



HAL
open science

L'intérêt du lait cru dans la nutrition des grands prématurés de poids de naissance inférieur à 1200 grammes

Mathilde Butori Pepino

► **To cite this version:**

Mathilde Butori Pepino. L'intérêt du lait cru dans la nutrition des grands prématurés de poids de naissance inférieur à 1200 grammes. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01286569

HAL Id: dumas-01286569

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286569>

Submitted on 11 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

L'intérêt du lait cru dans la nutrition des grands prématurés de poids de naissance inférieur à 1200 grammes

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée et publiquement soutenue à la faculté de Médecine de Nice

Le 16 janvier 2015

Par

Mathilde BUTORI PEPINO

Née le 22 avril 1986 à Nice

Interne des Hôpitaux

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (Diplôme d'État)

Examineurs de la thèse :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Patrick BOUTTÉ

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean BREAUD

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie DE SMET

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELLAMONICA Pierre	M. MOUIEL Jean
M. DELMONT Jean	Mme MYQUEL Martine
M. DEMARD François	M. OLLIER Amédée
M. DOLISI Claude	M. ORTONNE Jean-Paul
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER Gérard
M. HARTER Michel	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M.GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mm	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mm	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mm	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mm	BÛREL-VANDENBOS	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DÉLOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mm	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mm	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
MII	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mm	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mm	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mm	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mm	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAIMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mm	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine
M.	DARMON David	Médecine Générale
MI.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À **Michel**, mon Amour, mon Soleil, mon Ami. Ton amour, ta présence, tes conseils, ton soutien infaillible, ont été pour moi une source de courage et de confiance.

À **mes parents**, pour votre amour, votre soutien constant, et votre confiance en moi. Vous m'avez transmis votre passion pour la médecine, aujourd'hui je vous dédie cette thèse.

À **mes frères**, Jean-Baptiste, Romain, Marin, pour tous les bons moments passés ensemble, et tous ceux à venir. Je vous aime.

À **ma sœur**, Juliette, sans toi ma vie ne serait pas la même. Tu es mon haut ma Juju.

À **ma belle-sœur**, mon amie, Jenny, avec toute ma tendresse.

À **Jules, Charlie et Mahault**, c'est promis, tata Pali ne vous fera jamais de piqûre.

À **ma grand-mère**, Didi, pour toujours réussir à nous rassembler autour de toi. Tu es le coeur de cette famille.

À **mes grands-parents**, Mam', Paguy et Paul, qui je l'espère, sont fiers de moi aujourd'hui.

À **mes beaux-parents**, Michèle et Mario, pour votre immense gentillesse et votre présence.

À **Evelyne**, ma nounou d'enfer !

À **toute ma famille et ma belle-famille**, que j'aime tendrement et qui me le rendent si bien.

À Monsieur le Professeur Patrick Boutté, vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider mon jury de thèse, je ne pouvais imaginer qu'il en soit autrement...

Je vous remercie pour votre implication sans faille dans notre enseignement, et votre passion pour la médecine, qui sont pour moi des exemples à suivre. Puisse ce travail être le témoin de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Breaud, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et de l'enrichir de votre expertise de chirurgien pédiatrique. Merci d'être toujours là quand j'ai besoin de vous et de me soutenir dans mes projets. Soyez assuré de toute mon estime.

À Monsieur le Professeur Schneider, votre présence dans ce jury permet non seulement d'enrichir ce travail de votre expertise de gastro-entérologue, mais également d'entretenir et de renforcer les relations entre la pédiatrie et la médecine adulte, je vous en remercie.

À madame le Docteur Stéphanie De Smet, je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce travail passionnant, puis de m'avoir encadrée, guidée, soutenue, conseillée, corrigée... C'est tellement agréable de travailler avec toi, merci pour tout ce temps que tu as passé avec moi.

À Monsieur le Docteur Christian Dageville, je vous remercie pour vos conseils éclairés ainsi que votre disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect.

À Mesdames les Docteurs Florence Casagrande, Julie Oertel, Anne-Marie Maillotte, je vous remercie pour votre aide, vos conseils, et votre participation à ce travail.

À tous les médecins de garde en réanimation néonatale, et tous les internes qui ont prescrit les protocoles pendant toute la durée de l'étude.

À toute l'équipe de soin de réanimation néonatale qui a largement contribué à la réalisation de ce travail.

À Monsieur le Professeur Staccini, pour votre aide précieuse.

À Messieurs les Professeurs Marc Albertini et Étienne Bérard, mes maîtres, vous qui m'avez guidée, conseillée et soutenue tout au long de ma formation, je vous remercie de m'accorder votre confiance, et d'être si bienveillants à mon égard.

Aux Docteurs Valérie Triolo et Bruno Descos, je vous remercie pour avoir accepté de me former en hépato-gastro-entérologie et nutrition pédiatrique, c'est un plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Au Docteur Michèle Baudoin-Berlioz, c'est un peu grâce à toi si je suis pédiatre aujourd'hui. Merci pour ta présence et tes conseils.

À tous les médecins des unités de pédiatrie, ainsi que tous les enseignants, qui ont largement contribué à ma formation.

À mes anciens chefs de clinique et assistants, Ophélie, Marie H, Lisa, Isabelle, Antoine, Marie S, Emmanuelle D, Ariane P, Emmanuel G, avec qui ça a été un plaisir de travailler, merci pour tous ces bons souvenirs,

À toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'hépatologie pédiatrique du CHU de Bicêtre et du service de gastro-entérologie pédiatrique du CHU de Robert Debré, au sein desquelles j'ai adoré travailler.

Aux équipes soignantes, de jour et de nuit, de toutes les unités de pédiatrie, avec lesquelles j'ai été heureuse de travailler.

À Christine, pour ta présence permanente, peu importe le sujet, c'est dans ton bureau que tout se passe, tu es le cœur de la pédiatrie niçoise,

Aux secrétaires des consultations médicales, tout particulièrement à Isabelle et Patricia, grâce à vous la vie à Lenal est tellement plus simple !

À tous mes co-internes, notamment Sibylle, Camille, Anne-Laure, Gwenn, Diane, Arnaud, Stéphanie, Eva, Jennifer, Clara, Bérengère, Cécile... et tous les autres, pour tous ces bons moments passés ensemble, à l'hôpital ou ailleurs.

À mes co-internes parisiennes, Anna, Chantal, Nurcan, Laure, Camille, Laurence et Anne-Sophie, vous avez rendu mon année à Paris exceptionnelle. Vous êtes de vraies amies.

À tous mes amis, de cœur, de fac, de fête...

Olivia, depuis toujours et pour toujours,

Kelly, reviens nous viiite !

Delphine, sur qui je peux toujours compter,

Maxou, présent depuis si longtemps, un véritable membre du clan Butori,

Renaud, mon copain d'enfance, d'école, de fac, de fête, tu me manques !

