml [63.3-93.2]

Par ailleurs, dans le sous-groupe d'enfants où la croissance a été étudiée, celle-ci était directement corrélée à la composition moyenne du lait maternel en protéines⁶.

Cette variabilité de composition en protéines, lipides et énergie est rapportée par d'autres études.⁵⁸

7.3.b -Variabilité mise en évidence par une étude pilote interne

Une étude pilote interne réalisée sur 8 échantillons de lait maternel analysés par une machine MIRIS® à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy a confirmé une grande variabilité dans la composition du lait maternel.

Tableau : Composition de 8 échantillons de lait maternel (MIRIS®)

	1	2	3	4	5	6	7	8
Lipides (g/dl)	4,3	2,2	4,1	5,6	3,7	3,3	1,7	4,0
Glucides (g/dl)	6,4	6,4	5,6	6,4	6,7	6,6	6,1	6,4
Protéines (g/dl)	1,7	1,3	2,9	1,4	1,5	0,9	0,6	1,4
Composés azotés (g/dl)	2,1	1,6	3,6	1,7	1,8	1,2	0,8	1,8
Calories (kcal/dl)	75	53	76	85	70	62	44	71

8-Interrogation sur l'origine de la variabilité

8.1-Facteurs environnementaux

- La saison

La présence d'infections saisonnières peut influencer la composition du lait avec des variations de certaines immunoprotéines.^{17,89}

Cependant, ceci reste controversé, et certaines études ne le vérifient pas.⁹

La concentration de certains éléments dans le lait, comme la vitamine C par exemple, dépend de la concentration plasmatique maternelle et donc en l'absence de synthèse par l'organisme de son alimentation qui peut varier dans le temps.

- La région

Il existe une différence entre les régions pour la concentration en certaines protéines, minéraux, vitamines et éléments traces.^{88,90}

Il existe également une différence de concentration entre les acides aminés totaux et libres entre les différentes régions.⁷²

Ces différences peuvent être liées au régime maternel et à l'environnement local.

Il semble ainsi exister des différences entre régions urbaines et rurales, et entre les différents groupes socio-économiques, géographiques et ethniques.

8.2-Pathologies gravidiques et facteurs maternels

-La parité et l'âge gestationnel

L'âge maternel et la grande multiparité modifient la composition du lait.^{9,10,17,73,91,92}

Les femmes jeunes ou primipares ont un lait avec une concentration plus importante en certains éléments dont les graisses, les protéines et certaines immunoprotéines.

En revanche, certains éléments comme le calcium ne sont pas affectés par la parité.⁸⁸

-Néphropathie gravidique

Il n'y a pas de données sur l'influence d'une éventuelle néphropathie gravidique sur la composition du lait maternel.

Or il s'agit d'une pathologie accompagnant souvent la prématurité.

Il est donc légitime de s'interroger sur l'influence d'une perte urinaire de protéines sur la composition du lait, en particulier la proportion de protéines utilisables par l'enfant.

-Diabète gestationnel

Il n'existe pas de données récentes concernant l'influence éventuelle d'un diabète gestationnel sur la composition ultérieure du lait maternel.

Là encore, il semble légitime de s'interroger sur les capacités des mamans à fabriquer un lait adapté alors que leur propre métabolisme est significativement altéré.

-Maturation anténatale par corticoïdes

La maturation anténatale par corticoïdes semble présenter un effet sur le volume de lait produit par les mères d'enfants grands prématurés, surtout lorsque l'accouchement a lieu plus de deux jours après le traitement.⁹³ L'influence sur la composition du lait est peu étudiée. Il ne semble néanmoins pas y avoir d'effet sur la concentration en lactose.⁹³

8.3-Composition de l'alimentation maternelle et statut nutritionnel de la maman

Autrefois, le lait des mères carencées était considéré comme plus pauvre en qualité et en quantité, mais cette vision s'est révélée être inexacte.⁹⁴

L'examen de la littérature ne peut pas démontrer une relation entre le statut nutritionnel maternel et la composition du lait ou sa teneur énergétique⁹⁵ à l'issue des grossesses menées à terme.

Il n'y a également pas de relation établie entre le volume de lait et l'IMC maternel, même lorsque celui-ci est faible.⁹⁵

L'ajout de compléments énergétiques chez des mères pauvrement nourries n'a pas d'impact sur le volume de lait ; la concentration en protéines a augmenté légèrement et le lactose a diminué. Il en a résulté un effet marginal sur la teneur énergétique totale⁹⁴.

La revue des autres études disponibles ne montre pas d'effet évident de l'alimentation sur la concentration énergétique du lait.⁶⁹

La composition du lait en vitamines, minéraux et éléments traces est régulée par l'homéostasie maternelle, mais une supplémentation maternelle en vitamines liposolubles peut tout de même entraîner une augmentation des concentrations dans le lait⁹⁰ ; il en est de même pour certains éléments comme l'acide decosaénoïque⁹⁶.

La concentration en calcium⁸⁸ ou en zinc⁹⁷ peut également varier en fonction des apports maternels, mais cela reste controversé.⁹⁸

Toutefois, ces études sont anciennes, réalisées chez des femmes accouchant à terme, avec des effectifs souvent réduits, et dans des populations autres que la nôtre. L'importance de la variabilité de composition observée suggère qu'un certain nombre de facteurs autres que la détermination génétique pourraient intervenir et méritent d'être évalués.

La relation entre les apports maternels et la composition du lait en macronutriments n'est pas étudiée de façon précise.

9-Conservation du lait et dons directs

La pasteurisation et la congélation du lait diminuent efficacement la transmission microbienne⁹⁹, mais cela peut altérer certains composants sensibles à la température ou à la durée de conservation¹⁰⁰ et retentir sur la croissance.¹⁰¹

Il n'y aurait pas d'effet de la pasteurisation sur la composition du lait en acides gras¹⁰² et en acides aminés⁷¹, mais une altération de la fonctionnalité de certaines protéines et de certains composants bioactifs est rapportée.^{100,103}

D'autres méthodes que la pasteurisation classique sont en cours de développement afin de mieux préserver les propriétés biologiques du lait.^{104,105}

Ces méthodes de conservation peuvent également entraîner un surcoût.

L'agence française de la sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) préconise de limiter les dons directs de lait aux nouveau-nés de plus de 32 SA et de plus de 1500g et dont les sérologies CMV maternelles sont négatives.¹⁰⁶

Le rapport bénéfice/risque n'est pas scientifiquement établi pour les prématurés.¹⁰⁷

II-Etude clinique

1-Objectifs de l'étude

1.1-Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'influence de l'alimentation des mères sur la composition du lait.

1.2-Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de facteurs confondants tels que :

- le terme de l'accouchement
- l'index de masse corporel (IMC) de la mère avant la grossesse, et la prise de poids pendant celle-ci.
- l'évolution temporelle postnatale hebdomadaire de la composition du lait pour déterminer s'il existe une variation de même type que celle observée lors de l'accouchement à terme entre le colostrum, le lait de transition et le lait maternel de suite.

2-Matériel et méthode :

2.1-Circuit de préparation du lait et pasteurisation¹⁰⁸

Avant pasteurisation, le lait est conservé congelé à -20°C. Il est soit apporté congelé du domicile en veillant à conserver la chaîne du froid, soit il est apporté frais, réfrigéré depuis moins de 6 heures et congelé dans un second temps.

La pasteurisation est réalisée lorsqu'un pool suffisant de lait est obtenu, c'est-à-dire 300ml pour le premier pool, 500 à 600ml pour le deuxième pool, puis environ 1500ml pour les pools suivants.

Le lait est décongelé la veille de la pasteurisation, les récipients étant placés au réfrigérateur à +4°C.

Le jour de la pasteurisation, le lait est collecté dans un seul récipient, homogénéisé, et réparti dans des biberons de 100ml environ. Un échantillon est alors prélevé pour analyse bactériologique. Pour notre étude, nous profitons de cet échantillon pour analyser la composition en macronutriments à l'aide d'une machine MIRIS (cf. paragraphe 2.2).

La pasteurisation se déroule suivant les règles de bonnes pratiques consignées dans le code de la santé publique¹⁰⁸ sur un cycle d'une heure avec 15min de chauffage, 30min de température constante à 63°C puis refroidissement par injection d'eau froide dans le bain.

Un second échantillon est prélevé après pasteurisation pour analyse bactériologique. Ici encore, nous profiterons de cet échantillon pour réévaluer la composition du lait dans le cadre de l'étude et vérifier qu'il n'y a pas de variation de composition liée à la pasteurisation.

Une congélation rapide est ensuite réalisée à -20°C.

Après obtention des résultats des analyses bactériologiques, le lait est décongelé au fur et à mesure des besoins de l'enfant et conservé à +4°C avant d'être consommé.

2.2 -Etude de la composition du lait (MIRIS®)

Les échantillons adressés par le lactarium avant et après pasteurisation sont chauffés à 40°C au bain-marie et homogénéisés manuellement.

3 ml de lait sont ensuite prélevés dans ces flacons et homogénéisés par ultrasons pendant 1 minute grâce à un sonicateur.

Après lavage, calibration de l'appareil et préchauffage des réactifs à 40°C, nous injectons 1ml du lait ainsi homogénéisé dans le circuit de la machine pour l'analyse de sa composition.

Les résultats des dosages sont rendus pour les différents composants du lait :

- les lipides
- les protéines « crude » : protéines et autres composés azotés

- les protéines « true » : protéines seules
- les glucides
- la teneur énergétique

L'analyse se fait par infrarouge par mesure de l'absorbance dépendant des fonctions portées par les composés (NH₂,...).

En cas de discordance entre les résultats des dosages réalisés avant et après pasteurisation, un nouveau dosage est réalisé sur le 2^e échantillon.



- Modalités techniques

L'analyse du lait est effectuée par MIRIS® Human Milk Analyzer version 3.

La technique d'analyse est basée sur la spectroscopie par infrarouges moyens. Il s'agit d'une technique développée pour l'analyse des liquides.

La validité de cette technique dépend de la température de l'échantillon analysé. Un régulateur de température est donc intégré à l'appareil, et un préchauffage de l'échantillon à 40°C est réalisé pour optimiser la qualité des échantillons.

Les rayons émis par une source infrarouge traversent un récipient transparent contenant le liquide à analyser.

Le spectre ainsi obtenu contenant le signal infrarouge à l'issue de son passage à travers l'échantillon est analysé par un logiciel spécifique, ce qui permet de déduire la composition en macronutriments du lait analysé.

2.3 -Enquête diététique

Les mamans des enfants hospitalisés participant à l'étude bénéficient d'une enquête nutritionnelle réalisée par les diététiciennes de la Maternité Régionale Universitaire.

Il s'agit d'un entretien d'une durée de 30 à 60 minutes au cours duquel la composition de l'alimentation de mères est établie à l'aide d'un logiciel spécifique utilisé habituellement pour tous les services du CHU.

Ce logiciel intitulé Gestion des enquêtes nutritionnelles individualisées (GENI, Micro6, 54602 Villers-Lès-Nancy) utilise la table de composition des aliments CIQUAL année 2008, et permet d'établir la composition moyenne journalière en macronutriments de l'alimentation.

Cette enquête permet de quantifier les apports sur la semaine précédant la fin de grossesse en récapitulant les aliments pris pendant une semaine lors des repas et entre les repas.

Un classeur iconographique permet aux patientes d'évaluer les quantités d'aliments pris en utilisant des photographies sur lesquelles figurent des assiettes remplies de façon variable.

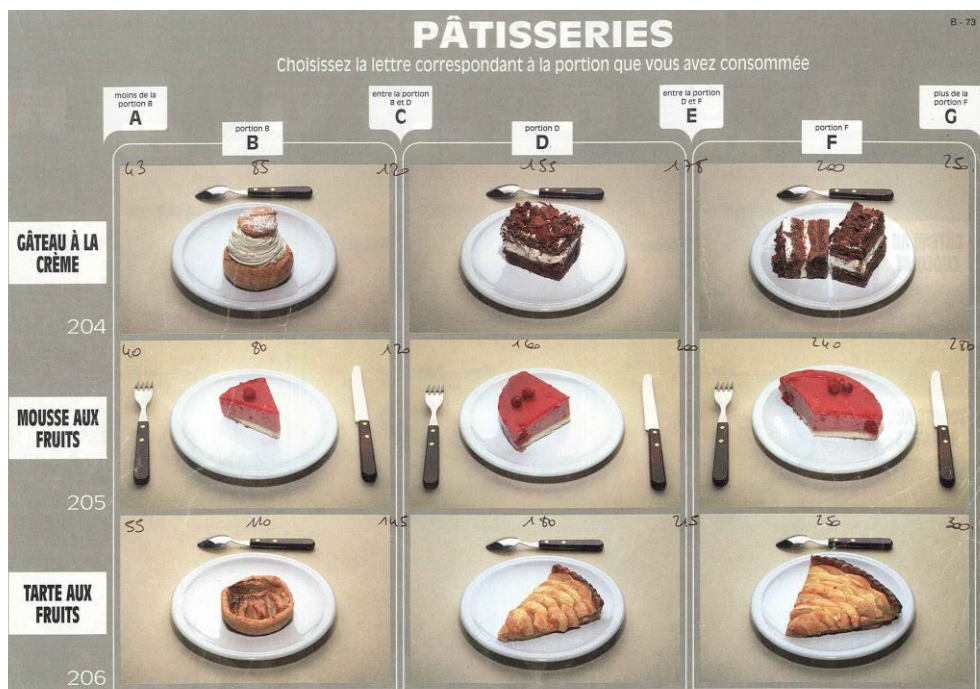




En fin de recueil, une vérification des déclarations de la patiente est réalisée en récapitulant la composition des repas afin d'éviter certaines erreurs d'appréciation.

Le total des apports sur 7 jours est calculé par le logiciel, ainsi que la moyenne journalière des apports en énergie, protides, lipides, glucides et sucres simples, et ainsi que les apports en micronutriments (minéraux, vitamines et oligoéléments).

Les apports moyens quotidiens sont également exprimés en pourcentage des apports nutritionnels conseillés.



2.4- Règles éthiques

L'étude a reçu un avis favorable de la Commission de Recherche, d'Éthique et d'Enseignement de la Maternité le 09 mars 2013.

Il s'agit d'une étude observationnelle pure, prenant en compte, après non opposition des mères, une enquête alimentaire de routine ; et utilisant un échantillon de lait prélevé en routine pour analyse bactériologique, afin de déterminer la composition en macronutriments du lait pasteurisé.

Au regard de la réglementation actuelle, cette étude ne relève pas du comité de protection des personnes (CPP).

2.5-Recrutement des patients

2.5.a -Critères d'inclusion :

Peuvent être inclus dans l'étude les mamans d'enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée (SA) souhaitant allaiter, et tirant leur lait.

La participation à l'étude se fait après recueil de la non opposition de la maman.

2.5.b -Critères d'exclusion :

Sont exclues de l'étude les mamans des enfants présentant des pathologies sévères telles que :

- une pathologie malformative ou chromosomique
- une pathologie neurologique, avec notamment les hémorragies intra ventriculaires de grade supérieur à 2
- une entérocolite ulcéro-nécrosante
- une détresse respiratoire sévère
- une pathologie engageant le pronostic vital

2.6 -Méthodologie statistique

2.6.a -Calcul des effectifs de l'étude

A partir de l'étude de McLeod et coll⁶, et d'un échantillon d'enquêtes alimentaires réalisées en routine à la maternité régionale, en se basant sur l'apport protéique (significativement associé à la croissance des enfants), nous avons estimé l'association possible entre les apports protéiques maternels et la composition en protéines du lait.

Nous avons calculé *a priori* qu'un effectif de 26 échantillons permettrait de déterminer une corrélation de $r=0,55$ considérée comme biologiquement significative, avec un intervalle de confiance à 95% de [0,21-0,77] et une puissance de 90%. Ce calcul a été réalisé à l'aide du logiciel *Power and Precision 2001 (Biostat Inc[®], Englewood, USA)*.

Pour évaluer les éventuels cofacteurs intervenant dans la composition du lait de femme, en particulier le terme de naissance, l'IMC pré-conceptionnelle de la mère et l'évolution temporelle après la naissance, nous avons décidé d'étudier au minimum 26x3 échantillons, soit 78 mères dont au minimum 26 avec 2 prélèvements, en phase postnatale précoce et en phase postnatale tardive.

2.6.b -Analyse statistique

Les données ont été saisies sur une base EPIDATA[®] anonymisée, développée pour l'étude, et dont l'accès est protégé par un login-mot de passe. Elles ont été validées par cohérence relative, les données *outliers* étant systématiquement vérifiées, puis analysées, en intention de traitement, à l'aide du logiciel *SYSTAT 12 (2007, Systat Software Inc[®] San Jose CA, USA)*.

L'analyse descriptive des données démographiques de l'étude, et des valeurs de composition du lait maternel ou de l'alimentation moyenne des mères est exprimée en moyenne, écart à la moyenne, écart-type, médiane, percentiles et quartiles sur l'ensemble des effectifs.