Uriel, mon petit U, vivement que tu sois de retour à la maison,

Les inséparables Betten, Raf, Titi, pour tous ces bons moments passés ensemble,

Fériel, Nathalie, Marine, Olivier, et toute la promotion ECN 2010 avec qui ça a été un plaisir de vivre ces années d'externat,

Et à tous ceux que j'oublie... Merci d'être à mes côtés.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	12
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
1) POPULATION.....	13
2) RECUEIL DE DONNÉES	14
3) MÉTHODES NUTRITIONNELLES	15
a) Différents types d'alimentation	15
b) Répartition des nouveau-nés en 2 groupes.....	16
c) Protocole de nutrition entérale à débit continu (NEDC)	17
d) Nutrition parentérale (NP).....	18
4) CRITÈRES DE JUGEMENT	18
a) Critère de jugement principal	18
b) Critères de jugement secondaires.....	19
5) ANALYSE STATISTIQUE.....	19
III. RÉSULTATS	20
1) DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	20
2) CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	22
3) BACTÉRIÉMIES NOSOCOMIALES CONTEMPORAINES DU PORT D'UN CATHETER VEINEUX CENTRAL	22
4) LA CROISSANCE PONDÉRALE.....	22
5) ECUN.....	23
IV. DISCUSSION	24
V. CONCLUSION	33
VI. ANNEXE 1 : COURBES DE CROISSANCE AUDIPOG.....	34
VII. ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE NUTRITION ENTÉRALE À DÉBIT CONTINU	36
VIII. ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DE BELL	37
IX. LISTE DES ABRÉVIATIONS	38
X. BIBLIOGRAPHIE.....	39
XI. RÉSUMÉ	49
XII. SERMENT D'HIPPOCRATE	50

I. INTRODUCTION

Les bénéfices du lait humain pour les nouveau-nés prématurés sont aujourd'hui bien connus et démontrés. Le lait humain est l'alimentation la plus adaptée aux nouveau-nés à terme, aussi bien concernant sa composition nutritionnelle que ses facteurs bioactifs non nutritifs améliorant la survie et le bon développement (1). Il en est de même pour les nouveau-nés prématurés. Selon les recommandations actuelles, les nouveau-nés prématurés doivent recevoir du lait de femme pasteurisé plutôt que du lait artificiel, lorsqu'une mère n'est pas en mesure de produire la quantité de lait nécessaire pour son enfant (2).

En effet le lait humain, comparé aux formules artificielles, est associé à une diminution des risques infectieux (sepsis retardés, infections urinaires, diarrhées, affections respiratoires hautes) (3–8), des risques d'entérolite ulcéro-nécrosante (ECUN)(9,10) , des risques de rétinopathie du nouveau-né (11,12) et du nombre d'hospitalisations pendant la première année de vie (2). A plus long terme, le lait humain favorise le développement neurologique (13–15), diminue le risque cardio-vasculaire (16). Le lait de femme peut être utilisé chez le nouveau-né prématuré soit après pasteurisation (du lait de mère ou de donneuse), soit cru, c'est à dire en don direct de la mère à son propre enfant.

Si de nombreuses études ont été réalisées afin de comparer le lait humain pasteurisé au lait artificiel, très peu se sont intéressées à la comparaison entre le lait de mère non pasteurisé « cru » et le lait de femme pasteurisé provenant de lactarium. En effet, il existe non seulement des différences entre le lait de femme pasteurisé provenant des lactariums et le lait maternel cru, mais également des différences entre le lait d'une mère ayant eu un nouveau-né à terme et celui d'une mère ayant eu un nouveau-né prématuré.

La composition du lait maternel est dynamique dans le temps. Elle varie au fur et à mesure de la tétée, mais également au cours de la journée, au cours de la lactation et entre les individus (17). Le lait de mère de nouveau-né à terme contient des protéines (caséine, alpha-globuline, lactoferrine, immunoglobuline A sécrétoires, lysozyme, albumine...)(18), des lipides (principalement des acides palmitiques et oléiques) dont la composition varie en fonction de l'alimentation de la mère (19–21), des glucides (lactose), ainsi que les micronutriments (Vitamine A, B1, B2, B6, B12, D, iode)(22–24). Le lait de mère contient également de nombreux facteurs bioactifs, tels que des facteurs de croissances (EGF, VEGF...), et des facteurs immunologiques (cellules, cytokines et chémokines, anticorps, oligosaccharides) (17). Le lait de femme ayant accouché prématurément est plus riche en protéines, en lipides, et en facteurs bioactifs (2,25–27).

Le lait humain de lactarium provient de mères d'enfants nés à terme, âgés d'une semaine à 4 mois, le plus souvent en fin de lactation (2). Les lots de lait sont traités par pasteurisation à + 62,5°C pendant trente minutes. Le lait est ensuite refroidi à + 4°C le plus rapidement possible, dans un délai compatible avec le maintien de sa qualité, et congelé. Un contrôle bactériologique est effectué avant et après pasteurisation. Le traitement du lait peut inclure une étape supplémentaire de lyophilisation qui sera effectuée après la pasteurisation et l'obtention des résultats des contrôles bactériologiques. Ces processus de pasteurisation permettent de détruire les agents infectieux de manière efficace tels que le cytomégalovirus (CMV), mais détruisent également des facteurs bioactifs et des cellules immunitaires (26,28,29).

Notre hypothèse était que le lait de mère cru, non pasteurisé, favorise la tolérance digestive du fait de ses composants bioactifs. L'alimentation des nouveau-nés prématurés avec du lait cru de leur propre mère permettrait donc d'atteindre l'autonomie digestive plus rapidement (= 130kCal/kg/j en nutrition entérale), et de diminuer le nombre de jours de nutrition parentérale.

Notre objectif était d'évaluer l'effet du lait cru sur le nombre de jours de vie pour atteindre l'autonomie digestive chez des nouveau-nés prématurés de moins de 1200 grammes (g). Nous nous sommes également intéressés à l'effet du lait cru sur la croissance, sur la survenue d'ECUN et la survenue de bactériémies nosocomiales (BN) contemporaines du port d'un cathéter veineux central (CVC), ainsi que les éventuels tableaux clinico-biologiques d'infection à CMV.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude mono-centrique prospective observationnelle a été menée dans le service de réanimation néonatale à l'hôpital l'Archet II au CHU de Nice sur une durée de 19 mois (d'octobre 2012 à mai 2014).

1) POPULATION

Les critères d'inclusion étaient : les nouveau-nés de

- Poids de naissance (PN) inférieur ou égal à 1200 g
- Nutrition entérale (NE) débutée avant le 3^{ème} jour de vie (J3)

Les critères de non inclusion étaient :

- Toute malformation congénitale sévère, y compris digestive, diagnostiquée en anténatal ou à la naissance

Les critères d'exclusion étaient :

- Le non-respect du protocole d'alimentation
- Un canal artériel perméable confirmé par échographie cardiaque après échec du traitement médical et nécessitant une ligature chirurgicale
- Le décès, de cause autre qu'ECUN ou BN contemporaine du CVC

Notre étude s'effectuait sur deux périodes (figure 1):

- 1^{ère} période : Protocole de progression de la NE, allant du premier jour d'alimentation par NE, augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'un volume de NE correspondant à un apport calorique de 130 Kcal/kg /j, permettant une autonomie digestive et donc un arrêt de la nutrition parentérale (NP).
- 2^{ème} période : Surveillance, s'étendant de la fin du protocole de NE jusqu'au 28^{ème} jour de vie (J28).

Durant ces deux périodes, un recueil quotidien de données était réalisé permettant la surveillance de la tolérance digestive, de la croissance, de la survenue d'éventuelles BN, ou de tableau clinico-biologique évocateur d'une infection à CMV.