La relation entre composition en macronutriments du lait maternel et de l'alimentation des mères a été analysée par régression linéaire. L'impact des facteurs confondants a été étudié

par ANOVA. Compte tenu des délais inhérents à la présentation de la thèse au regard du recrutement de l'étude, il avait été prévu *a priori* qu'une analyse préliminaire pourrait être réalisée. De ce fait, aucune étude multivariée n'a été réalisée à ce stade et les résultats sont donnés sous réserve de confirmation lorsque les effectifs complets de l'étude seront obtenus. Les différences observées en régression linéaire ou ANOVA ont été considérées significatives pour $p < 0,05$.

3 –Résultats

3.1-Validation de la méthode

Le constructeur de MIRIS® V3 annonce qu'il a pré-calibré la machine contre une méthode chimique de référence avec une précision analytique < 0,1g/100ml. Cette calibration a amené à la réalisation d'un algorithme de calibration spécifique de l'appareil fourni avec celui-ci.

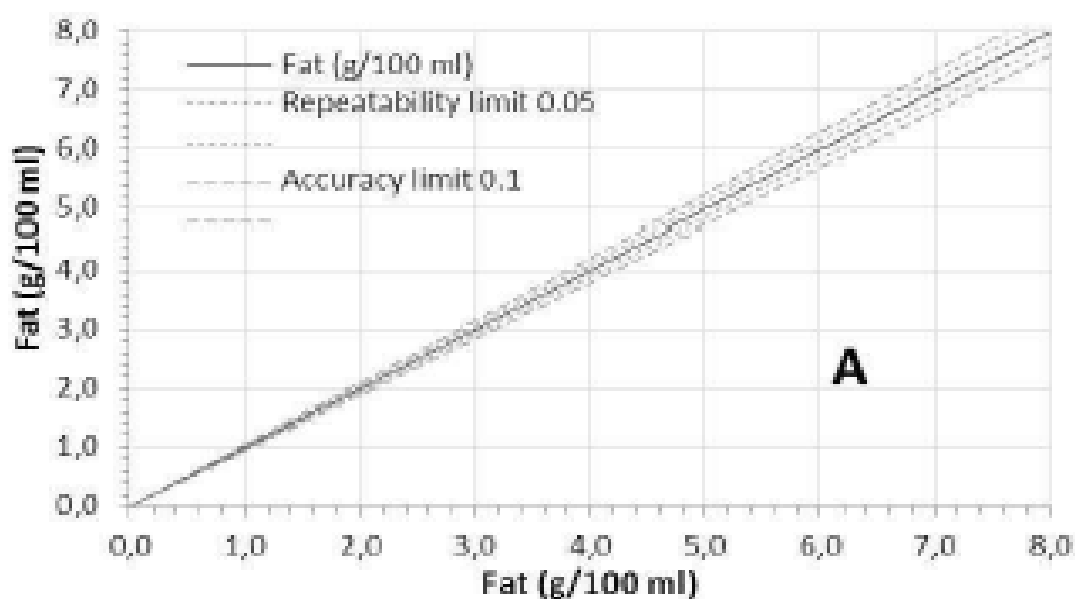
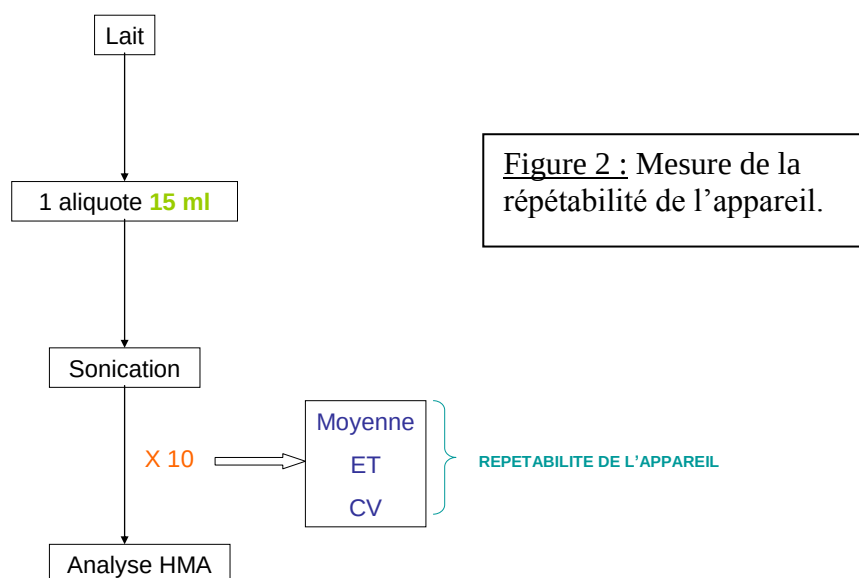


Figure 1 : Courbe de Déviation de l'analyse par MIRIS® par rapport à une valeur de référence avec une précision de 0,1. (Exemple pour l'analyse des lipides fournie par le constructeur)

De plus, le fabricant a vérifié la répétabilité des mesures effectuées avec la machine en réalisant 10 tests d'un même échantillon aboutissant à un niveau de répétabilité +/- 0,1g/100ml pour chaque élément analysé. (exemple Figure 1)

3.1.a -Validation de la répétabilité de l'appareil

Afin de nous assurer de la fidélité des résultats obtenus dans l'étude, nous avons vérifié le niveau de répétabilité de l'appareil selon la procédure ci-dessous (Figure 2):



Ainsi, afin de tester la répétabilité de l'appareil, nous prélevons une aliquote de 15ml de lait que nous homogénéisons soigneusement manuellement puis par sonication selon les recommandations du constructeur.

L'échantillon ainsi obtenu est analysé 10 fois par l'appareil, ce qui permet d'établir un coefficient de variabilité pour chacun des composants analysés. (Tableau 1)

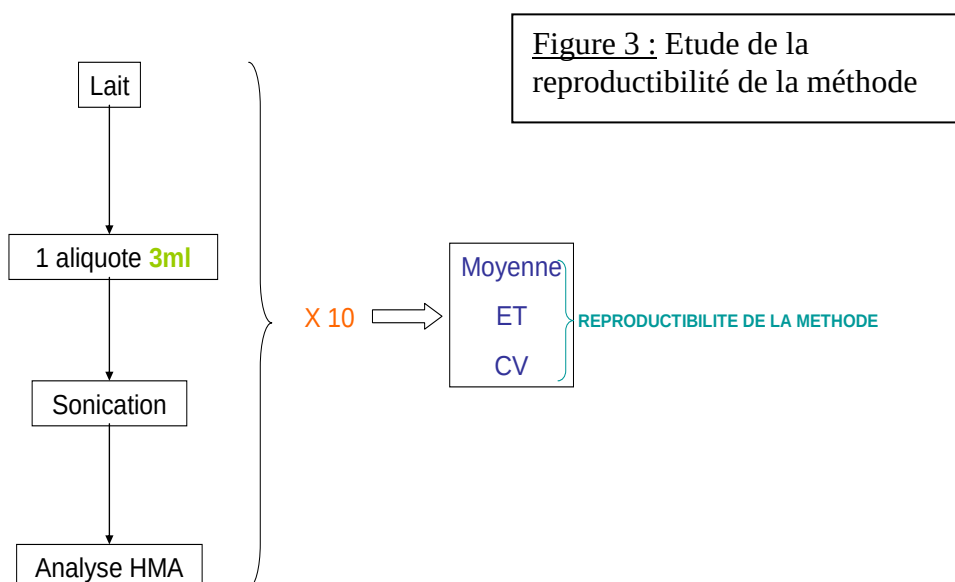
Tableau 1		Minimum	Maximum	ET	MOY	CV(%)
Lipides	g/100ml	3,30	3,40	0,04	3,32	1,27
Glucides	g/100ml	7,00	7,10	0,05	7,03	0,69
Protéines totales	g/100ml	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00
Composés azotés	g/100ml	1,30	1,30	0,00	1,30	0,00
Energie	kcal/100ml	65,00	66,00	0,42	65,20	0,65

Tableau 1 : Etude de la répétabilité de l'appareil.

Le coefficient de variation ainsi observé reste faible, voir nul pour les protéines totales et les composés azotés ce qui est proche des données annoncées par le constructeur et tout à fait acceptable pour l'étude.

3.1.b -Etude de la reproductibilité de la méthode

Nous avons vérifié également le niveau de reproductibilité de la méthode d'analyse selon la procédure ci- dessous (Figure 3) :



Un échantillon de lait frais est réparti en 10 aliquotes de 3ml, chacun étant ensuite homogénéisé individuellement par sonication avant d'être analysé.

Nous pouvons ainsi définir un coefficient de variabilité pour chacun des composants analysés. (Tableau 2)

Tableau 2		Minimum	Maximum	ET	MOY	CV (%)
Lipides	g/100ml	3,50	4,30	0,21	4,01	5,32
Glucides	g/100ml	6,80	7,90	0,31	7,05	4,35
Protéines totales	g/100ml	0,70	0,90	0,07	0,81	9,11
Composés azotés	g/100ml	0,90	1,10	0,08	1,04	8,11
Energie	kcal/100ml	65,00	73,00	2,18	70,10	3,11

Tableau 2 : Etude de la reproductibilité de la méthode.

Le coefficient de variabilité ainsi observé est plus important que celui observé lorsqu'on étudie la variabilité de la machine seule, allant jusqu'à 9,11% pour les protéines totales.

Il existe donc une part de variabilité liée à l'homogénéisation et à la répartition de l'échantillon initial en différentes aliquotes. Cette variabilité, liée au degré d'homogénéité du lait lui-même reste acceptable au plan de l'utilisation de la machine et dans le cadre de l'étude. Nous prenons arbitrairement comme référence l'étude sur l'Energie (CV $\approx$ 3%) car pour les autres éléments, du fait du niveau de précision, une faible variation, sans retentissement réel, peut avoir un effet important sur la valeur affichée du CV.

3.1.c-Etude de la variabilité de la procédure

Afin de valider complètement le niveau de fiabilité de l'ensemble de la procédure incluant les manipulations au lactarium, nous avons testé ensuite selon la même procédure 13 biberons différents d'un même pool de lait, et avons répété l'opération pour trois pools différents. (Tableau 3)

La variabilité ainsi observée est plus grande, traduisant le caractère inhomogène du lait et une variation induite par la procédure de répartition d'un pool dans différents biberons.

Tableau 3	Coef. Variabilité (%)		
	Pool 1	Pool 2	Pool 3
Lipides	9,2	9,5	14,3
Glucides	7,3	9,8	8,5
Protéines totales	17,5	35,4	27,9
Composés azotés	16,3	34,9	27,8
Energie	7,2	8,9	7,7

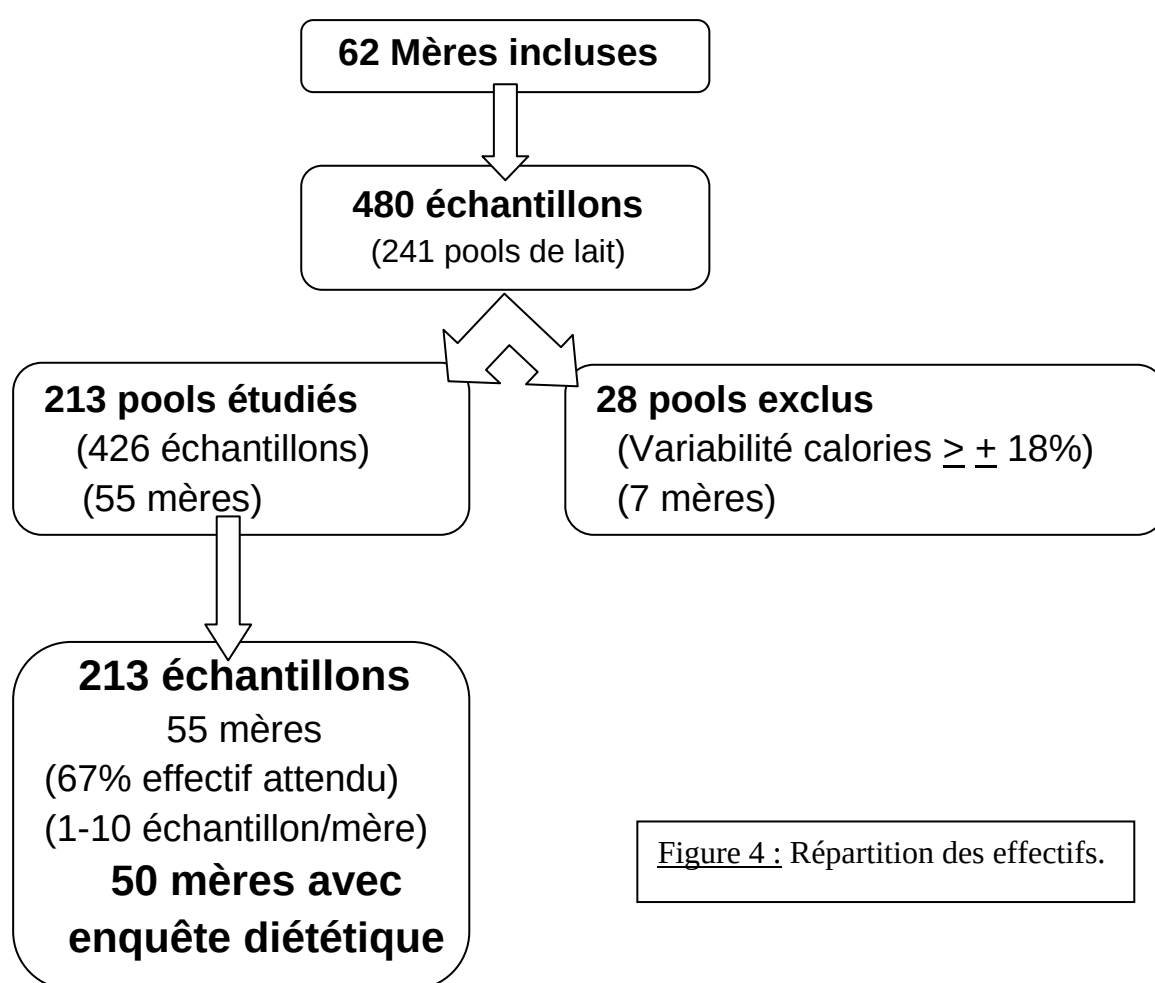
Tableau 3 : Variabilité de la procédure.

Nous considérons donc que, dans la procédure actuelle, un CV de $\approx 9\%$ pour la mesure de la valeur énergétique de l'échantillon peut être lié à la procédure utilisée. De ce fait, cette valeur sera retenue comme le niveau de qualité minimal des échantillons analysés. Notre projet étudiant 2 échantillons du même pool (avant et après pasteurisation) cette valeur sera arbitrairement retenue comme un contrôle qualité interne de notre procédure.

Ainsi, nous considérons que lorsque la variabilité en calories de chaque échantillon est supérieure à 9% (soit la variabilité constatée la plus importante dans le pool 2), l'échantillon n'est pas de bonne qualité et sera exclu de l'analyse. En pratique, les 2 échantillons d'un même pool de lait pour lesquels la différence mesurée sera de plus de 18% seront donc exclus de l'analyse pour qualité insuffisante.

3.2-Répartition des effectifs de l'étude

Lors de la réalisation de l'étude préliminaire avec les effectifs inclus fin février 2014, nous avons 62 mères incluses et 241 pools de lait soit 480 échantillons (pour 2 pools, nous ne disposons que d'1 seul échantillon pour des raisons techniques). Pour 22 pools, la différence entre les valeurs avant/après pasteurisation est supérieure à 18%, ces échantillons seront donc exclus. 213 échantillons de 55 mères sont exploités. Parmi elles 50 ont répondu à l'enquête diététique. (Figure 4)



3.3-Vérification de la variabilité des échantillons avant et après pasteurisation

Nous testons la différence de concentration moyenne des éléments avant et après pasteurisation. (Tableau 4)

Effectif n=211	Moyenne avant ($\pm$ DS)	Moyenne après ($\pm$ DS)	Différence moyenne	Intervalle de confiance	p
Lipides (g/dl)	3,386 ($\pm$ 0,881)	3,519 ($\pm$ 0,897)	-0,133	[-0,303; 0,038]	0,126
Glucides (g/dl)	6,716 ($\pm$ 0,403)	6,672 ($\pm$ 0,432)	0,044	[-0,036; 0,124]	0,279
Protéines (g/dl)	1,249 ($\pm$ 0,382)	1,228 ($\pm$ 0,402)	0,021	[-0,054; 0,096]	0,586
Composés azotés (g/dl)	1,570 ($\pm$ 0,460)	1,538 ($\pm$ 0,480)	-0,032	[-0,058; 0,122]	0,489
Energie (kcal/dl)	65,559 ($\pm$ 9,036)	66,436 ($\pm$ 9,380)	-0,877	[-2,639; 0,886]	0,329

Tableau 4 : Etude de l'effet de la pasteurisation (t-test de student).

Aucun des paramètres testés ne présente de variation significative de concentration au cours de la pasteurisation.

Test d'équivalence avant et après Pasteurisation (t-test)

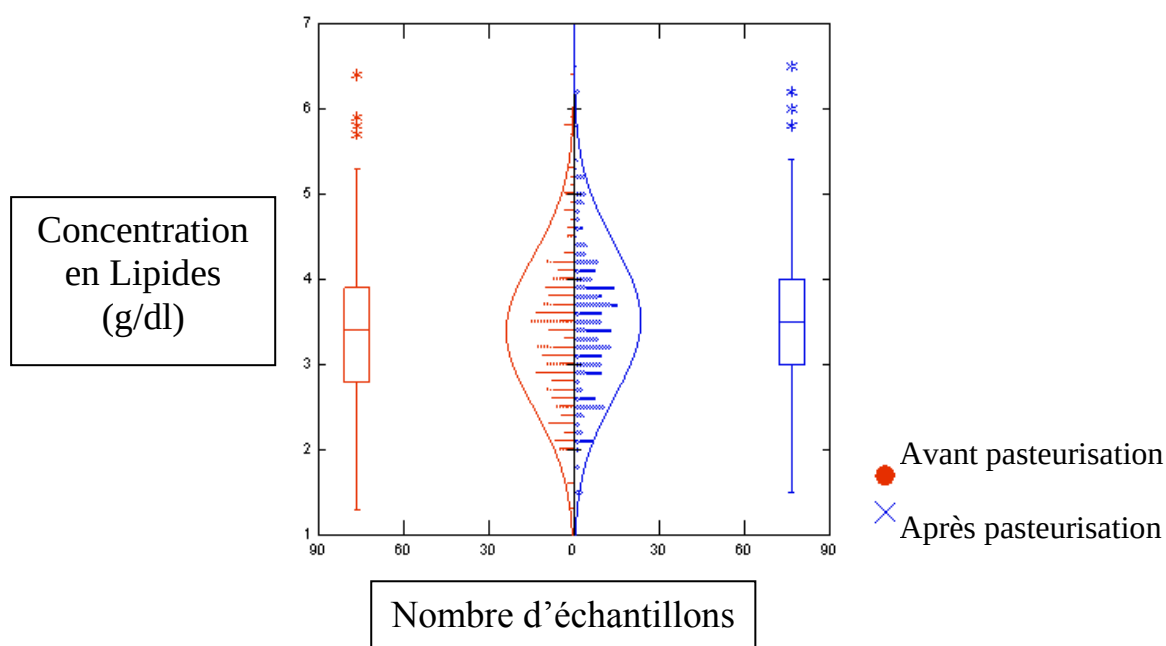


Figure 5 : Effet de la pasteurisation sur la concentration du lait en lipides.

Comme cela est illustré ci-dessus (Figure 5) pour les lipides, il existe également pour les autres éléments présents dans le lait une absence de variations significatives de concentration au cours de la pasteurisation. Nous pouvons donc conclure que la pasteurisation ne modifie pas significativement la composition en macronutriments du lait maternel.

Nous étudierons les facteurs intervenant dans les variations de composition du lait en choisissant un seul échantillon par pool. Nous choisissons donc d'étudier le premier échantillon de chaque pool afin de pouvoir tenir compte des échantillons n'ayant pas été pasteurisés pour différentes raisons (arrêt d'allaitement, transfert précoce vers un autre centre...).

3.4-Description de la population

3.4.a -Population maternelle

Les caractéristiques de la population maternelle sont décrites ci-dessous. (Tableau 5)

	Effectif	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne ($\pm$ ESM)	Déviati on standard
Age (an)	55	19,3	41,6	28,5	28,9 ($\pm$ 0,7)	4,8
Taille (m)	55	1,53	1,85	1,64	1,65 ($\pm$ 0,01)	0,06
Poids (kg)	54	47,0	102,0	64,5	66,9 ($\pm$ 2,1)	15,7
IMC (kg/m²)	54	17,3	43,0	22,8	24,8 ($\pm$ 0,8)	5,9
Prise de poids (kg)	54	0,0	22,0	10,0	9,8 ($\pm$ 0,6)	4,6
Gestité (n)	55	1	8	1	2,1 ($\pm$ 1,6)	1,6
Parité (n)	55	1	5	1	1,7 ($\pm$ 0,9)	0,9

Tableau 5: Description de la population maternelle

3.4.b -Composition de l'alimentation maternelle

Les apports alimentaires des mères sont décrits ci-dessous.

Effectif n=50	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne ($\pm$ ESM)	Déviati on standard
Lipides (g/l)	44	213	82	87 ($\pm$ 4)	32
Glucides (g/l)	103	533	247	257 ($\pm$ 12)	83
Sucres rapides (g/l)	27	367	110	117 ($\pm$ 8)	60
Protéines (g/l)	40	160	88	86 ($\pm$ 3)	22
Energie (kcal/l)	1203	3759	2110	2164 ($\pm$ 84)	596

Tableau 6: Composition de l'alimentation des mères.

Une grande variabilité de l'alimentation maternelle est mise en évidence par les enquêtes alimentaires. Celle-ci porte sur tous les types de macronutriments ainsi que sur les apports énergétiques. (Tableau 6)

3.4.c -Les nouveau-nés

Les caractéristiques de la population des nouveau-nés sont décrites ci-dessous. (Tableau 7)

	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne ($\pm$ ESM)	Déviati on standard
AG (SA révolue)	26	34	31	31,2 ($\pm$ 0,3)	2,3
Poids (g)	675	2650	1615	1628 ($\pm$ 68)	506
Taille (cm)	33,0	49,5	42,0	41,5 ($\pm$ 0,6)	4,1
PC (cm)	23,5	34,0	29,0	28,9 ($\pm$ 0,3)	2,4
Z score	-2,34	1,88	-0,02	-0,16 ($\pm$ 0,14)	1,04
Apgar (1 min)	0	9	6		
Apgar (5 min)	4	10	8		

Tableau 7: Description de la population des nouveau-nés

3.4.d -Caractéristiques de la grossesse

Les caractéristiques des grossesses sont décrites dans le tableau 8.

Sexe (M/F)	60%	40%		
Mode d'accouchement (AVB/césarienne)	52%	48%		
Grossesse unique/multiple	76%	24%		
RPM >12h (oui/non)	29%	71%		
Chorio-amnionite (oui/non)	4%	96%		
Diabète gestationnel (oui/non)	9%	91%		
Tabagisme (oui/non)	27%	73%		
RCIU (Z score<-1) (oui/non)	26%	74%		
Néphropathie gravidique (oui/non)	20%	80%		
Protéinurie (≤1g/j,>1g/j, non)	11%	16%	73%	
Corticothérapie (complète, incomplète, aucune)	42%	42%	16%	
Groupe d'âge gestationnel (<29,[29-32],>32SA)	13%	49%	38%	
Niveau d'éducation (secondaire, bac, supérieur)	27%	27%	46%	
Profession (sans emploi, travail manuel, tertiaire sans responsabilités, tertiaire avec responsabilités)	31%	4%	44%	21%

Tableau 8: Caractéristiques de la grossesse.

3.5-Vérification de variabilité de composition des échantillons

Le tableau 9 confirme la grande variabilité en macronutriments de la composition du lait maternel mesurée dans notre étude.

	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne ($\pm$ ESM)	Déviati on standard
Lipides (g/dl)	1,3	6,5	3,4	3,45 ($\pm 0,04$)	0,89
Glucides (g/dl)	4,4	7,2	6,8	6,69 ($\pm 0,02$)	0,42
Protéines (g/dl)	0,1	2,3	1,2	1,24 ($\pm 0,02$)	0,39
Composés azotés (g/dl)	0,2	2,8	1,5	1,55 ($\pm 0,02$)	0,47
Energie (kcal/dl)	39,0	97,0	66,0	66,0 ($\pm 0,4$)	9,2

Tableau 9 : Composition du lait maternel.

3.6-Effet de l'âge post-natal sur la composition du lait

Nous avons obtenu entre 1 et 10 échantillons par mère, prélevés à des temps différents, nous permettant de rechercher s'il existe une variation longitudinale de la composition du lait dans le temps.

L'ensemble des échantillons peut être réparti en différents groupes d'âge post-natal en tenant compte du dernier jour de recueil pour chaque échantillon.

4 groupes sont ainsi établis :

- groupe 1 : 3 à 7 jours
- groupe 2 : 8 à 14 jours
- groupe 3 : 15 à 21 jours
- groupe 4 : 22 à 30 jours

Ainsi, dans le groupe 1 par exemple, le lait analysé est prélevé au plus tard 7 jours après l'accouchement.

Une comparaison de chaque paramètre pour les différents groupes peut permettre de rechercher une variation de la composition du lait en fonction du temps pour les mères ayant accouché prématurément, ce qui constitue des données non clairement établies à ce jour dans la littérature.

	1	2	3	4	p
Lipides (g/dl)	3,2 ($\pm$ 0,8)	3,4 ($\pm$ 0,9)	3,5 ($\pm$ 0,9)	3,3 ($\pm$ 1,0)	0,462
Glucides (g/dl)	6,6 ($\pm$ 0,3)	6,7 ($\pm$ 0,4)	6,8 ($\pm$ 0,4)	6,8 ($\pm$ 0,5)	0,121
Protéines (g/dl)	1,65 ($\pm$ 0,29)	1,28 ($\pm$ 0,36)	1,21 ($\pm$ 0,33)	1,04 ($\pm$ 0,37)	0,001
Composés azotés (g/dl)	2,06 ($\pm$ 0,34)	1,61 ($\pm$ 0,43)	1,51 ($\pm$ 0,40)	1,31 ($\pm$ 0,43)	0,001
Energie (kcal/dl)	66 ($\pm$ 7)	66 ($\pm$ 9)	66 ($\pm$ 9)	64 ($\pm$ 10)	0,364

Tableau 10 : Composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal :

Moyenne ($\pm$ Déviatiion Standard)

Il existe une diminution significative au cours du temps des concentrations en protéines et en composés azotés. (Tableau 10) (Figure 6)

L'augmentation de la concentration en glucides n'est pas statistiquement significative, mais il ne s'agit là que de résultats préliminaires avec 2/3 des effectifs attendus.

Il n'y a pas de variations significatives pour les lipides et pour la concentration énergétique.

Illustration de la concentration moyenne en protéines
en fonction du groupe d'âge post-natal
(Least Squares Means)

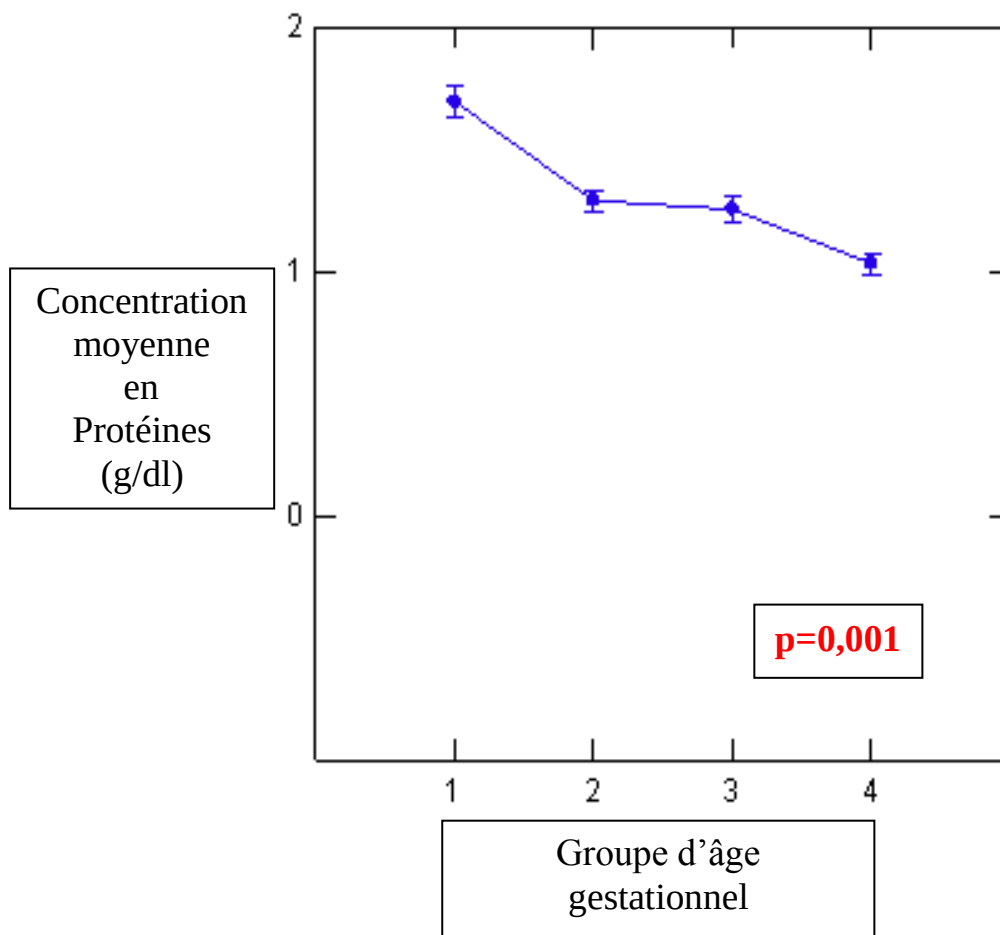


Figure 6 : Concentration moyenne en protéine en fonction du groupe d'âge post-natal.

3.7-Variation de la composition du lait en fonction de l'alimentation maternelle

3.7.a -En fonction des apports en lipides

Le tableau 11 présente la relation entre les apports maternels en lipides et la composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,098 (0,641)	-0,106 (0,387)	-0,168 (0,271)	-0,120 (0,367)
Glucides	0,152 (0,468)	0,180 (0,140)	0,068 (0,657)	0,110 (0,409)
Protéines	-0,060 (0,775)	0,013 (0,913)	0,072 (0,640)	0,012 (0,928)
Energie	0,028 (0,893)	-0,069 (0,575)	-0,180 (0,237)	-0,083 (0,533)

Tableau 11 : coefficient de corrélation r (p)

Valeur énergétique du lait en fonction des apports lipidiques au cours de la 2^e semaine
(Intervalle de confiance et intervalle de prédiction)

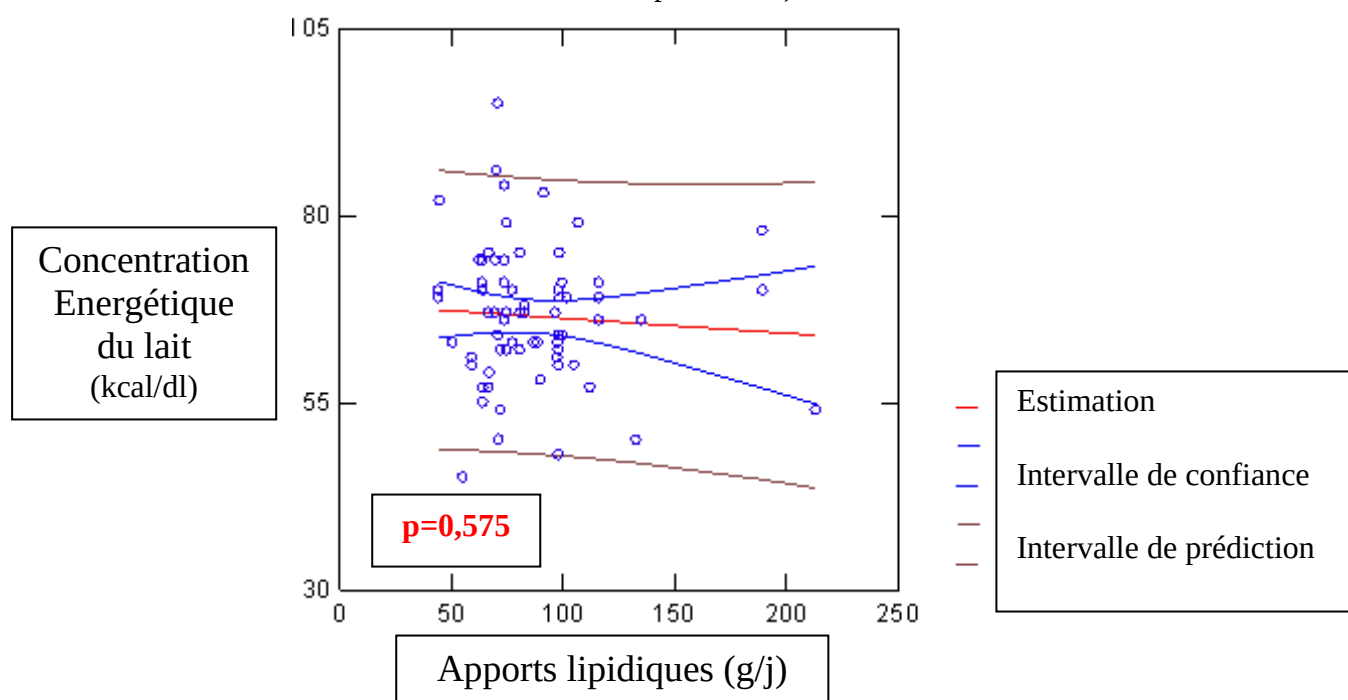


Figure 7

Comme cela est illustré ci-dessus pour la concentration énergétique du lait (Figure 7), il n'y a pas de relation entre les apports lipidiques maternels et la composition du lait en macronutriments au cours du premier mois de l'allaitement.