2) RECUEIL DE DONNÉES

Les données suivantes étaient recueillies dès l'inclusion :

- Concernant la grossesse :
 - o Âge et parité de la mère
 - o Grossesse simple ou multiple
 - o Corticothérapie prénatale
 - o Modalité d'accouchement
 - o Désir d'allaitement
- Concernant l'enfant :
 - o Poids, taille et périmètre crânien de naissance
 - o Sexe
 - o Score d'Apgar à 5 minutes de vie

- Existence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le RCIU était défini par un PN<10ème percentile selon les courbes de croissance de référence AUDIPOG (annexe 1), et inférieur au 3^{ème} percentile pour les RCIU sévères.
- Age de début de la NE (obligatoirement avant le 3^{ème} jour de vie)

Les données ci-dessous étaient recueillies quotidiennement au cours du protocole :

- la tolérance digestive
- le poids (mesuré sur la même balance électronique)
- l'état respiratoire, le type de support ventilatoire
- la présence et le type de CVC
- les volumes et apports caloriques de la NP
- la survenue de BN contemporaine du port d'un CVC
- la survenue d'une ECUN
- la persistance du canal artériel échographique au 3^{ème} jour de vie, et le type de prise en charge

3) MÉTHODES NUTRITIONNELLES

a) Différents types d'alimentation

Tous les nouveau-nés inclus bénéficiaient, selon les recommandations actuelles, de lait d'origine humaine, et ce durant toute la première partie du protocole.

Lait de mère

Le lait de mère était collecté dès la naissance à la maternité, puis dans le service de réanimation néonatale ou au domicile de la mère, par expression manuelle ou à l'aide d'un tire-lait à double pompage et cycle modulable, dans des contenants stériles. La maternité du CHU de Nice disposait de 2 consultantes en lactation (une sage-femme et une puéricultrice) qui proposaient systématiquement une aide à la mise en place de la lactation. Selon les recommandations de l'AFSSA (30), avant d'être administré aux nouveau-nés, le lait de mère pouvait être soit conservé à température ambiante pendant 4 heures, soit au réfrigérateur pendant 48 heures (+4°C) ou congelé pendant 4 mois (-18°C). Aucune analyse bactériologique n'était pratiquée sur le lait cru.

Avant l'administration du lait cru, étaient vérifiées les sérologies maternelles classiques (VHB, VIH). En revanche, le statut immunologique vis-à-vis du CMV n'était pas recherché.

Lait de femme pasteurisé

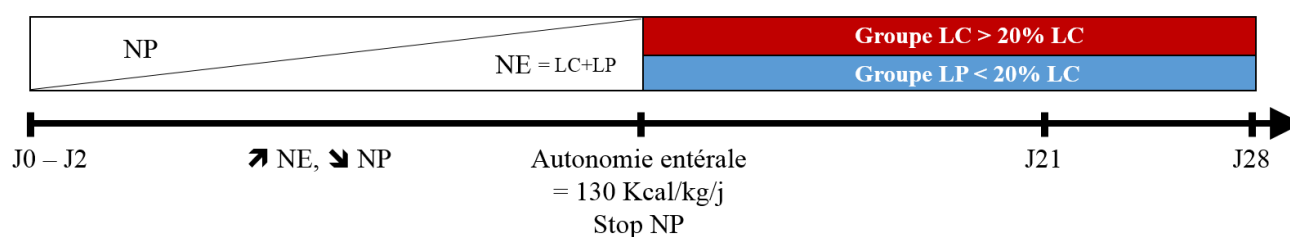
Le lait de femme pasteurisé provenait du lactarium de Marmande (France). Le lait humain était formé par lots regroupant le lait de mères d'enfants nés à terme, âgés d'une semaine à 4 mois, après vérification de la négativité des tests de dépistage des maladies transmissibles. Les lots de lait étaient traités par pasteurisation puis refroidi à + 4°C le plus rapidement possible, et congelé. Un contrôle bactériologique était effectué avant et après pasteurisation. Le lait maternel était ensuite lyophilisé. Enfin, un contrôle post-lyophilisation (bactériologique et du taux d'humidité) était réalisé sur le produit fini.

b) Répartition des nouveau-nés en 2 groupes

Nous n'avons pas réalisé de randomisation pour des raisons éthiques. Chaque mère était interrogée sur son désir d'allaitement, et encouragée dans son choix quel qu'il soit. Les nouveau-nés de mères ne désirant pas allaiter recevaient exclusivement du lait de femme pasteurisé. Les nouveau-nés de mères désirant allaiter et pour lesquels la quantité de lait maternel n'était pas suffisante, recevaient du lait de femme pasteurisé en complément. A la fin de la première partie du protocole, à l'obtention de l'autonomie digestive, les nouveau-nés étaient divisés en deux groupes en fonction du pourcentage de lait cru qu'ils avaient reçu:

- Groupe lait de femme pasteurisé (LP) : nouveau-nés alimentés majoritairement avec du LP (<20% de lait cru de leur mère),
- Groupe lait de mère cru (LC): nouveau-nés alimentés avec plus de 20% du lait cru de leur propre mère.

Figure 1 : Déroulement de l'étude sur deux périodes



c) Protocole de nutrition entérale à débit continu (NEDC)

Dès l'inclusion du patient, un protocole informatisé individualisé était créé, imprimé et complété au lit du patient quotidiennement (annexe 2). Ce protocole était établi du début de la nutrition entérale jusqu'à l'obtention de l'autonomie digestive, c'est à dire 130kCal/kg/j, permettant la croissance régulière de l'enfant sans support par nutrition parentérale. La NE était débutée entre J0 et J2 de vie, à 24 ml/kg, administrée par sonde oro-gastrique (SG), à débit continu. Chaque jour, si la tolérance digestive le permettait, la NE était augmentée de 24ml/kg.

Le seuil maximum pour les apports entéraux était préalablement fixé à 200 ml/kg/j de lait, soit 160 Kcal/kg/j. A partir du 5^{ème} jour du régime, soit aux apports de 80 Kcal/kg/j, le lait était enrichi avec un fortifiant adapté (Supplétine 4%®).