3.7.b-En fonction des apports en glucides totaux

Le tableau 12 présente la relation entre les apports maternels en glucides totaux et la composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,115 (0,586)	-0,172 (0,158)	-0,328 (0,028)	-0,057 (0,666)
Glucides	0,054 (0,799)	0,296 (0,014)	0,037 (0,811)	0,020 (0,879)
Protéines	-0,174 (0,404)	0,042 (0,732)	0,112 (0,462)	-0,262 (0,045)
Energie	0,075 (0,720)	-0,109 (0,372)	-0,319 (0,032)	-0,098 (0,461)

Tableau 12 : coefficient de corrélation r (p)

Valeur énergétique du lait en fonction des apports glucidiques au cours de la 3^e semaine (Intervalle de confiance et intervalle de prédiction)

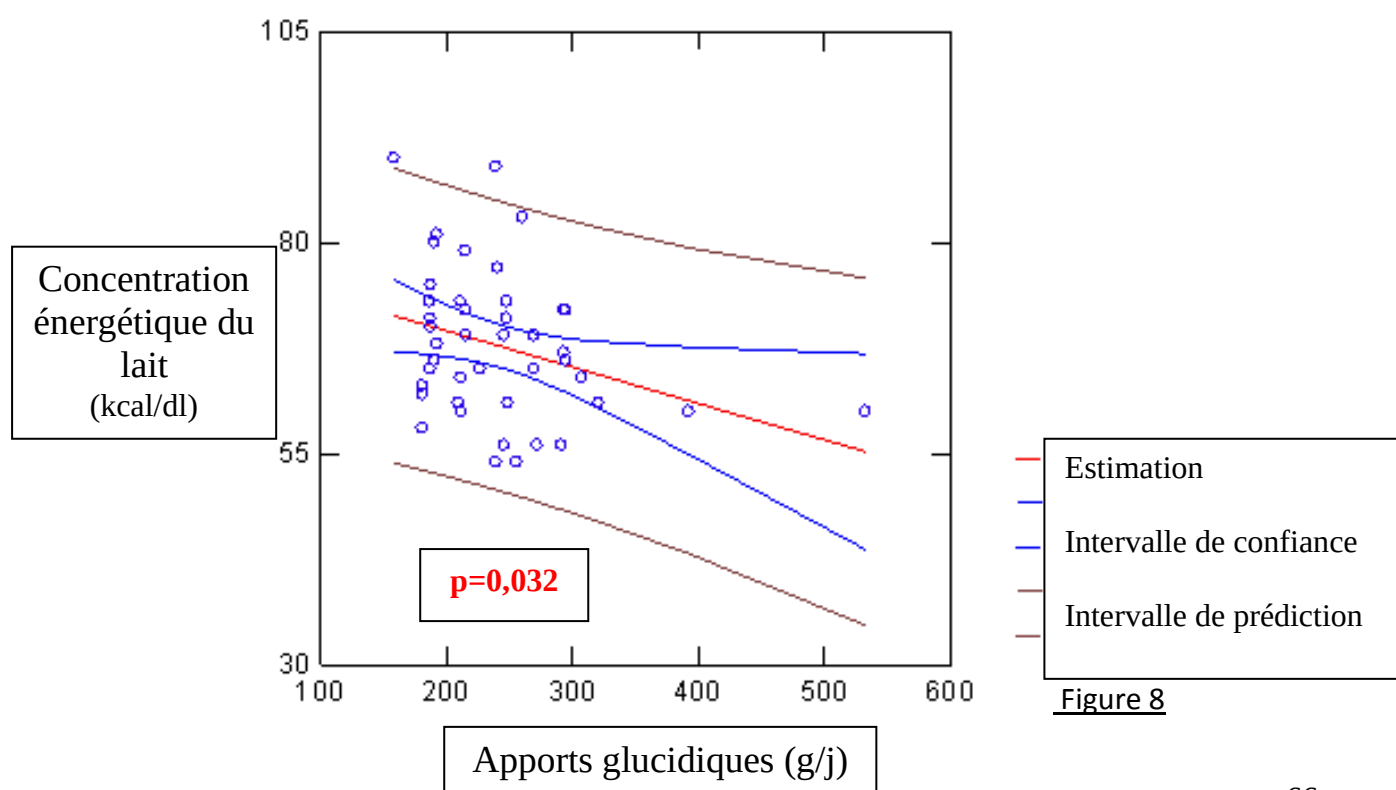


Figure 8

L'augmentation des apports totaux en glucides est associée à une augmentation de la concentration en glucides du lait au cours de la 2^e semaine, et à une diminution de la concentration en lipides et de la teneur énergétique au cours de la 3^e semaine d'allaitement (Figure 8). Il existe également une association avec une diminution de la concentration protéique du lait au cours de la 4^e semaine après accouchement. (Tableau 12)

3.7.c-En fonction des apports en sucres rapides

Le tableau 13 présente la relation entre les apports maternels en sucres rapides et la composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,184 (0,380)	-0,145 (0,235)	-0,275 (0,068)	-0,028 (0,834)
Glucides	0,154 (0,462)	0,295 (0,014)	0,049 (0,747)	0,035 (0,793)
Protéines	-0,263 (0,203)	0,029 (0,814)	-0,196 (0,197)	-0,173 (0,190)
Energie	0,151 (0,471)	-0,085 (0,486)	-0,286 (0,057)	-0,052 (0,696)

Tableau 13 : coefficient de corrélation **r** (p)

Des apports plus importants en sucres rapides entraînent une augmentation de la concentration du lait en glucides au cours de la 2^e semaine (Figure 9) et une diminution de la concentration en lipides et en énergie au cours de la 3^e semaine.

Concentration en glucides du lait en fonction
des apports en sucres rapides au cours de la 2^e semaine
(Intervalle de confiance et
intervalle de prédiction)

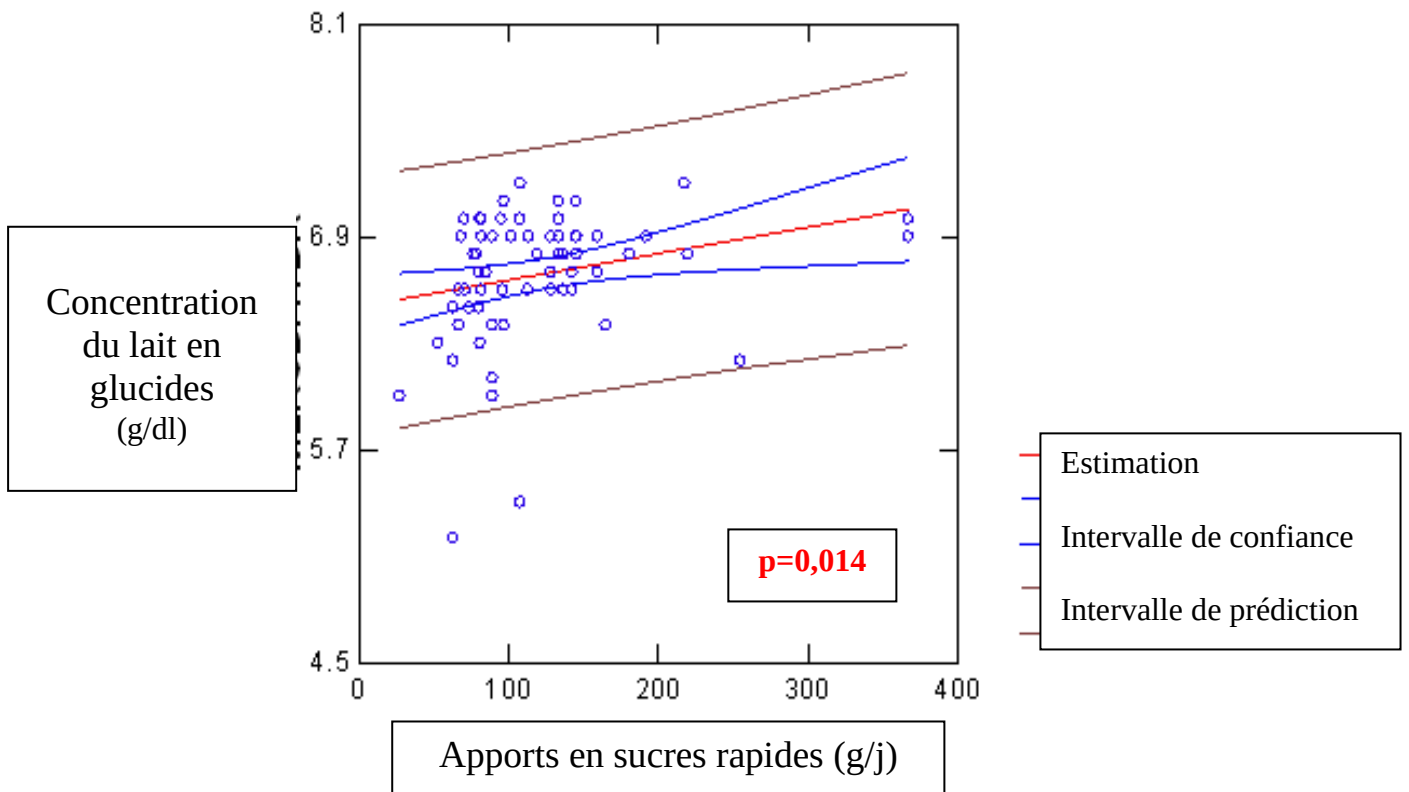


Figure 9

3.7.d-En fonction des apports en protéines

Le tableau 14 présente la relation entre les apports maternels en protéines et la composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	-0,029 (0,891)	-0,142 (0,245)	-0,088 (0,563)	0,140 (0,291)
Glucides	-0,177 (0,397)	0,003 (0,980)	0,128 (0,402)	0,017 (0,901)
Protéines	0,007 (0,973)	-0,165 (0,176)	0,032 (0,837)	0,026 (0,847)
Energie	-0,090 (0,670)	-0,172 (0,158)	-0,059 (0,702)	0,104 (0,433)

Tableau 14 : coefficient de corrélation r (p)

Concentration en protéines du lait en fonction
des apports Protéiques au cours de la 3^e semaine
(Intervalle de confiance et
intervalle de prédiction)

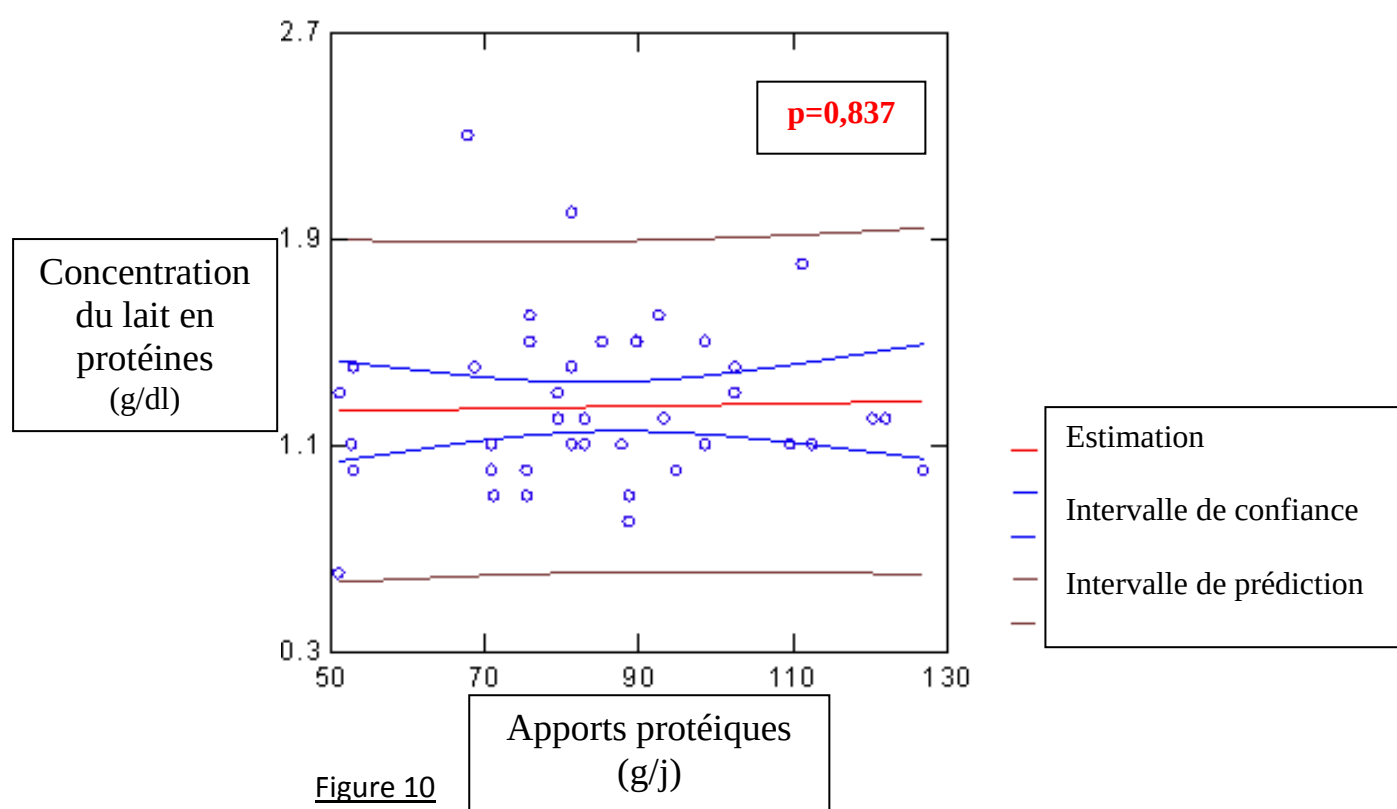


Figure 10

Comme ceci est illustré ci-dessus (Figure 10) pour la concentration du lait en protéines, il n'y a pas de relation entre les apports protidiques maternels et la composition du lait en macronutriments.

3.7.e-En fonction des apports énergétiques

Le tableau 15 présente la relation entre les apports énergétiques maternels et la composition du lait en fonction du groupe d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,104 (0,622)	0,170 (0,162)	-0,278 (0,065)	0,067 (0,617)
Glucides	0,056 (0,789)	0,256 (0,034)	0,005 (0,972)	0,055 (0,680)
Protéines	0,130 (0,534)	0,005 (0,966)	0,091 (0,553)	0,143 (0,280)
Energie	0,043 (0,840)	-0,120 (0,324)	-0,275 (0,068)	-0,078 (0,558)

Tableau 15 : coefficient de corrélation r (p)

Concentration en glucides du lait en fonction des apports énergétiques au cours de la 2^e semaine

(Intervalle de confiance et
intervalle de prédiction)

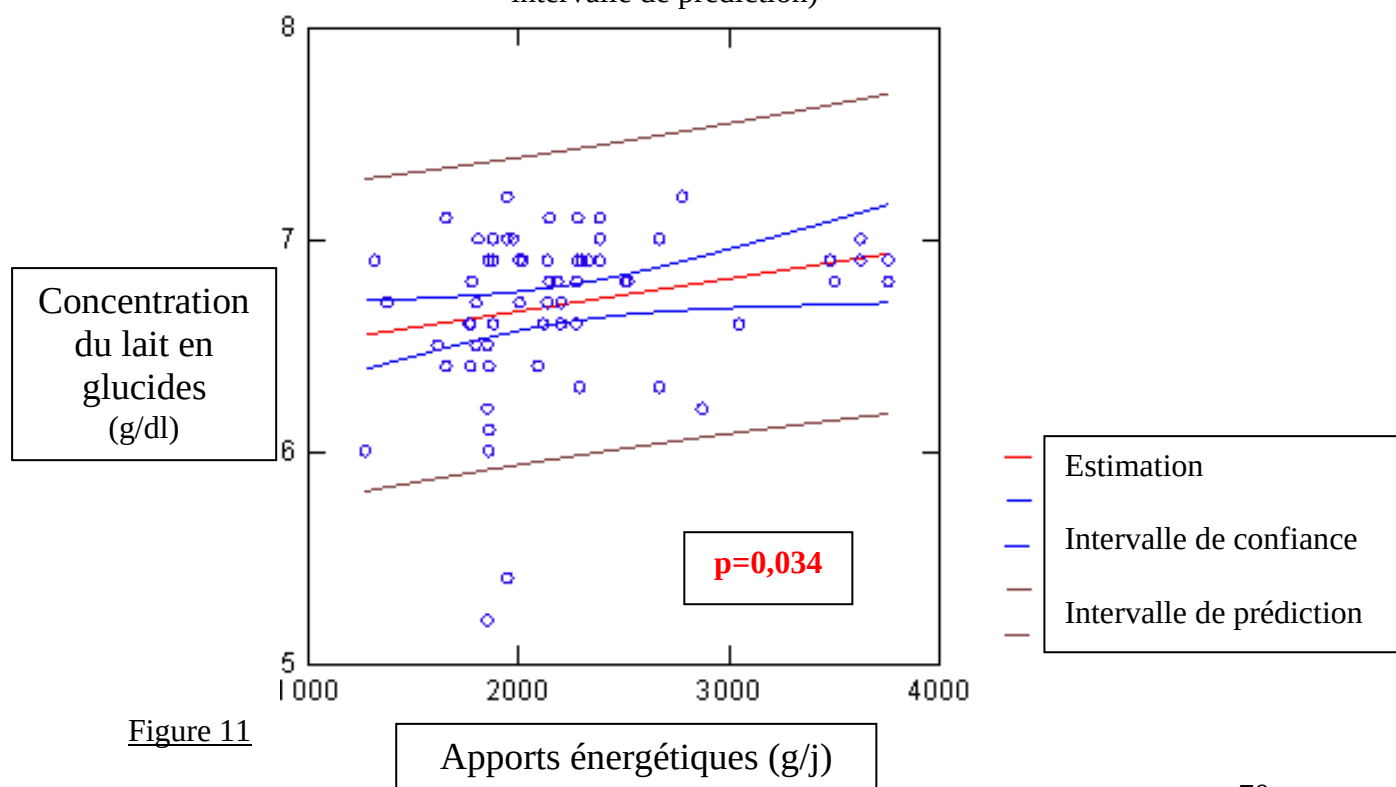


Figure 11

Lorsque les apports énergétiques sont plus importants, nous observons une concentration en glucides plus importante dans le lait pour les échantillons prélevés la deuxième semaine (Figure 11), et une concentration en lipides et en calories moins importante pour les échantillons de la 3^e semaine.

3.8-Autres paramètres influençant la composition du lait

3.8.a-L'âge maternel

Le tableau 16 présente la relation entre l'âge maternel et la composition du lait pour les différents groupes d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,010 (0,960)	0,0146 (0,219)	-0,229 (0,113)	-0,107 (0,406)
Glucides	0,038 (0,843)	-0,079 (0,509)	0,084 (0,567)	0,218 (0,089)
Protéines	0,214 (0,264)	-0,263 (0,024)	-0,276 (0,055)	-0,147 (0,254)
Energie	0,080 (0,681)	0,067 (0,575)	-0,255 (0,078)	-0,075 (0,563)

Tableau 16 : coefficient de corrélation r (p)

L'âge maternel plus important est associé à une diminution de la concentration en protéines du lait pour les échantillons de la 2^e (Figure 12) et 3^e semaine, et à une diminution de la concentration énergétique du lait la 3^e semaine.

Une tendance à une augmentation de la concentration en glucides est observée à la 4^e semaine après accouchement.

Concentration en protéines du lait en fonction
de l'âge maternel au cours de la 2^e semaine
(Intervalle de confiance et
intervalle de prédiction)

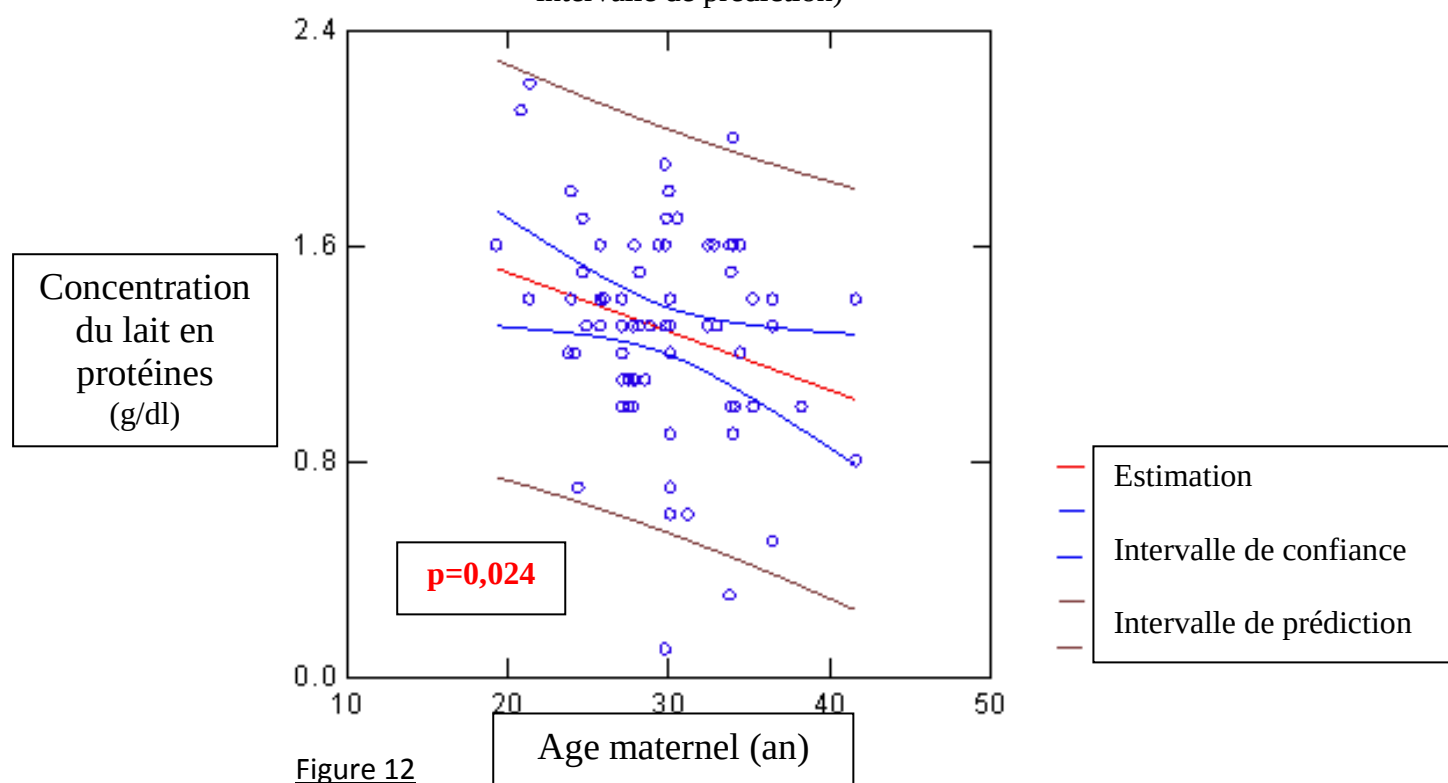


Figure 12

3.8.b-La protéinurie maternelle

Le tableau 17 présente la relation entre la protéinurie maternelle et la composition du lait pour les différents groupes d'âge post-natal.

	Protéinurie	1	2	3	4
Lipides	non	3,2	3,5	3,4	3,0
	≤1g	2,8 p=0,614	2,8 p=0,136	4,1 p=0,145	3,2 p=0,000
	>1g	3,3	3,3	3,8	4,1
Glucides	non	6,5	6,8	6,7	6,8
	≤1g	6,1 p=0,064	6,5 p=0,054	6,9 p=0,709	6,2 p=0,006
	>1g	6,8	6,5	6,8	7,0
Protéines	non	1,657	1,307	1,200	1,031
	≤1g	1,940 p=0,298	1,100 p=0,388	1,225 p=0,099	0,680 p=0,022
	>1g	1,567	1,327	1,417	1,153
Energie	non	65,6	67,4	65,6	60,6
	≤1g	61,6 p=0,510	58,3 p=0,039	72,2 p=0,078	58,6 p=0,000
	>1g	67,3	64,0	71,1	72,4

Tableau 17 : Moyenne (g/dl ou kcal/dl)

Concentration en protéines du lait en fonction
de la protéinurie maternelle au cours de la 4^e semaine
(Least Squares Means)

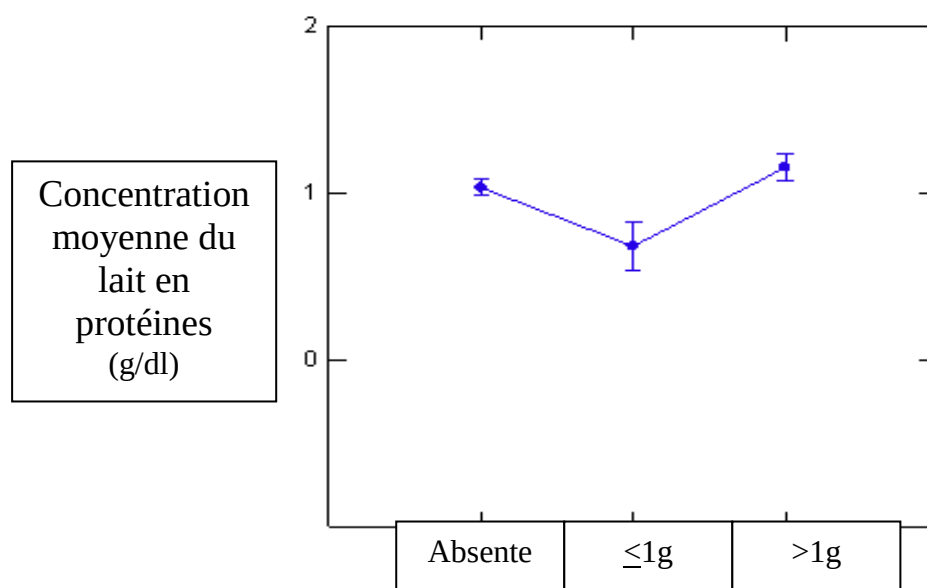


Figure 13

Il existe une influence de la protéinurie maternelle sur la composition du lait principalement lors de la 4^e semaine, une protéinurie modérée entraînant une diminution de tous les macronutriments dans le lait alors qu'une protéinurie importante est associée à un lait plus riche identique à celui des mamans n'ayant pas présenté de protéinurie. (Exemple pour la composition du lait en protéine Figure 13).

3.8.c-Le tabagisme

Le tableau 18 présente la relation entre le tabagisme maternel et la composition du lait pour les différents groupes d'âge post-natal.

		1	2	3	4
Lipides	Oui	2,6	2,7	3,5	3,0
	Non	3,3 p=0,120	3,6 p=0,001	3,6 p=0,938	3,3 p=0,306
Glucides	Oui	6,0	6,4	6,7	6,4
	Non	6,6 p=0,036	6,7 p=0,003	6,8 p=0,510	6,9 p=0,000
Protéines	Oui	2,200	1,286	1,400	0,950
	Non	1,616 p=0,003	1,292 p=0,960	1,218 p=0,088	1,052 p=0,350
Energie	Oui	60,5	58,1	67,7	59,0
	Non	65,8 p=0,198	67,9 p=0,000	67,4 p=0,912	64,3 p=0,087

Tableau 18 : Moyennes (g/dl ou kcal/dl)

Il existe une association entre le tabagisme maternel et une diminution de la concentration en glucides dans le lait au cours de la 1^{ère}, 2^e, et 4^e semaine, et en énergie au cours de la 2^e (Figure 14) et 4^e semaine ; ainsi qu'une diminution de la concentration en lipides au cours de la 2^e semaine. Une augmentation de la concentration en protéines existe la 1^{ère} semaine.

Concentration énergétique du lait en fonction du tabagisme
maternel au cours de la 2^e semaine
 (Least Squares Means)

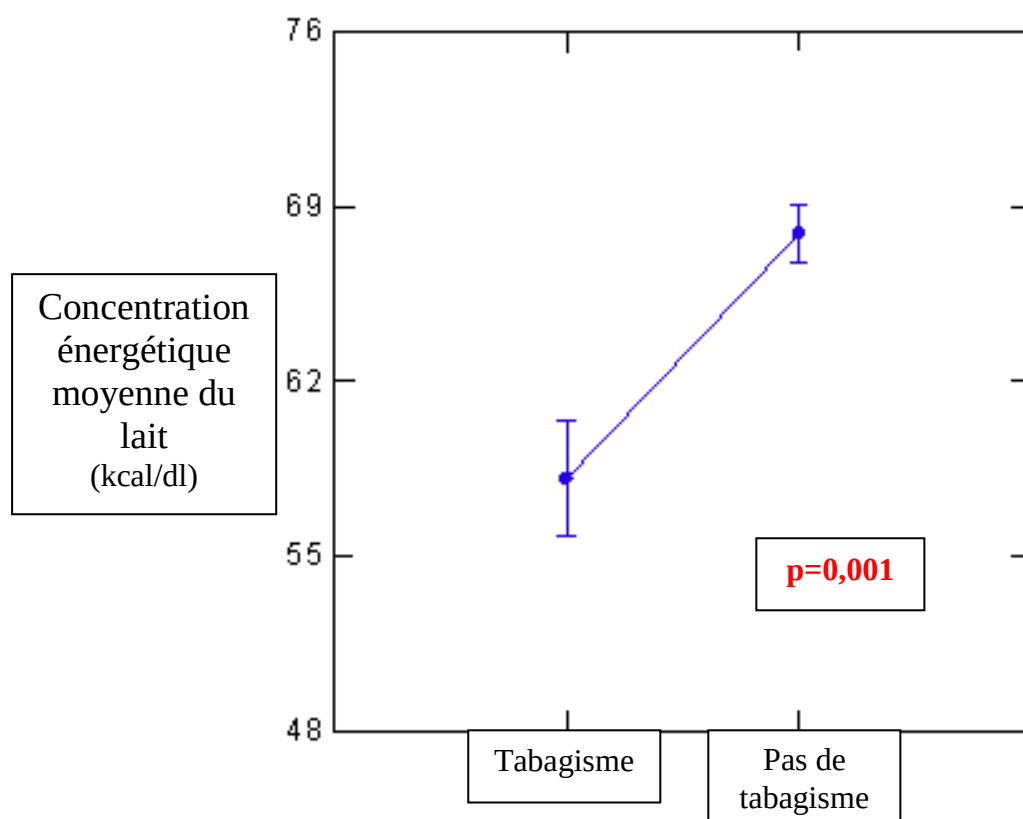


Figure 14

3.8.d-Le retard de croissance (Z-score)

Le tableau 19 présente la relation entre le Z-score de l'enfant et la composition du lait pour les différents groupes d'âge post-natal.

	1	2	3	4
Lipides	0,057 (0,769)	0,042 (0,725)	0,031 (0,831)	0,082 (0,526)
Glucides	0,380 (0,042)	0,083 (0,486)	-0,206 (0,156)	0,048 (0,712)
Protéines	-0,094 (0,629)	0,021 (0,858)	-0,152 (0,296)	-0,049 (0,703)
Composés azotés	-0,109 (0,574)	0,019 (0,872)	-0,139 (0,342)	-0,042 (0,747)
Energie	0,127 (0,511)	0,055 (0,646)	-0,101 (0,491)	-0,063 (0,625)

Tableau 19 : coefficient de corrélation r (p)

Concentration en glucides du lait en fonction
du Z-Score de l'enfant
(Intervalle de confiance et
intervalle de prédiction)

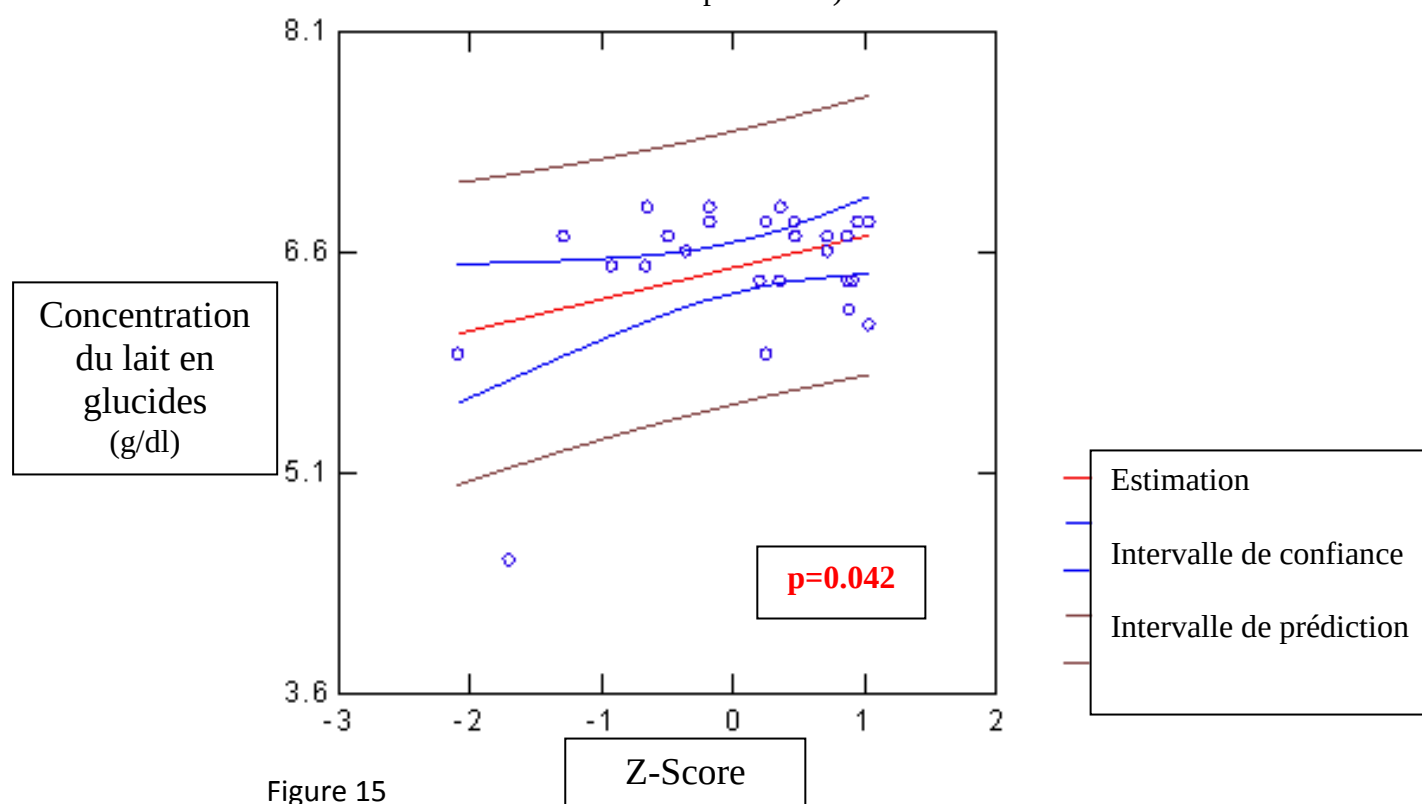


Figure 15

Un retard de croissance important est associé à une concentration en glucide plus basse dans le lait au cours de la première semaine. (Figure 15)

Il n'y a pas d'autre relation mise en évidence entre le retard de croissance et la composition du lait.