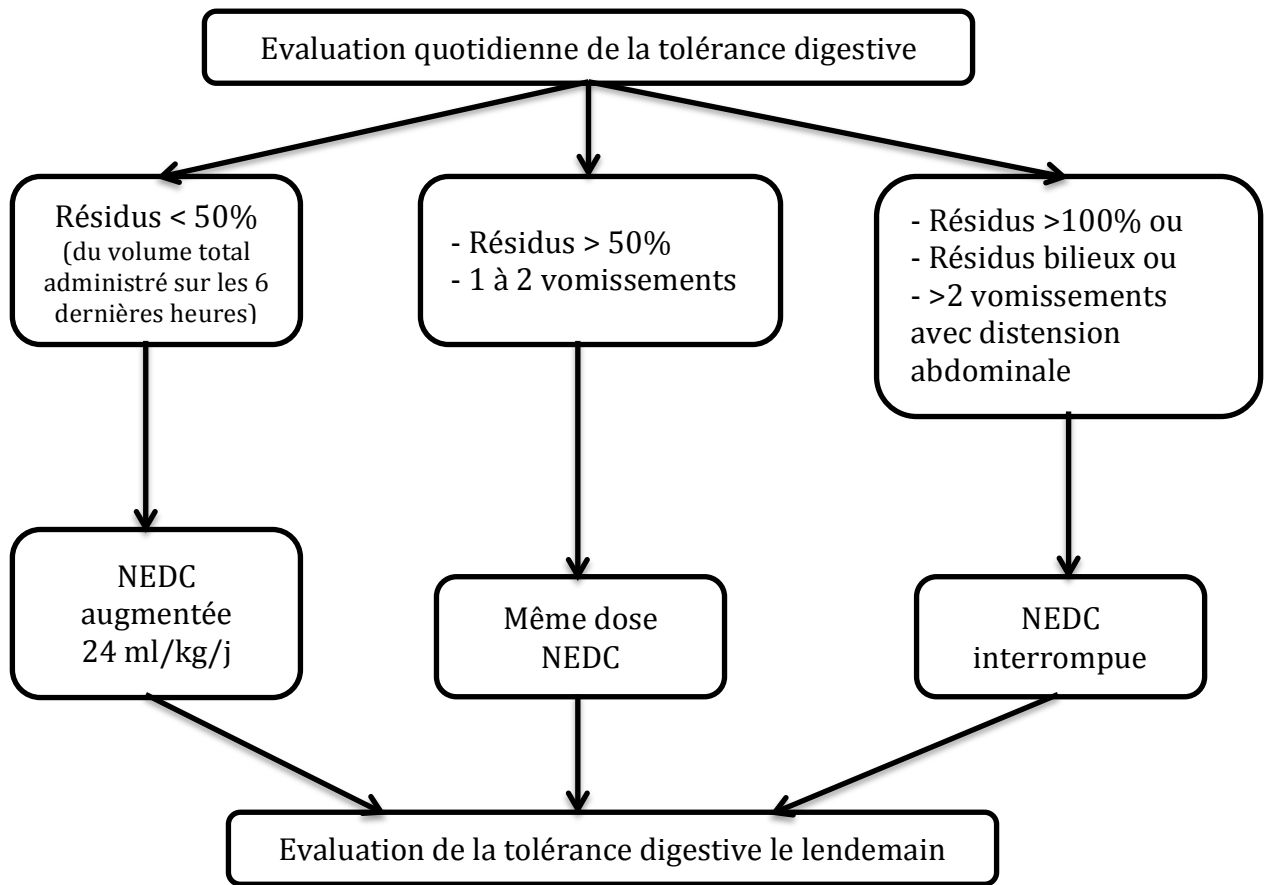
La tolérance digestive était appréciée quotidiennement sur les quatre paramètres suivants :

- Volumes des résidus gastriques, mesurés par aspiration sur la SG toutes les 3 heures
- Couleur des résidus : bilieux ou non
- Présence de vomissements
- Présence d'une distension abdominale

En fonction de ces 4 critères, la NEDC était (figure 1):

1. Soit augmentée de 24 ml/kg/j en présence d'un volume de résidus (cumulés sur 6 heures) < 50 % du volume total administré au cours des 6 heures précédentes, chez un NN asymptomatique par ailleurs sur le plan digestif
2. Soit administrée à la même dose en présence d'un volume de résidus \geq 50 % du volume total administré les 6 heures précédentes, ou d'un ou deux épisodes de vomissements alimentaires
3. Soit interrompue pendant au moins 24 heures en présence d'un volume de résidus > 100 % du volume total administré les 6 heures précédentes, de résidus bilieux ou de signes cliniques d'intolérance digestive (> 2 épisodes de vomissements, distension abdominale)

Figure 1: Protocoles d'adaptation des volumes de NE



d) Nutrition parentérale (NP)

Une NP individualisée ternaire prescrite par un médecin du service et adaptée au ionogramme sanguin de l'enfant était associée à la NE selon les indications cliniques habituelles à l'aide d'un cathéter veineux ombilical pendant 3 à 5 jours maximum puis à l'aide d'un cathéter épicutanéocave. Parallèlement à l'augmentation de la NE, la NP était diminuée puis arrêtée lorsque la ration calorique entérale atteignait 130 Kcal/kg/j. Le cathéter veineux central (CVC) était alors retiré.

4) CRITÈRES DE JUGEMENT

a) Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était le nombre de jours nécessaires pour atteindre l'autonomie digestive (= 130 Kcal/kg/j) en NE exclusive.

b) Critères de jugement secondaires

- La survenue d'une BN contemporaine du port d'un CVC :
Ce diagnostic était défini par la présence de signes cliniques évocateurs d'un état septique chez un nouveau-né porteur d'un CVC associés à une hémoculture positive documentée et une CRP > 20 mg/l, plus de 48 heures après l'admission et dont les autres sources d'infection possible avaient pu être éliminées (31).

- La croissance pondérale :
 - Le poids médian au 21^{ème} jour de vie (J21), et au 28^{ème} jour de vie (J28)
 - Prise de poids médiane quotidienne jusqu'à J21 et J28

- la survenue d'ECUN :
Le diagnostic de l'ECUN est clinique, biologique et radiologique selon la classification de Bell (32) (annexe 3). N'ont été retenus comme ECUN que les stades II et III de cette classification.

5) ANALYSE STATISTIQUE

Un test t de Student a été réalisé pour comparer les données anthropométriques des nouveau-nés du groupe LP avec celles des nouveau-nés du groupe LC. L'indépendance des variables qualitatives a utilisé le test du Chi 2 ou le test exact de Fisher le cas échéant (effectif théorique < 5). Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour la comparaison des moyennes entre les 2 groupes (scores ou caractéristiques qualitatives). Un risque alpha de 0,05 a été choisi pour interpréter les résultats des tests statistiques.

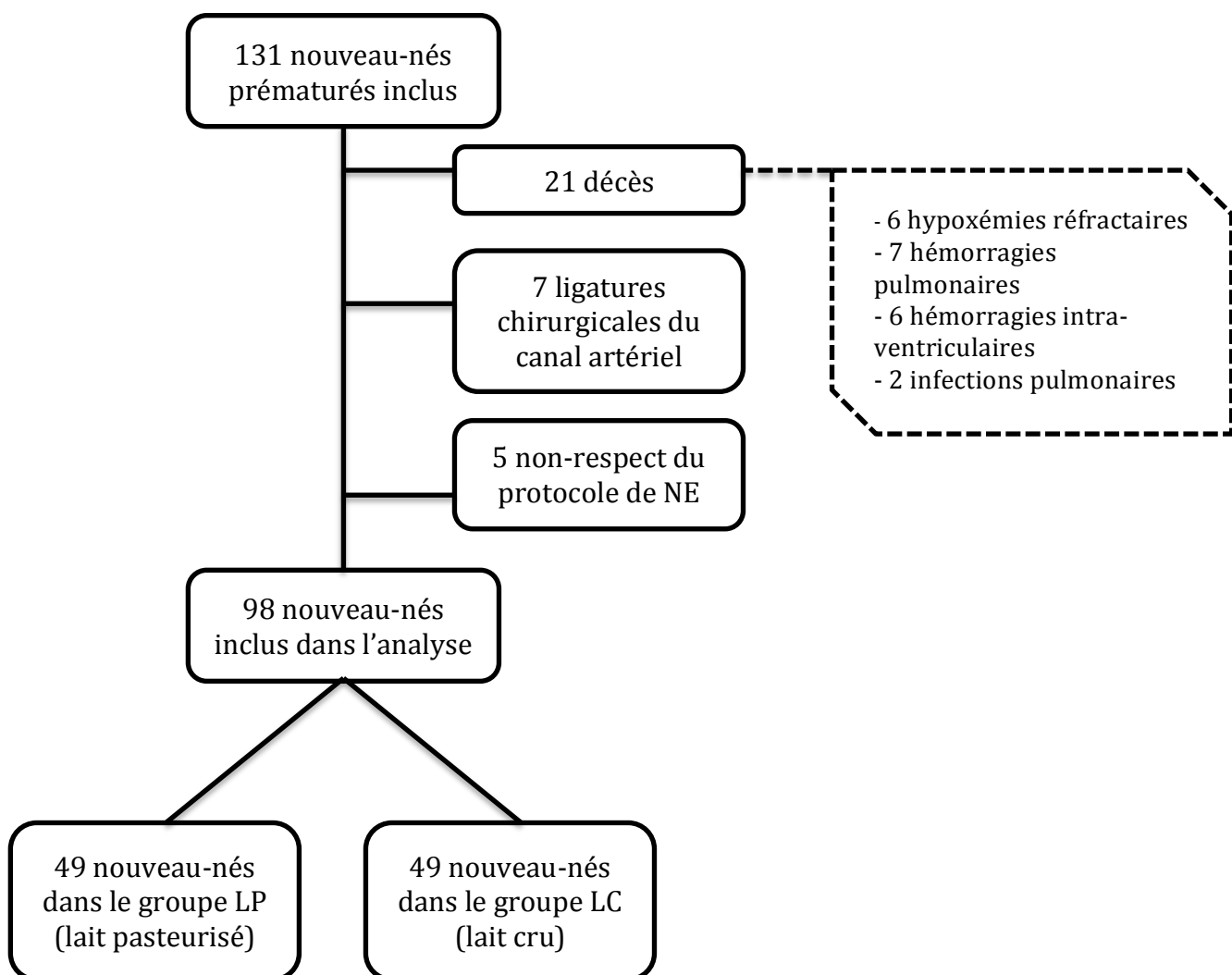
III. RÉSULTATS

1) DESCRIPTION DE LA POPULATION

131 nouveau-nés prématurés ont répondu aux critères d'inclusions ; au final, 98 patients ont été inclus dans l'analyse. Le terme médian était 28 semaines d'aménorrhée (SA) + 3 jours, et le poids médian était 1030 g. Il y avait 48 garçons et 50 filles.

Les principales caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

Figure 2 : Flux de patients



Les deux groupes étaient comparables pour tous les paramètres anthropologiques et les données cliniques sauf pour 3 critères :

- L'âge de la mère : 30 ans d'âge médian pour le groupe LP et 32 ans pour le groupe LC (p = 0,027)
- Les modalités d'accouchement : 6,1% d'accouchement par voie basse dans le groupe LP et 24,5% dans le groupe LC (p = 0,02)
- Le périmètre crânien (PC) médian respectivement 26 cm pour le groupe LP et 25 cm pour le groupe LC (p = 0,004) ;

Tableau 1 : Description de la population

	Groupe LP <20% de lait cru	Groupe LC >20% de lait cru	p
Nombre, n	49	49	
Filles/garçons, n (%)	22/27 (44,9/55,1)	28/21 (59,2/40,8)	0,31
Âge maternel, années, med	32	30	0,027*
Parité, 0/≥1, n (%)	21/28 (42,8/57,1)	22/27 (44,9/55,1)	1
Type de grossesse, 1/2, n (%)	38/11 (75,5/24,5)	35/14 (71,4/28,6)	0,64
Corticothérapie anténatale, n (%)	38 (77,5)	40 (81,6)	0,8
Type d'accouchement, VB/C, n (%)	3/46 (6,1/93,9)	12/37 (24,5/75,5)	0,02*
Antibiothérapie pendant le travail, n (%)	23	26	0,69
Terme, j, med (écart type)	204 (29SA+1) +/- 12,83	197 (28SA+1) +/- 13,01	0,086
PN, g, med (écart type)	1060 +/- 137,7	1020 +/- 160,8	0,180
TN, cm, med (écart type)	36,6 +/- 2,2	35,5 +/- 2,1	0,086
PCN, cm, med (écart type)	26 +/- 1,49	25 +/- 1,35	0,004*
jours de vie à l'inclusion, j	1	1	0,587
RCIU, n (%)	8 (16,3)	9 (16,3)	1
RCIU sévère, n (%)	3 (6,1)	4 (8,2)	1
PCA, n (%)	21 (42,8)	18 (36,7)	0,68
Traitement médical PCA, n (%)	18 (36,7)	17 (34,7)	1
Antibiothérapie avant J3 de vie, n (%)	31 (46,9)	37 (53)	0,27

n = nombre

j = jours

cm = centimètres

m = valeur médiane

g = grammes

* = *p* < 0,05

2) CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le nombre de jours pour atteindre l'autonomie digestive. La médiane était de 10 jours dans les deux groupes ($p=0,54$).

3) BACTÉRIÉMIES NOSOCOMIALES CONTEMPORAINES DU PORT D'UN CATHETER VEINEUX CENTRAL

Sur toute la durée de l'étude, 8 BN contemporaines du port d'un CVC ont été observées. 5 sont survenues dans le groupe LP et 3 dans le groupe LC. Cette différence était non significative ($p=0,71$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de jours de CVC entre les deux groupes (11 jours pour le groupe LP, 10 jours pour le groupe LC, $p=0,59$).

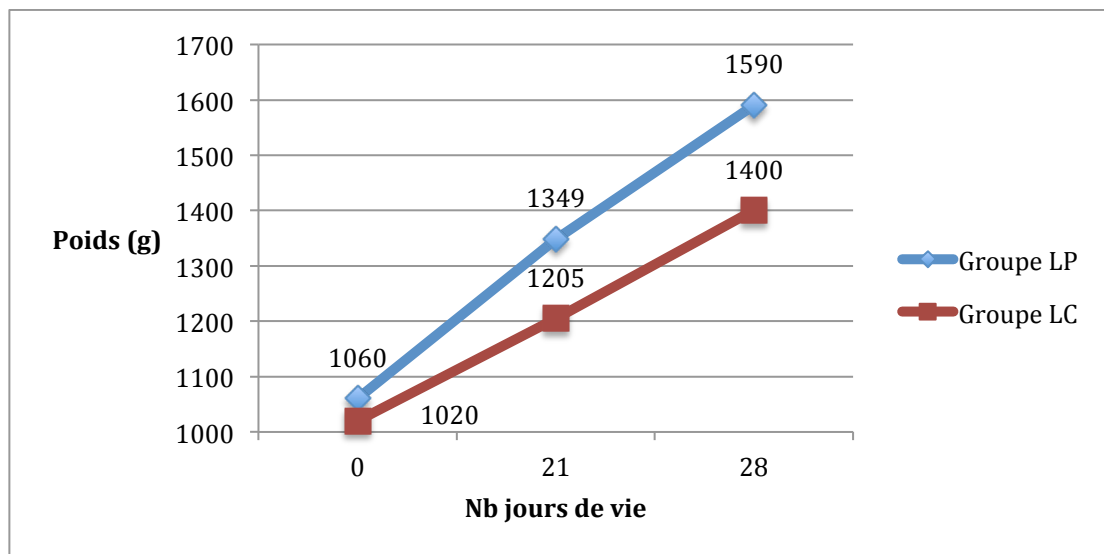
La densité d'incidence globale de l'BN pour 1000 jours de CVC était de 7,2/1000. Cette densité d'incidence était significativement plus élevée dans le groupe LP (9,3/1000) que dans le groupe LC (5,2/1000) (RR = 1,79 IC 95% 1,28-2,52).