3.8.e-Les autres facteurs testés

Nous ne mettons pas en évidence de relations significatives entre la composition du lait et :

- la taille maternelle
- le poids maternel et le gain de poids pendant la grossesse
- l'IMC maternel
- le nombre de fœtus
- la corticothérapie anténatale
- le mode d'accouchement
- le groupe d'âge gestationnel
- le sexe de l'enfant

4-Discussion

L'étude de la composition du lait de mère présente une importance toute particulière dans le cas des grossesses se terminant prématurément, en raison de l'insuffisance de connaissance sur le sujet⁶. La plupart des études concerne en effet le lait de femmes en bonne santé ayant accouché à terme. Ces études prennent en compte des valeurs moyennes pour la composition du lait, ce qui sous-entend que la variabilité serait négligeable ou marginale. Cet *a priori* est à la base de la fortification dite *standardisée* du lait de femme pour répondre aux besoins nutritionnels du prématuré qui ne sont pas couverts par le lait cru ou pasteurisé non supplémenté^{5,58,70,75}.

Nous présentons ici des résultats préliminaires, aux 2/3 des effectifs attendus, ce qui avait été décidé a priori du fait des contraintes de calendrier. Toutefois, le recrutement se poursuit et nous irons jusqu'au terme des effectifs prévus. La première information que notre étude apporte néanmoins est une confirmation de la très grande variabilité interindividuelle de la composition du lait maternel. Ainsi, notre travail confirme les quelques publications récentes qui évoquaient cette particularité^{6,58,70,75} de même que notre étude préliminaire. L'intervalle observé dans notre travail est même un peu supérieur à celui rapporté dans l'étude de Mc Leod⁶ ([41-95] versus [63-93].) Cette grande variabilité interindividuelle de composition du lait est également confirmée en ce qui concerne les protéines qui constituent un élément clé de la nutrition des enfants prématurés^{5,6,46}. En effet, il a été démontré que l'apport précoce en protéines était significativement associé à la croissance et au devenir neuro-développemental des nouveau-nés prématurés^{5,6,52,54,56}. Dans l'étude de Mc Leod⁶, l'apport protéique réel était significativement corrélé à la qualité de la croissance postnatale des enfants pour un sous-groupe de 36 patientes où la composition protéique avait pu être précisément mesurée entre 1,3 et 2,8 g/100mL.

Nous avons réalisé une analyse des échantillons en fonction du temps pour atténuer le biais statistique de l'influence des mères produisant plusieurs échantillons de lait, sur les résultats globaux. Lors de l'analyse définitive nous affinerons encore les temps étudiés en fonction du

délai réel des échantillons par rapport à l'accouchement, et non plus seulement par semaine.

L'importance de la variabilité nous avait fait suspecter un impact possiblement important de l'alimentation des mamans. Les résultats de notre étude ne valident pas cette hypothèse et ne montrent pas de relation significative patente entre les apports maternels en protéines et en lipides et la composition du lait. Seul l'accroissement des apports en glucides totaux et en sucres rapides pourrait avoir une influence positive sur la concentration du lait en glucides au cours de la 2ème semaine, mais diminuerait la concentration en lipides et en calories plus tardivement. Il sera intéressant de valider ces résultats et les tendances observées avec l'ensemble des effectifs prévus.

La survenue de quelques tendances statistiques de façon isolée pour une seule période à chaque fois ne permet pas de dégager de tendance générale cohérente, et il faudra là encore valider ces résultats avec l'ensemble des effectifs car il peut s'agir simplement de résultats ponctuels obtenus par hasard ou liés éventuellement au grand nombre de tests réalisés.

Dans la littérature Prentice et col.⁹⁵ n'ont pas mis en évidence de relation entre le statut nutritionnel maternel estimé par l'IMC par exemple et la composition du lait ou sa teneur énergétique.⁹⁵ Dans une étude réalisée en Gambie, les mères allaitantes pauvrement nourries ont reçu un complément hautement énergétique : il n'y a pas eu d'impact sur le volume de lait⁹⁴, la concentration en protéines a augmenté légèrement et le lactose diminué. Il en a résulté un effet marginal sur la teneur énergétique totale. Les observations ainsi faites pour des mères à terme avec une faible influence de l'alimentation sur la composition du lait sont désormais validées pour les mères ayant accouché prématurément. L'étude des autres facteurs qui influencent la composition du lait pour les enfants nés prématurément constitue également une première.

Il s'agit d'une étude réalisée avec une machine prototype MIRIS® (version 3) en cours de validation dont nous avons vérifié la fiabilité, ainsi que la variabilité de la méthode et de la procédure qui sont acceptables. Il faudra toutefois tenir compte de cette variabilité dans l'utilisation des informations recueillies, en pratique. Ainsi, la procédure donne une variabilité de l'ordre de 10% pour l'énergie, et un peu plus importante pour les protéines.

Même si le taux de protéines étant plutôt faible, un écart modéré va donner un chiffre de variabilité important. De ce fait, il sera inutile lors de fortifications personnalisées, ou standardisées avec quelques critères plus précis qu'aujourd'hui, de rechercher des valeurs exactes ou trop précises. Le but de l'analyse du lait est de permettre un enrichissement global afin d'obtenir des formules d'alimentation proches de celles recommandées par l'ESPGHAN pour assurer une croissance optimale. L'analyse du lait en routine ne nécessite pas une précision au milligramme pour permettre un enrichissement individualisé adapté, et la prise en compte d'un ordre de grandeur sera suffisante pour répondre aux besoins nutritionnels des nouveau-nés.

Nous avons également vérifié lors de l'évaluation préliminaire la variabilité globale des échantillons afin de retirer les valeurs aberrantes, et nous avons confirmé que la procédure de pasteurisation classique n'affecte pas la composition du lait en macronutriments. Néanmoins, le fait de retrouver près de 10% de valeurs aberrantes indique qu'il va falloir renforcer la procédure de répartition du lait entre les biberons, au lactarium, afin de garantir une homogénéisation plus stable.

Une variabilité longitudinale dans le temps de la composition du lait est mise en évidence, portant essentiellement sur les protéines et les composés azotés, avec une diminution des concentrations superposable à celle observée pour les enfants nés à terme⁷⁰⁻⁷². Cette baisse non prise en compte dans la « fortification » standardisée pourrait contribuer au retard de croissance post-natal et justifie donc d'envisager un enrichissement protidique plus important au delà de la 2^e semaine d'allaitement. Bauer et col.⁷⁰ ont mis en évidence une diminution moyenne de la concentration protéique du lait de 0,12g/dl chaque semaine, avec par exemple une concentration passant de 2,5 à 2,1g/dl au cours des quatre premières semaines pour une mère accouchant à 30SA. Nous mettons en évidence dans notre étude une variation de la concentration moyenne en protéines plus importante passant de 1,6 à 1,0g/dl en quatre semaines. Nous n'observons néanmoins pas les variations en fonction de l'âge post-conceptionnel rapportées par Bauer et col.

La légère augmentation de la concentration glucidique observée dans notre étude à la 4^e semaine ne permet pas de compenser la décroissance de la concentration énergétique liée à l'appauvrissement en protéines.

Lors de l'utilisation de lait anonymisé une analyse systématique de sa composition et un enrichissement d'emblée doivent être envisagés car le lait de donneuses provient essentiellement de mères à distance de l'accouchement avec une production lactée importante.

D'autres facteurs comme l'âge maternel ont une influence sur la composition du lait, ainsi comme cela est rapporté dans la littérature^{73,92} pour le lait produit par les mères à terme, le lait pour les enfants prématurés est moins riche en protéine au-delà de la 2^e semaine lorsque l'âge maternel est plus important, avec une diminution de la concentration énergétique à partir de la 3^e semaine.

La protéinurie maternelle affecte également la composition du lait et plus particulièrement au cours de la 4^e semaine d'allaitement en entraînant une diminution de la concentration en macronutriments et en énergie lorsqu'elle est modérée ($\leq 1g$). L'effet inverse est constaté pour les mamans souffrant de protéinuries plus importantes dont la composition du lait n'est pas significativement différente de celle des mamans sans protéinurie. Cette observation semble paradoxale, car on pouvait penser qu'une déplétion protidique maternelle avec hypo protidémie retentirait sur la composition du lait. Nous pouvons peut-être l'expliquer par le fait que ces dernières s'inscrivent le plus souvent dans des tableaux de toxémie gravidique amenant dans un grand nombre de cas à interrompre la grossesse avec pour corollaire une correction de la protéinurie dans les semaines suivantes. Notre observation suggère que la durée de la protéinurie, même modérée, pourrait intervenir dans les variations observées. Nous pouvons par ailleurs nous interroger sur la réponse de l'organisme à un éventuel stress fœtal survenant lors d'une toxémie gravidique, et à l'impact sur la composition du lait qui pourrait être plus riche après un tel épisode.

Cependant, l'étude de l'influence d'un éventuel retard de croissance n'est pas en faveur de cette hypothèse puisque nous ne mettons pas en évidence de relation entre un Z-Score faible et la composition du lait mis à part la concentration en glucides plus importante lors de la première semaine.

Il pourrait par ailleurs être intéressant d'étudier l'impact de la protéinurie maternelle sur le profil protidique du lait, les pertes protidiques urinaires étant constituées de protéines de bas poids moléculaire dans un premier temps, nous pourrions observer des changements

des propriétés biologiques du lait, sans avoir de modifications significatives des concentrations globales en protéines.

Le tabagisme est associé à une diminution de la concentration du lait en glucides et en lipides au cours du premier mois de l'allaitement, entraînant ainsi une diminution des apports énergétiques globaux. Il existe néanmoins une augmentation significative des protéines dans le lait la première semaine qui pourrait peut-être se produire en réponse à un éventuel stress fœtal.

Les autres facteurs étudiés ne montrent pas de relation, il n'y a notamment pas d'effet de l'hypertension gravidique, même si celle-ci est souvent associée à une protéinurie.

Il n'existe pas non plus d'effet de la corticothérapie anténatale mais les effets de ce paramètre ont surtout été rapportés dans la littérature sur les volumes de lait produits que nous n'avons pas étudiés dans ce travail.

Afin de pouvoir prendre en compte les éléments que nous apporte cette étude, nous devons tenir compte de quelques limites liées à la méthodologie.

Ainsi, l'enquête alimentaire porte sur la dernière semaine de la grossesse pendant laquelle l'alimentation n'est pas toujours identique à l'alimentation après l'accouchement en raison de pathologies gravidiques intercurrentes pouvant nécessiter une hospitalisation, un régime spécifique ou un allaitement prolongé avec des dépenses énergétiques moindres.

Par ailleurs, la précision des données recueillies n'est pas parfaite et est soumise à une certaine subjectivité. Néanmoins, l'amplitude des différences observés entre les mamans dans les apports et l'absence de lien significatif avec la composition du lait rend très peu vraisemblable un effet de valeurs plus précises que celles recueillies dans notre étude.

D'autre part, la durée moyenne de recueil des pools de lait augmente progressivement au cours du temps, passant ainsi de 2,8j en moyenne au cours de la première semaine à 6,2j au cours de la quatrième semaine de recueil, induisant ainsi un biais potentiel. Ceci est l'inverse de ce qui est attendu avec l'augmentation de la production lactée après la mise en place de l'allaitement. Il s'agit d'un problème de méthodologie lié aux pratiques du lactarium qui attend de plus en plus longtemps avant de pasteuriser les pools de lait afin de diminuer le nombre de pasteurisations. Au vu des résultats observés et si ceux-ci se confirment avec une analyse plus fine du temps de recueil lorsque l'effectif attendu aura été complètement recruté, une réévaluation de cette pratique sera sans doute nécessaire.

D'autre part, la plupart des résultats statistiquement significatifs observés pour l'influence de l'alimentation maternelle sur la composition du lait ne concernent qu'un seul élément sur une seule période, et ne reflètent pas de réelle tendance. Dans ce contexte on peut s'interroger sur la survenue de certains résultats positifs uniquement par le fait du hasard ou d'un trop grand nombre de tests compte tenu des effectifs actuels. Sachant que nous ne travaillons là que sur une partie des effectifs, il ne s'agit que d'une étude préliminaire, et une tendance globale peut apparaître lors de l'analyse finale.

5-Conclusion

Le lait de mère est l'aliment essentiel pour les enfants nés prématurément du fait de ses propriétés biologiques et de sa bonne tolérance digestive, mais les besoins accrus de ces enfants vulnérables nécessitent un enrichissement systématique de l'alimentation, principalement en protéines afin d'assurer un bon développement staturo-pondéral et neuro-développemental.

Néanmoins, la grande variabilité de composition de ce lait doit nous inciter, sous réserve d'une confirmation des résultats préliminaires lorsque le recrutement sera complet, à mettre en place un enrichissement individualisé systématique, majoré en protéines à partir de la 2^e semaine d'allaitement en raison d'une décroissance significative de la concentration en protéines du lait.

L'alimentation maternelle n'a d'influence sur la composition du lait que par l'intermédiaire des apports glucidiques dont les sucres rapides, et des apports énergétiques totaux. Une augmentation des apports glucidiques maternels augmente ainsi la concentration glucidique du lait au cours de la 2^e semaine d'allaitement, mais diminue la concentration lipidique et énergétique au cours de la 3^e semaine et la concentration protéidique au cours de la 4^e semaine.

La plupart des facteurs maternels et de la grossesse étudiés tels que la corpulence maternelle, le mode d'accouchement, le nombre de fœtus, la corticothérapie anténatale, le sexe de l'enfant et l'âge gestationnel n'ont pas d'effet significatif sur la composition du lait. Certains facteurs comme l'âge maternel présentent un effet négatif sur la composition en protéines du lait ; et la protéinurie maternelle entraîne quand à elle un effet variable sur la composition du lait en fonction de son importance. Le tabagisme qui est lui évitable altère également la composition du lait, en plus de ses nombreux effets indésirables pendant la grossesse.

Ces résultats intermédiaires devront être confirmés avec l'ensemble des effectifs, et une analyse multi variée pourra alors éventuellement mettre en évidence des associations de facteurs qui pourraient influencer la composition du lait. Globalement cette étude est un argument pour une fortification plus personnalisée du lait maternel donné aux enfants prématurés, la limite étant la surcharge de travail que cela pourra générer au niveau des lactariums.