4) LA CROISSANCE PONDÉRALE

La croissance pondérale est résumée dans le tableau 2 et la figure 3.

Le poids médian à J21 et J28 était plus élevé dans le groupe LP que dans le groupe LC ($p=0,033$), de même que la prise de poids quotidienne durant ces 2 périodes (figure 3).

Figure 3 : Poids médians à la naissance, à J21 et J28.



5) ECUN

Sur l'ensemble des nouveau-nés prématurés inclus dans l'étude, 2 ont présenté une ECUN, soit une incidence de 2,04%. Ces deux nouveau-nés appartenaient au groupe LP. Dans le groupe LC, il n'y a eu aucun cas d'ECUN (p=0,49).

Tableau 2 : Résultats

	Groupe LP	Groupe LC	p
Nombre de jours de vie jusqu'à autonomie digestive (j), m	10	10	0,580
Nombre de jours de vie avec un CVC (j), m	11	10	0,590
ECUN, n	2	0	0,49
BN, n	5	3	0,440
BN (BN/1000j de CVC)	9,3/1000	5,2/1000	-
Poids à J21 (g), m	1330	1205	0,041*
Poids J28 (g), m	1580	1400	0,045*
Prise de poids quotidienne jusqu'à J21 (g), m	13	11	0,094
Prise de poids quotidienne jusqu'à J28 (g), m	17	14	0,059

n = nombre

j = jours

*= $p < 0,05$

m = valeur médiane

g = grammes

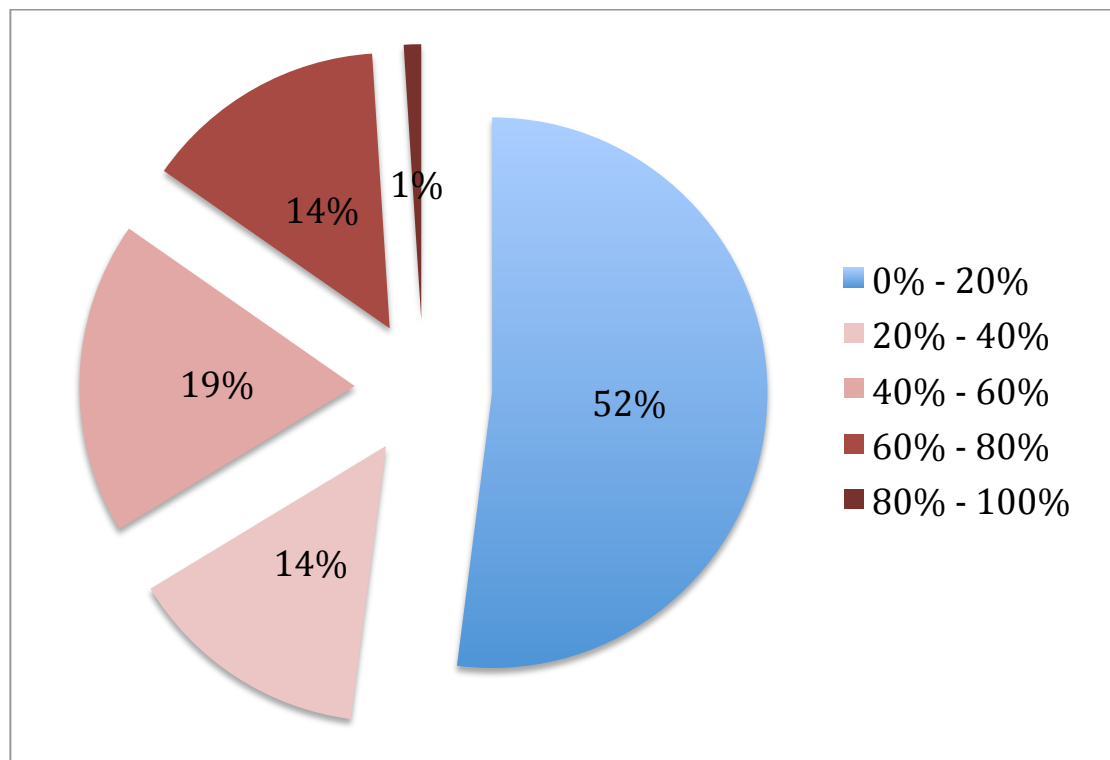
IV. DISCUSSION

Tolérance du lait cru

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe LP et le groupe LC pour le critère de jugement principal (médiane de 10 jours de vie pour obtenir l'autonomie digestive). Les nouveau-nés prématurés alimentés avec du lait de leur mère cru n'ont pas présenté plus de difficulté de tolérance digestive que ceux alimentés avec du lait pasteurisé, ce qui a permis d'arrêter la NP et de retirer le CVC de manière aussi précoce dans les 2 groupes ($p=0,479$).

Ce résultat peut s'expliquer par la composition de nos deux groupes. Comme le montre la figure 4, très peu de nouveau-nés sont alimentés en totalité ou presque avec le lait cru de leur mère. Cela nous a contraint à constituer le groupe LC avec des nouveau-nés recevant, en complément du lait cru, une proportion non négligeable de lait de femme pasteurisé. Il est vraisemblable que ce choix a engendré une atténuation des différences entre les groupes (figure 4).

Figure 4 : Pourcentage de lait cru consommé



Croissance

Peu d'études se sont intéressées à l'impact du lait de mère cru sur la croissance des nouveau-nés prématurés, et les résultats divergent.

Williamson et al, ont étudié la croissance de 7 nouveau-nés prématurés (PN < 1300g et de terme < 33 SA) à distance de la naissance (entre 21 et 42 jours de vie). Ils ont observé une meilleure prise de poids avec une alimentation par LC comparé avec du lait humain pasteurisé ou bouilli. Les auteurs ont attribué ces résultats à la présence plus élevée de lipase dans le lait de mère cru (partiellement détruite par les processus de pasteurisation ou chauffage), permettant une meilleure absorption des graisses (33).

Dans une étude plus récente, Montjoux-Régis et al, observent sur une série de 48 nouveau-nés grands prématurés (âge gestationnel médian 28,6 SA) une meilleure croissance pondérale chez les nouveau-nés alimentés avec du lait maternel cru versus du lait pasteurisé. En effet, les nouveau-nés alimentés avec moins de 20% de lait cru avaient une croissance significativement inférieure à ceux alimentés avec plus que 80% de lait cru ($p=0,001$). La croissance n'était évaluée qu'à partir du moment où les nouveau-nés n'avaient plus de nutrition parentérale (34). Dans notre étude, seul un nouveau-né a été alimenté avec plus de 80% de LC. Ces éléments pourraient expliquer nos résultats discordants.

En revanche, deux autres études ont obtenu des résultats différents.

Andersson et al, dans une étude portant sur 5 nouveau-nés prématurés (PN <1500g et terme ≤ 30 SA), n'ont pas observé de différence statistiquement significative concernant la croissance en fonction du type d'alimentation. Les nouveau-nés étaient alimentés pendant une semaine avec du lait de mère cru, puis pendant une semaine avec du lait humain pasteurisé, ou inversement, entre le 9^{ème} jour et le 26^{ème} jour de vie (35).