BIBLIOGRAPHIE

1. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* **129**, e827–841 (2012).
2. Oftedal, O. T. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* **6**, 355–368 (2012).
3. Cooke, R. J., Ainsworth, S. B. & Fenton, A. C. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **89**, F428–F430 (2004).
4. Wojcik, K. Y., Rechtman, D. J., Lee, M. L., Montoya, A. & Medo, E. T. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J. Am. Diet. Assoc.* **109**, 137–140 (2009).
5. Simmer, K., Metcalf, R. & Daniels, L. The use of breastmilk in a neonatal unit and its relationship to protein and energy intake and growth. *J. Paediatr. Child Health* **33**, 55–60 (1997).
6. McLeod, G., Sherriff, J., Nathan, E., Hartmann, P. E. & Simmer, K. Four-week nutritional audit of preterm infants born <33 weeks gestation. *J. Paediatr. Child Health* **49**, E332–339 (2013).
7. *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique 2e édition - Olivier Goulet, Michel Vidailhet, Dominique Turck.* at
8. Hamosh, M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 69–86 (2001).
9. Prentice, A., Prentice, A. M., Cole, T. J. & Whitehead, R. G. Determinants of variations in breast milk protective factor concentrations of rural Gambian mothers. *Arch. Dis. Child.* **58**, 518–522 (1983).
10. Dewit, O., Dibba, B. & Prentice, A. Breast-milk amylase activity in English and Gambian mothers: effects of prolonged lactation, maternal parity, and individual variations. *Pediatr. Res.* **28**, 502–506 (1990).
11. Hirai, C. *et al.* Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **34**, 524–528 (2002).
12. Wagner, C. L., Taylor, S. N. & Johnson, D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **34**, 191–204 (2008).
13. Chailler, P. & Ménard, D. Ontogeny of EGF receptors in the human gut. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **4**, D87–101 (1999).

14. Chang, C.-J. & Chao, J. C.-J. Effect of human milk and epidermal growth factor on growth of human intestinal Caco-2 cells. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **34**, 394–401 (2002).
15. Coursodon, C. F. & Dvorak, B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Curr. Opin. Pediatr.* **24**, 160–164 (2012).
16. Khailova, L. *et al.* Changes in hepatic cell junctions structure during experimental necrotizing enterocolitis: effect of EGF treatment. *Pediatr. Res.* **66**, 140–144 (2009).
17. Prentice, A., Prentice, A. M. & Whitehead, R. G. Breast-milk fat concentrations of rural African women. 2. Long-term variations within a community. *Br. J. Nutr.* **45**, 495–503 (1981).
18. Belury, M. A. Conjugated dienoic linoleate: a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties. *Nutr. Rev.* **53**, 83–89 (1995).
19. Heird, W. C. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 173–188 (2001).
20. Gil, A., Ramirez, M. & Gil, M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57 Suppl 1**, S31–34 (2003).
21. Kunz, C., Rudloff, S., Baier, W., Klein, N. & Strobel, S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu. Rev. Nutr.* **20**, 699–722 (2000).
22. Gnoth, M. J., Kunz, C., Kinne-Saffran, E. & Rudloff, S. Human Milk Oligosaccharides Are Minimally Digested In Vitro. *J. Nutr.* **130**, 3014–3020 (2000).
23. Picciano, M. F. Nutrient composition of human milk. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 53–67 (2001).
24. Golding, J. Unnatural constituents of breast milk--medication, lifestyle, pollutants, viruses. *Early Hum. Dev.* **49 Suppl**, S29–43 (1997).
25. Cravédi J.P. et Narbonne J.F. (2002). Données récentes sur l'évaluation des dangers liées à la présence de PCB dans l'alimentation. Rapport Afssa, décembre 2002.
26. Lawrence, R. M. & Lawrence, R. A. Given the benefits of breastfeeding, what contraindications exist? *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 235–251 (2001).
27. Michaelsen, K. F., Skafté, L., Badsberg, J. H. & Jørgensen, M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **11**, 229–239 (1990).
28. Prentice, A. Breast feeding and the older infant. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* **374**, 78–88 (1991).

29. Moltó-Puigmartí, C., Castellote, A. I., Carbonell-Estrany, X. & López-Sabater, M. C. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **30**, 116–123 (2011).
30. Marín, M. C., Sanjurjo, A. L., Sager, G., Margheritis, C. & de Alaniz, M. J. T. [Fatty acid composition of human milk from mothers of preterm and full-term infants]. *Arch. Argent. Pediatría* **107**, 315–320 (2009).
31. Agostoni, C. *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **50**, 85–91 (2010).
32. Newburg, D. S., Ruiz-Palacios, G. M. & Morrow, A. L. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu. Rev. Nutr.* **25**, 37–58 (2005).
33. Morrow, A. L., Ruiz-Palacios, G. M., Jiang, X. & Newburg, D. S. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* **135**, 1304–1307 (2005).
34. Noerr, B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv. Neonatal Care Off. J. Natl. Assoc. Neonatal Nurses* **3**, 107–120 (2003).
35. Lamberti, L. M., Fischer Walker, C. L., Noiman, A., Victora, C. & Black, R. E. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health* **11 Suppl 3**, S15 (2011).
36. Strand, T. A. *et al.* Risk factors for extended duration of acute diarrhea in young children. *PloS One* **7**, e36436 (2012).
37. Hanson, L. A. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* **81**, 523–533; quiz 533–534, 537 (1998).
38. Heinig, M. J. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 105–123, ix (2001).
39. Verhasselt, V. *et al.* Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat. Med.* **14**, 170–175 (2008).
40. Verhasselt, V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the presence of allergen and transforming growth factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J. Pediatr.* **156**, S16–20 (2010).
41. Davis, M. K. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 125–141, ix (2001).
42. Chan, G. M., Lee, M. L. & Rechtman, D. J. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk. *Breastfeed. Med. Off. J. Acad. Breastfeed. Med.* **2**, 205–208 (2007).

43. Fomon, S. J. & Ziegler, E. E. Renal solute load and potential renal solute load in infancy. *J. Pediatr.* **134**, 11–14 (1999).
44. Von Kries, R. *et al.* Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* **319**, 147–150 (1999).
45. Hylander, M. A., Strobino, D. M. & Dhanireddy, R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* **102**, E38 (1998).
46. Anderson, J. W., Johnstone, B. M. & Remley, D. T. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* **70**, 525–535 (1999).
47. Amin, S. B., Merle, K. S., Orlando, M. S., Dalzell, L. E. & Guillet, R. Brainstem maturation in premature infants as a function of enteral feeding type. *Pediatrics* **106**, 318–322 (2000).
48. Singhal, A., Cole, T. J. & Lucas, A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* **357**, 413–419 (2001).
49. Reynolds, A. Breastfeeding and brain development. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 159–171 (2001).
50. Bortolozo, E. A. F. Q., Tiboni, E. B. & Cândido, L. M. B. [Milk from human milk banks for low birthweight newborns: nutritional contents and supplementation]. *Rev. Panam. Salud Pública Pan Am. J. Public Health* **16**, 199–205 (2004).
51. Narang, A. P. S., Bains, H. S., Kansal, S. & Singh, D. Serial composition of human milk in preterm and term mothers. *Indian J. Clin. Biochem. IJCB* **21**, 89–94 (2006).
52. Martin, C. R. *et al.* Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* **124**, 649–657 (2009).
53. Embleton, N. E., Pang, N. & Cooke, R. J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* **107**, 270–273 (2001).
54. Ehrenkranz, R. A. *et al.* Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **117**, 1253–1261 (2006).
55. Kuschel, C. A. & Harding, J. E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000343 (2004).
56. Polberger, S. *et al.* Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **29**, 332–338 (1999).
57. De Halleux, V. *et al.* [Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie* **14 Suppl 1**, S5–10 (2007).

58. De Halleux, V. & Rigo, J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **98**, 529S–35S (2013).
59. Rochow, N. *et al.* Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J. Pediatr.* **163**, 1001–1007 (2013).
60. Arslanoglu, S., Moro, G. E. & Ziegler, E. E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J. Perinatol.* **26**, 614–621 (2006).
61. Polberger, S. K., Axelsson, I. E. & R  ih  , N. C. Urinary and serum urea as indicators of protein metabolism in very low birthweight infants fed varying human milk protein intakes. *Acta Paediatr. Scand.* **79**, 737–742 (1990).
62. L  ys, C.-M. *et al.* Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992* **102**, 242–248 (2013).
63. Aimone, A. *et al.* Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **49**, 456–466 (2009).
64. Zachariassen, G. *et al.* Nutrient Enrichment of Mother’s Milk and Growth of Very Preterm Infants After Hospital Discharge. *Pediatrics* **127**, e995–e1003 (2011).
65. Kulski, J. K. & Hartmann, P. E. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **59**, 101–114 (1981).
66. Chuang, C.-K. *et al.* Free amino acids in full-term and pre-term human milk and infant formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **40**, 496–500 (2005).
67. Neville, M. C., Morton, J. & Umemura, S. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr. Clin. North Am.* **48**, 35–52 (2001).
68. Krebs, N. F., Reidinger, C. J., Hartley, S., Robertson, A. D. & Hambidge, K. M. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* **61**, 1030–1036 (1995).
69. Prentice, A. & Barclay, D. V. Breast-milk calcium and phosphorus concentrations of mothers in rural Zaire. *Eur. J. Clin. Nutr.* **45**, 611–617 (1991).
70. Bauer, J. & Gerss, J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **30**, 215–220 (2011).
71. Valentine, C. J. *et al.* Docosahexaenoic Acid and Amino Acid Contents in Pasteurized Donor Milk are Low for Preterm Infants. *J. Pediatr.* **157**, 906–910 (2010).
72. Zhang, Z., Adelman, A. S., Rai, D., Boettcher, J. & L  nnerdal, B. Amino Acid Profiles in Term and Preterm Human Milk through Lactation: A Systematic Review. *Nutrients* **5**, 4800–4821 (2013).

73. Michaelsen, K. F., Larsen, P. S., Thomsen, B. L. & Samuelson, G. The Copenhagen Cohort Study on Infant Nutrition and Growth: breast-milk intake, human milk macronutrient content, and influencing factors. *Am. J. Clin. Nutr.* **59**, 600–611 (1994).
74. Cregan, M. D., De Mello, T. R., Kershaw, D., McDougall, K. & Hartmann, P. E. Initiation of lactation in women after preterm delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **81**, 870–877 (2002).
75. Charpak, N., Ruiz, J. G. & KMC Team. Breast milk composition in a cohort of pre-term infants' mothers followed in an ambulatory programme in Colombia. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 **96**, 1755–1759 (2007).
76. Velonà, T. *et al.* Protein profiles in breast milk from mothers delivering term and preterm babies. *Pediatr. Res.* **45**, 658–663 (1999).
77. Jochum, F. *et al.* Low soluble Fas (sFas) and sFas ligand (sFasL) content in breast milk after preterm as opposed to term delivery. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 **94**, 143–146 (2005).
78. Castellote, C. *et al.* Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and Mature Human Milk. *J. Nutr.* **141**, 1181–1187 (2011).
79. Mehta, R. & Petrova, A. Very preterm gestation and breastmilk cytokine content during the first month of lactation. *Breastfeed. Med. Off. J. Acad. Breastfeed. Med.* **6**, 21–24 (2011).
80. Marosvölgyi, T. *et al.* [Fatty acid composition of human milk in mothers of preterm and full-term infants in the first three weeks of lactation]. *Orv. Hetil.* **147**, 1459–1463 (2006).
81. Bokor, S., Koletzko, B. & Decsi, T. Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. *Ann. Nutr. Metab.* **51**, 550–556 (2007).
82. Gabrielli, O. *et al.* Preterm Milk Oligosaccharides During the First Month of Lactation. *Pediatrics* **128**, e1520–e1531 (2011).
83. Coppa, G. V. *et al.* Glycosaminoglycan content in term and preterm milk during the first month of lactation. *Neonatology* **101**, 74–76 (2012).
84. Dvorak, B., Fituch, C. C., Williams, C. S., Hurst, N. M. & Schanler, R. J. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr. Res.* **54**, 15–19 (2003).
85. Dvorak, B., Fituch, C. C., Williams, C. S., Hurst, N. M. & Schanler, R. J. Concentrations of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in preterm milk. *Adv. Exp. Med. Biol.* **554**, 407–409 (2004).
86. Saarela, T., Kokkonen, J. & Koivisto, M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 **94**, 1176–1181 (2005).

87. Kent, J. C. *et al.* Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics* **117**, e387–395 (2006).
88. Laskey, M. A. *et al.* Breast-milk calcium concentrations during prolonged lactation in British and rural Gambian mothers. *Acta Paediatr. Scand.* **79**, 507–512 (1990).
89. Prentice, A., Watkinson, M., Prentice, A. M., Cole, T. J. & Whitehead, R. G. Breast-milk antimicrobial factors of rural Gambian mothers. II. Influence of season and prevalence of infection. *Acta Paediatr. Scand.* **73**, 803–809 (1984).
90. Bates, C. J. & Prentice, A. Breast milk as a source of vitamins, essential minerals and trace elements. *Pharmacol. Ther.* **62**, 193–220 (1994).
91. Prentice, A., Jarjou, L. M., Drury, P. J., Dewit, O. & Crawford, M. A. Breast-milk fatty acids of rural Gambian mothers: effects of diet and maternal parity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **8**, 486–490 (1989).
92. Nommsen, L. A., Lovelady, C. A., Heinig, M. J., Lönnerdal, B. & Dewey, K. G. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **53**, 457–465 (1991).
93. Henderson, J. J., Hartmann, P. E., Newnham, J. P. & Simmer, K. Effect of preterm birth and antenatal corticosteroid treatment on lactogenesis II in women. *Pediatrics* **121**, e92–100 (2008).
94. Prentice, A. M. & Prentice, A. Evolutionary and environmental influences on human lactation. *Proc. Nutr. Soc.* **54**, 391–400 (1995).
95. Prentice, A. M., Goldberg, G. R. & Prentice, A. Body mass index and lactation performance. *Eur. J. Clin. Nutr.* **48 Suppl 3**, S78–86; discussion S86–89 (1994).
96. Valentine, C. J. *et al.* Randomized controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in midwestern U.S. human milk donors. *Breastfeed. Med. Off. J. Acad. Breastfeed. Med.* **8**, 86–91 (2013).
97. Salmenperä, L., Perheentupa, J., Näntö, V. & Siimes, M. A. Low zinc intake during exclusive breast-feeding does not impair growth. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **18**, 361–370 (1994).
98. Prentice, A. *et al.* Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am. J. Clin. Nutr.* **62**, 58–67 (1995).
99. Espinosa-Martos, I. *et al.* Bacteriological, biochemical, and immunological modifications in human colostrum after Holder pasteurisation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **56**, 560–568 (2013).
100. Ewaschuk, J. B., Unger, S., Harvey, S., O'Connor, D. L. & Field, C. J. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appliquée Nutr. Métabolisme* **36**, 175–182 (2011).

101. Montjaux-Régis, N. *et al.* Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 **100**, 1548–1554 (2011).
102. Fidler, N., Sauerwald, T. U., Demmelair, H. & Koletzko, B. Fat content and fatty acid composition of fresh, pasteurized, or sterilized human milk. *Adv. Exp. Med. Biol.* **501**, 485–495 (2001).
103. Akinbi, H. *et al.* Alterations in the host defense properties of human milk following prolonged storage or pasteurization. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **51**, 347–352 (2010).
104. Baro, C. *et al.* Effect of two pasteurization methods on the protein content of human milk. *Front. Biosci. Elite Ed.* **3**, 818–829 (2011).
105. Chantry, C. J. *et al.* Effect of flash-heat treatment on antimicrobial activity of breastmilk. *Breastfeed. Med. Off. J. Acad. Breastfeed. Med.* **6**, 111–116 (2011).
106. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons (juillet 2005).
107. Cossey, V., Jeurissen, A., Thelissen, M.-J., Vanhole, C. & Schuermans, A. Expressed breast milk on a neonatal unit: a hazard analysis and critical control points approach. *Am. J. Infect. Control* **39**, 832–838 (2011).
108. *Décision du 3 décembre 2007 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 3 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique.*

ANNEXE 1

ETUDE COMPOLAÏT

CAHIER D'OBSERVATION

COORDONNATEUR ET INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Professeur Jean-Michel HASCOËT
Service de Néonatalogie, Soins Intensifs
et Réanimation Néonataux
Maternité Régionale Universitaire de Nancy
10, rue du Dr Heydenreich CS 74213
54042 NANCY Cedex

Tél : 03 83 34 29 34
Fax : 03 83 34 44 11
E.mail : jm.hascoet@maternite.chu-nancy.fr

(V. 10 septembre 2013)

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'influence de l'**alimentation des mères** sur la composition de leur lait.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de facteurs confondants comme le **terme de l'accouchement**, l'**Index de masse corporelle (IMC)** de la mère avant la grossesse et sa prise de poids jusqu'à l'accouchement, l'**évolution temporelle** de la composition du lait (<10 j vs. >15 j post-natal) pour déterminer s'il existe une variation de même type que celle observée lors de l'accouchement à terme entre le colostrum et le lait maternel de suite.

Méthode : Il s'agit d'une **étude observationnelle** qui utilise le circuit habituel du lait de femme à destination du nouveau-né prématuré. Ce circuit comporte, après recueil soigneux, une pasteurisation au lactarium. Avant et à l'issue de cette pasteurisation, un échantillon est prélevé à destination du laboratoire pour vérification de la conformité bactériologique du pool de lait stérilisé. Nous **mesurerons la composition du lait maternel au laboratoire**, en même temps que l'échantillon prélevé en routine pour le contrôle bactériologique.

La technique de mesure ne nécessite qu'1 ml de lait. Cet aliquote doit être homogénéisé par Ultrasons pour tenir compte de la congélation/pasteurisation puis analysé au cours d'un cycle d'1 minute environ.

Pour cette étude, les mamans des enfants hospitalisés, et dont le lait doit être pasteurisé au Lactarium, se seront vues proposer de participer au projet. Une information leur sera délivrée et leur non-opposition recueillie. Elles bénéficieront d'**une enquête nutritionnelle de routine** réalisée lors d'un entretien avec une des diététiciennes de la Maternité Régionale. Cette enquête permettra de déterminer grâce à un logiciel spécifique la composition précise de l'alimentation des mères en macronutriments.

Détermination des effectifs nécessaires : Nous avons calculé qu'un effectif de 26 échantillons permettrait de déterminer une corrélation $r=0,55$ biologiquement significative entre l'apport protéique alimentaire des mamans et la composition protéique du lait maternel, avec un intervalle de confiance à 95% de [0,21 - 0,77] et une puissance de 90%.

Pour évaluer les éventuels co-facteurs intervenant dans la composition du lait de femme, en particulier le terme de naissance, l'IMC pré-conceptionnelle de la mère et l'évolution temporelle après la naissance, nous avons décidé d'étudier 26x3 échantillons, soit **78 mères** dont **au minimum 26 avec 2 prélèvements**, en phase postnatale précoce et en phase postnatale tardive.

Retombées pour la pratique clinique

Si les hypothèses étudiées se révèlent exactes, l'étude permettra d'une part de confirmer l'importance d'ajuster la fortification du lait des prématurés à la composition du lait de femme qu'il conviendra de vérifier systématiquement à l'avenir.

D'autre part, une étude sur les possibilités d'améliorer la composition du lait maternel, en optimisant l'alimentation des mamans par des conseils diététiques appropriés voire en proposant des compléments alimentaires, pourra être proposée dans un second temps.

CRITÈRES DE SÉLECTION

Réservé au
codage

CRITÈRES D'INCLUSION

OUI NON

- ♦ Age gestationnel < 35 semaines ☐ ☐
- ♦ Allaitement maternel ☐ ☐
- ♦ Lait maternel tiré ☐ ☐
- ♦ Non opposition de la maman pour participation à l'étude ☐ ☐

CRITÈRES D'EXCLUSION

OUI NON

- ♦ Pathologie sévère de l'enfant ☐ ☐
 - pathologie malformative – chromosomique
 - pathologie neurologique : HIV > grade II
 - entérocolite ulcéro-nécrosante
 - détresse respiratoire sévère
 - pronostic vital engagé

♦ Nom du Pédiatre ayant donné l'information et recueilli la non opposition |_____|

Date : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_| Signature :

DONNEES ANTENATALES 1/2

Réservé au
codage

- | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| ♦ Gestité (nombre de grossesses y compris celle-ci) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | |
| | | | | | | |
| ♦ Parité (nombre d'enfants vivants y compris celui (ou ceux)-ci) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | |
| | | | | | | |
| ♦ Mode de naissance | Césarienne <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | Voie basse <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| ♦ Nombre de fœtus | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | |
| | | | | | | |
-
- | | OUI | NON | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----|--|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|
| ♦ Hypertension gravidique isolée (TA≥140/90 mmHg) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Néphropathie gravidique
(HTA + <u>1</u> autre signe : œdème d'apparition rapide, protéinurie, thrombopénie) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Protéinurie
Si oui, sévérité <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> g/L <u>et/ou</u> <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> g/24h | | | | | | | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Rupture prématurée des membranes > 12h | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Chorio-amnionite
(douleur, rupture des membranes et hyperthermie > 38°C <u>et/ou</u> écoulement cervical purulent) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Diabète gestationnel | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Corticothérapie anténatale | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Si oui, préciser :
nombre de cures <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Dernière cure :</u> | | | | | | | | | | | | | | |
| - Complète
(2 injections dont la dernière (2 – 15 jours) avant l'accouchement) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| - Partielle
(1 dose ou 2 doses dont la dernière < 2 jours avant l'accouchement) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| - Cure initiale non répétée
(dernière injection > 15 jours) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| ♦ Autres pathologies significatives (liées ou non à la grossesse) | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Si oui, préciser le type | et les traitements associés | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

DONNEES ANTENATALES 2/2

Réservé au
codage

- | | OUI | NON | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|
| ♦ Tabac maternel | ☐ | ☐ | | | | | | |
| Si oui, préciser : | | | | | | | | |
| - ≤ 10 cigarettes / jour | ☐ | ☐ | | | | | | |
| - > 10 cigarettes (≤ 20 cigarettes) / jour | ☐ | ☐ | | | | | | |
| - + de 20 cigarettes / jour | ☐ | ☐ | | | | | | |
| ♦ Tabac paternel | ☐ | ☐ | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Taille avant la grossesse (m) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Poids avant la grossesse (Kg) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ IMC maternel avant la grossesse (Kg.m ⁻²) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Prise de poids pendant la grossesse (Kg) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Classe de profession (inscrire 1, 2, 3 ou 4) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 1. sans emploi/employé de maison
2. travail manuel
3. profession intermédiaire, tertiaire sans poste à responsabilité
4. profession tertiaire avec poste à responsabilité | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Classe d'éducation (inscrire 1, 2, 3 ou 4) | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 1. école primaire
2. école secondaire
3. Niveau bac
4. Enseignement supérieur | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| ♦ Département du domicile | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Réservé au
codage

Réservé au
codage

- ◆ Date de prélèvement ≤ 10 jours (JJMMAA) |__|_| |__|_| |__|_| |__|_| |__|_|
(date de début) (date du fin)
- ◆ Age post-natal |__|_|_| jours (le plus tardif du pool)
- ◆ Composition du lait maternel avant pasteurisation
 - Lipides (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 -
 - Azote total (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_| (total Azote : Prot+Urée etc..)
 - Glucides (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 - Calories (Cal/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 - Protéines (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_| (Protéines utilisables)
- ◆ Composition du lait maternel après pasteurisation
 - Lipides (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 -
 - Azote total (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_| (total Azote : Prot+Urée etc..)
 - Glucides (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 - Calories (Cal/100mL) |__|_|_|, |__|_|_|
 - Protéines (g/100mL) |__|_|_|, |__|_|_| (Protéines utilisables)

- ◆ Date de prélèvement: 10-30 jours (JJMMAA) |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

(date de début)

(date du fin)

- ◆ Age post-natal |_|_|_|_| jours (le plus tardif du pool)

- ◆ Composition du lait maternel avant pasteurisation
 - Lipides (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Azote total (g/100mL)|_|_|_|_|, |_|_|_|_| (total Azote : Prot+Urée etc..)
 - Glucides (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Calories (Cal/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Protéines (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_| (Protéines utilisables)

- ◆ Composition du lait maternel après pasteurisation
 - Lipides (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Azote total (g/100mL)|_|_|_|_|, |_|_|_|_| (total Azote : Prot+Urée etc..)
 - Glucides (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Calories (Cal/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_|
 - Protéines (g/100mL) |_|_|_|_|, |_|_|_|_| (Protéines utilisables)

**COMPOSITION MOYENNE
JOURNALIERE
ALIMENTATION MERE**

♦ Diététicienne informée OUI |_|

♦ Date de l'enquête |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

♦ Composition moyenne de l'alimentation de la maman

- Protéines (g/j) |_|_|_|_|_|. |_|_|_|

- Lipides (g/j) |_|_|_|_|_|. |_|_|_|

- Glucides (g/j) |_|_|_|_|_|. |_|_|_|

- Sucres simples (g/j) |_|_|_|_|_|. |_|_|_|

- Calories (Cal/j) |_|_|_|_|_|

ANNEXE 2

ENQUETE ALIMENTAIRE Amandine du 29/01/14**ENTETE**

état civil..... Marié
 Age 26
 nationalité..... FRANCAISE
 antecedents famil.....
 antecedents pers..... EPILEPSIE
 antecedents obst..... RAS
 GROSSESSE ACTUELLE..... N°1
 taille 167
 poids avant la gross..... 59
 IMC 21,1
 Poids actuel..... 68,7
 TP le :..... 05/03/2014
 exploration glycémie.....
 Traitement..... Acc le 20/01/2014 à 34SA+4J sur RPM
 remarque..... Etude COMPOLAIT
 diététicienne..... M.Chauvin

ANAMNESE**Petit-Déjeuner**

Chocolat poudre sucré	10	g	1 cuillère à soupe	7	
Lait 1/2 écr UHT	250	g	250 g	7	
Orange, pur jus pressé, pasteurisé	120	ml	120 ml	7	
Barre céréalière ligne au chocolat, enrichie en vitamines et minéraux	80	g			80 g 7

Déjeuner

Viande cuite (aliment moyen)	103	g	120 g	6
Feculent moyen	100	g	100 g	7
Beurre	5	g	1 cuillère à café	7
Yaourt nature	125	g	1 unité	7
fruit moyen hiver	150	g	1 unité	7
Pain blanc	30	g	1 tranche normale	7
Cabillaud cuit	14	g	1 morceau normal	1

Collation Après-midi

Compote de fruits divers, appertisée	100	g		100 g 7
Biscuit sec avec tablette de chocolat	50	g	50 g	7

Dîner

Viande cuite (aliment moyen)	120	g	120 g	7
Legume cuit moyen	43	g	100 g	3
Petit pois cons	14	g	100 g	1
Soupe légumes	86	g	1 assiette	3
pomme de terre cuite	43	g	100 g	3
Beurre	3	g	1 cuillère à café	4
Croûtons	9	g	20 g	3
Pain blanc	30	g	1 tranche normale	7
Yaourt nature	125	g	1 unité	7
fruit moyen hiver	150	g	1 unité	7
Tisane infusée, non sucré	250	ml	250 ml	7

Grignotage

Eau évian	1500	ml	1500 ml	7
-----------------	------	----	---------	---

ANALYSE PAR CATEGORIES

	Quantité, g	Protides, g	Lipides, g	Glucides, g	Energie, kCal
BOISSONS SUCREES					
Orange, pur jus pressé, pasteurisé	120	0,84	0,24	12,24	54,45
Total	120	0,84	0,24	12,24	54,45
CEREALES ET PATES					
Feculent moyen	100	3,57	0,4	26,93	125,6
Total	100	3,57	0,4	26,93	125,6
EAUX ET DERIVES					
Tisane infusée, non sucré	250	0	0	0	0
Eau évian	1500	0	0	0	0
Total	1750	0	0	0	0
FRUITS FRAIS					
fruit moyen hiver	300	1,8	0,72	32,7	144,48
Total	300	1,8	0,72	32,7	144,48
GATEAUX					
Biscuit sec avec tablette de chocolat	50	3,55	11,7	31,85	246,9
Total	50	3,55	11,7	31,85	246,9
LAITS					
Lait 1/2 écr UHT	250	9,9	3,95	11,5	121,15
Total	250	9,9	3,95	11,5	121,15
LAITS FERMENTES					
Yaourt nature	250	11,75	8,5	14	179,5
Total	250	11,75	8,5	14	179,5
LEGUMES SECS					
Petit pois cons	14	0,57	0,07	1,49	8,87
Total	14	0,57	0,07	1,49	8,87
LEGUMES VERTS					
Legume cuit moyen	43	0,6	0	1,23	7,3
Total	43	0,6	0	1,23	7,3
MATIERES GRASSES ANIMALES					
Beurre	8	0,06	6,49	0,04	58,79
Total	8	0,06	6,49	0,04	58,79
PAINS ET DERIVES					
Pain blanc	60	4,68	1,02	29,82	147,18
Croûtons	9	1,18	0,86	5,7	35,25
Total	69	5,86	1,88	35,52	182,43
POISSONS CRUSTACES					
Cabillaud cuit	14	3,06	0,17	0	13,77
Total	14	3,06	0,17	0	13,77
POMMES DE TERRE					
pomme de terre cuite	43	0,8	0,04	7,67	34,26
Total	43	0,8	0,04	7,67	34,26
RECETTES AVEC FRUITS					
Compote de fruits divers, appertisée	100	0,39	0,1	22,1	90,86
Total	100	0,39	0,1	22,1	90,86
RECETTES AVEC LEGUMES					
Soupe légumes	86	0,28	0,02	0,99	5,26
Total	86	0,28	0,02	0,99	5,26

SUCRES ET DERIVES

Chocolat poudre sucré	10	0,62	0,39	7,92	37,67		
Barre céréalière ligne au chocolat, enrichie en vitamines et minéraux				80	6,8 5,2	61,04	318,16
Total	90	7,42	5,59	68,96	355,83		

VIANDES

Viande cuite (aliment moyen)	223	56,16	23,85	0,45	441,03		
Total	223	56,16	23,85	0,45	441,03		

ENQUETE ALIMENTAIRE: Amandine du 29/01/14

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Nutriments	Total	P. déj	Col mat	Déj	Col am	Dîner	Col soir	Grignot
Protides	106,61	18,16	0	41,7	3,94	42,81	0	0
		ANC: nc						
Lipides	63,71	9,78	0	20,83	11,8	21,31	0	0
Glucides	267,66	92,7	0	65,42	53,95	55,59	0	0
Sucres simples	149,35	59,11	0	23,24	40,9	26,1	0	0
% Energie Protides	20,6	ANC: apports quotidiens conseillés: 10 à 14 %						
% Energie Lipides	27,69	ANC: apports quotidiens conseillés: 35 à 40%						
% Energie Glucides	51,71	ANC: apports quotidiens conseillés: 50 à 55%						
Energie	2072	532	0	616	338	586	0	0

ENQUETE ALIMENTAIRE : Amandine du 29/01/14

ANALYSE NUTRITIONNELLE ...

Nutriments	Total	Apports conseillés
Sodium	1432,23	
Potassium	3503,02	
Calcium	1001,98	apports quotidiens conseillés : 1000 mg
Magnésium	316,84	apports quotidiens conseillés : 400 mg
Phosphore	1405,44	
Fer	16,46	apports quotidiens conseillés : 30 mg
Prot végétales	0,56	
Prot animales	2,44	
Rétinol	177,05	
Carotène	1471,18	
Vitamine D	0,38	apports quotidiens conseillés : 10 µg
Vitamine B1	2,19	
Vitamine B2	2,88	
Vitamine C	144,6	
Vitamine E	4,08	
Vitamine B6	3,23	
Vitamine B12	6,37	
Acide folique	403,88	apports quotidiens conseillés : 400 µg
Eau	3042,36	
Fibres	17,94	
Lipides saturés	32,57	
Lip. monoinsat.	20,38	
Lip. polyinsat.	4,25	
Cholestérol	237,44	
Alcool	0	

VU

NANCY, le **24 mars 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **26 mars 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.M. HASCOËT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6489

NANCY, le **31 mars 2014**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif : Les objectifs de cette étude sont d'étudier la variabilité de la composition du lait de mères accouchant prématurément, au cours des premières semaines d'allaitement, et de déterminer l'influence de facteurs tels que l'alimentation, la corpulence maternelle et les données de la grossesse.

Méthode : Une analyse de la composition du lait est réalisée par un nouvel analyseur (MIRIS®) dont nous avons vérifié fiabilité et reproductibilité. Les résultats sont analysés en fonction des données maternelles, de la grossesse et de l'alimentation maternelle établie par une enquête diététique.

Résultats : les résultats préliminaires réalisés avec les 2/3 des effectifs confirment l'importante variabilité interindividuelle de la composition du lait, avec une évolution temporelle portant sur une importante diminution de la concentration protéique au cours du premier mois suivant l'accouchement. On observe également un effet négatif des apports glucidiques et énergétiques maternels sur la composition du lait en lipides et en énergie lors de la 3ème semaine et en protéines au cours de la 4ème semaine d'allaitement ; et un effet positif sur les glucides au cours de la 2ème semaine.

L'âge maternel et le tabagisme sont corrélés à un appauvrissement du lait en protéines. La protéinurie maternelle a un effet variable sur la composition du lait en fonction de son importance. Les autres facteurs étudiés comme la corpulence maternelle, le nombre de fœtus, l'âge gestationnel, la corticothérapie anténatale, le mode d'accouchement et le sexe de l'enfant n'ont pas d'effet sur la composition du lait.

Conclusion : L'importante variabilité de la composition du lait maternel suggère qu'un enrichissement individualisé serait préférable à l'enrichissement standardisé actuellement recommandé pour répondre aux besoins nutritionnels des nouveau-nés prématurés.

TITRE EN ANGLAIS

Factors related to mothers' milk composition after preterm delivery

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : Allaitement maternel, prématurité, alimentation maternelle, pasteurisation, composition du lait, variabilité

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