Schanler et al, se sont également intéressés à la croissance des nouveau-nés prématurés en fonction du type d'alimentation entérale. Dans leur étude, 243 nouveau-nés grands prématurés (PN médian < 1000g ; âge gestationnel médian = 27SA) étaient comparés en fonction de leur type d'alimentation : lait maternel cru exclusif, ou lait maternel cru plus lait de femme pasteurisé, ou lait maternel cru plus formule pour prématurés. L'étude débutait au 4^{ème} jour de vie. Les auteurs n'ont pas observé de différence statistiquement significative concernant la croissance pondérale entre ces 3 groupes. En revanche, les nouveau-nés alimentés avec du lait de mère cru exclusivement présentaient une moins bonne croissance staturale en comparaison avec ceux alimentés avec du lait humain pasteurisé ou du lait artificiel en complément (36).

Dans notre cohorte de 98 nouveau-nés de moins de 1200g, nous avons observé une meilleure prise de poids dans le groupe LP.

Nos résultats pourraient être expliqués par le recueil tardif du lait de mère et donc l'absence de colostrum. Nous pouvons regretter que seuls 8 nouveau-nés sur 49 (16%) aient pu bénéficier de LC avant J3, et donc aient reçu du colostrum.

En effet, le colostrum, produit jusqu'au 3-4^{ème} jour de vie, a des vertus nutritives et immunitaires (2). Chez l'Homme, le début de l'allaitement maternel est souvent retardé, et le colostrum n'est pas donné. Aux Etats-Unis, 49% des femmes désirant allaiter leur enfant né à terme ne réalisent la première tétée qu'à J1, et le risque de perte de poids excessive est multiplié par 7,1 si l'allaitement est retardé (37). En France, Michel et al ont montré sur une cohorte de 118 couples mère-enfants une perte de poids excessive à J2 chez 3,2% des enfants exclusivement allaités versus 22% des enfants ayant reçu des compléments de lait artificiel (au moins 60ml dans les 3 premiers jours) (38). L'auteur s'est alors posé ainsi la question de la cause de la mauvaise croissance : l'administration de compléments de lait artificiel est-elle justifiée par la perte de poids excessive, ou bien est-ce la perte de poids excessive qui est entraînée par l'utilisation de lait artificiel au détriment du colostrum et du lait de mère cru.

Dans un contexte de naissance prématurée, la mise en place de l'allaitement maternel est encore plus difficile. Selon une étude Canadienne menée par Lutsiv et al, accoucher d'un enfant prématurément diminue le désir d'allaitement, avec un risque relatif à 0,79 (IC95% 0,78-0,81) (39). Les mères de nouveau-né prématurés ont donc besoin d'un soutien et d'un accompagnement renforcé destinés à mettre en place l'allaitement maternel (40). Permettre un accès au service d'hospitalisation 24 heures/24 pour les parents, assurer la présence de conseillers en lactation au sein de l'équipe de soins permettant d'encadrer les parents dans leur démarche, promouvoir le peau à peau ainsi que la tétée non nutritive au sein, favoriser la montée de lait et l'entretien d'une bonne lactation grâce à l'utilisation d'un tire-lait électrique, organiser le passage de la NE au sein le plus rapidement possible sont les éléments constitutifs d'une stratégie nécessaire afin de promouvoir cet allaitement maternel dans les services de médecine néonatale (41–43).

Le mode d'accouchement peut également être un facteur important dans la mise en place de l'allaitement. Selon la systematic review d'Esteves et al, la césarienne est le facteur de risque de non-allaitement le plus important (45). La césarienne est également associée à un volume de lait maternel plus faible au 4^{ème} jour (46). Ahlawalia et al ont montré que la durée médiane d'allaitement maternel varie en fonction du mode d'accouchement (45,2 semaines pour les accouchements eutociques par voie basse versus 21,5 semaines pour les césariennes en urgence). Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature puisque nous observons un taux d'accouchement par césarienne statistiquement supérieur dans le groupe LP (93,9%) que dans le groupe LC (75,5%).

ECUN

L'ECUN est une ischémie aiguë du tube digestif, touchant majoritairement les nouveau-nés prématurés (47), se manifestant par l'association d'un tableau clinique (intolérance digestive, distension abdominale, saignements digestifs) survenant classiquement après le 8^{ème} ou 10^{ème} jour de vie, et de signes radiologiques (pneumatose intestinale, aéroportie). Il s'agit d'une pathologie d'origine multifactorielle, impliquant une réponse inflammatoire immature excessive, un microbiote intestinal anormal, des phénomènes d'ischémie, dans un contexte de prématurité et d'immaturité du tube digestif (47,48). Si durant la période anténatale, la formation du méconium ainsi que le liquide amniotique participent au développement du tube digestif (49), en post-natal, il pourrait en être de même pour la nutrition entérale, stimulant la motilité du tube digestif et la sécrétion hormonale (50–52). Une description systématique de l'ECUN permettant de définir une classification a été réalisée par Bell et al, puis partiellement redéfinie (32,53). Dans la majorité des publications, sont considérés comme ECUN les stades II et plus de la classification de Bell.

Dans notre travail, l'incidence de l'ECUN est une des plus faibles parmi les données de la littérature. Dans celle-ci, l'incidence de l'ECUN chez les prématurés de moins de 1500g est très variable, allant de 11% en Amérique Latine (54) à 1,6% au Japon (55). Aux Etats-Unis, cette incidence se situe entre 6 et 10% en moyenne, avec 10 à 30% de morbi-mortalité (56–58). Les principaux facteurs de risque d'ECUN sont le petit âge gestationnel, et le très faible PN (<1500g), l'immaturité de la colonisation bactérienne gastro-intestinale (58–61), mais également l'immaturité du tube digestif et du péristaltisme (62,63), la diminution de production de mucus digestif (64), l'augmentation de la

perméabilité intestinale (65), l'immaturation des hormones et enzymes permettant la digestion de la NE (66,67). D'autres études récentes se sont intéressées au rôle de la transfusion de culots globulaires, qui serait un facteur de risque indépendant d'ECUN chez les nouveau-nés prématurés (68–71).

Dans notre série, 2 nouveau-nés ont présenté un tableau d'ECUN, soit une incidence de 2,04% (2/98) au total. Ces deux patients appartenaient au groupe LP (nouveau-nés alimentés avec moins de 20% de lait cru). L'incidence de l'ECUN était donc de 4,1% dans ce groupe (2/49), et de 0% (0/49) dans le groupe LC. Néanmoins, le faible effectif de notre étude ne nous permet pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

Plusieurs éléments pourraient expliquer notre très faible taux d'ECUN : le bénéfice d'une alimentation par LC, notre protocole de progression de l'alimentation entérale, et le mode d'accouchement.

Le lait humain contient des composants bioactifs non nutritifs tels que des protéines antimicrobiennes (immunoglobulines, caséine, lysozyme, lactoferrine), des cytokines anti-inflammatoires (IL10, TGF- β) et des facteurs de croissance (EGF) qui pourraient jouer un rôle protecteur vis à vis de l'ECUN en contribuant à l'obtention d'une muqueuse digestive fonctionnelle normale, et en stimulant le système immunitaire afin d'obtenir une meilleure défense contre les infections intestinales (47,72–74).

L'alimentation du nouveau-né influence la composition de son microbiote (75,76). De nombreuses études ont comparé une alimentation avec du lait humain à une alimentation avec du lait artificiel et ont mis en évidence une meilleure tolérance digestive (3), une prévention de l'ECUN, une autonomie digestive plus rapide (13), et une diminution des événements atopiques ou allergiques d'origine digestive (77). La supériorité du lait humain (lait de lactarium pasteurisé) par rapport au lait artificiel est aujourd'hui bien démontrée et cette relation est proportionnelle à la quantité de lait humain reçu par le nouveau-né (78,79). Dans une analyse rétrospective du National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network Glutamine Trial, les auteurs ont observé une diminution de l'incidence de l'ECUN (par un facteur 0,83) pour chaque 10% de proportion de lait humain consommé (10). Dans une autre étude, seulement 3% des nouveau-nés recevant >50% de lait humain développaient une ECUN, contre 10% des enfants recevant <50% de lait humain (9). Favoriser l'utilisation du lait de femme ou de mère pour l'alimentation des nouveau-nés prématurés est aujourd'hui une recommandation de grade A aux Etats-Unis (47).

En revanche, peu d'études se sont intéressées aux bénéfices du lait de mère cru par rapport au lait humain pasteurisé. Montjaux-Régis et al ont observé que les nouveau-nés prématurés ayant développé une ECUN (n=3/48) avaient été alimentés avec significativement moins de lait de mère cru que les autres (34).

De même, Schanler et al, sur leur cohorte de 243 nouveau-nés prématurés, ont observé que l'incidence de l'ECUN était corrélée négativement avec la quantité de lait de mère cru reçue ($p < 0,02$) (36).

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que les processus de pasteurisation détruisent en grande partie les facteurs bioactifs et cellules immunitaires présents dans le lait de mère, diminuant ainsi ses bénéfices anti-infectieux (26,28,29).

Selon le Cochrane Database, le « trophic feeding », c'est à dire la NE débutée entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour de vie à 15-20 ml/kg/j sans augmentation de volume jusqu'au 5^{ème} ou 7^{ème} jour de vie n'a pas montré sa supériorité concernant la tolérance digestive et la prévention de l'ECUN, comparée à la NE classique.

Il n'existe pas non plus de différence de tolérance digestive entre une alimentation entérale débutée précocement (avant le 4^{ème} jour de vie) ou de manière retardée (après le 5^{ème} jour de vie) (80,81).

A notre connaissance, il n'existe aucun consensus actuel concernant le volume et le rythme d'augmentation de la NE. La plupart des équipes utilise une vitesse d'augmentation comprise entre 15 et 30 ml/kg/j.

Les recommandations de l'American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) de 2012 sont de débiter la NE dans les 2 premiers jours de vie et d'augmenter le volume de 30 ml/kg/j pour les nouveau-nés de plus de 1000g (82).

Une méta-analyse portant sur 4 études randomisées contrôlées comparant une vitesse d'augmentation de la NE « lente » (15-20 ml/kg/j) à une vitesse « rapide » (30-35 ml/kg/j) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant le taux d'ECUN chez des nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1500g (83).

De plus, la présence d'une évaluation quotidienne, ciblée sur la tolérance digestive, accompagnée d'un recueil de données précis, a probablement accru la vigilance de l'équipe médicale et permis, quel que soit le groupe, un diagnostic et une prise en charge plus précoce des épisodes de mauvaise tolérance digestive. La diminution du risque d'ECUN par la mise en route d'une NE standardisée au sein d'une unité de néonatalogie a été

démontrée dans plusieurs travaux, et s'explique probablement par une diminution des variations des pratiques et une amélioration de la surveillance (84,85).

Les modalités d'accouchement pourraient également être associées aux risques de survenue d'ECUN. Dans notre étude, les deux nouveau-nés ayant présenté une ECUN étaient tous deux nés par césarienne. Or, le développement du microbiote intestinal et la maturation d'une réponse immunitaire adaptée sont influencés par le mode d'accouchement. Le microbiote des enfants nés par césarienne est moins diversifié, leur colonisation bactérienne digestive (notamment par les bacteroides) est retardée, et leur réponse immunitaire Th1 est réduite au cours des 2 premières années de vie (86,87).

Bactériémies nosocomiales

L'incidence des BN concomitantes du CVC dans les unités de réanimation néonatale varie selon les études (88). Elle est comprise entre 2,01/1000 jours de CVC aux Etats-Unis (89) et 17,3/1000 jours de CVC au Brésil (90). Parmi l'ensemble des facteurs de risques étudiés chez le nouveau-né prématuré, les plus fréquemment retrouvés sont le faible PN, la NP exclusive (91,92), et la durée de port de CVC (sur une large série américaine de 683 enfants) (93). En France, chez le nouveau-né de moins de 1500g, cette densité d'incidence varie entre 3,2 et 12,8/1000 jours de CVC (93).

Dans notre étude, nous avons observé un taux global de BN sur CVC à 7,2/1000 jours de CVC. La densité d'incidence dans le groupe LP était significativement supérieure à celle observée dans le groupe LC (9,3 vs 5,2/1000 jours de CVC ; RR = 1,79 IC 95% 1,28-2,52).

Cette différence pourrait être associée aux propriétés anti-infectieuses du lait humain, mieux préservées dans le lait cru. De nombreux composants bioactifs ayant un rôle immunologique sont contenus dans le lait humain. Il peut s'agir de cellules (macrophages, lymphocytes, cellules souches...) (94–100), de cytokines ou chémokines (TGF β , G-CSF, IL10, IL7, TNF α ...) (101–104), ainsi que des anticorps (17). Ces facteurs immuns, présents en forte concentration dans le colostrum, diminuent au cours de la lactation (103,105–107). La pasteurisation du lait humain détruit en grande partie ces facteurs immunologiques (2,28,36). Christen et al ont observé après pasteurisation de lait de femme une diminution de la concentration en immunoglobuline type A (IgA), en lactoferrine et en lysozyme (108).

De la même manière, Akinbi et al ont observé une réduction de 50% à 82% de la concentration en IgA et de 74% à 88% de l'activité lysozyme et lactopéroxydase dans le lait humain après pasteurisation ($p < 0,01$) (109).

Schanler et al, dans leur étude sur 243 grands prématurés, ont observé que le nombre d'enfants ayant présenté un ou plusieurs épisodes infectieux était significativement inférieur chez les nouveau-nés alimentés avec du lait de mère, que chez ceux alimentés avec du lait humain pasteurisé ou du lait artificiel ($p = 0,022$). De plus, le taux de pathogènes gram négatifs dans les hémocultures de ces enfants était sensiblement identique pour les nouveau-nés alimentés avec du lait de femme pasteurisé ou du lait artificiel (14% et 22%), mais significativement inférieur chez les nouveau-nés alimentés avec du lait de mère (6%) ($p = 0,008$) (36).

Montjaux-Régis et al, comparant l'alimentation des nouveau-nés prématurés avec du lait cru versus du lait de femme pasteurisé n'ont pas retrouvé de différence concernant les événements infectieux (34).

Transmission du CMV

Dans notre service, nous avons choisi de ne pas contrôler de manière systématique le statut virologique maternel pour l'infection au CMV, ni l'analyse virologique ou bactériologique de son lait. Seul un tableau clinico-biologique évocateur d'infection à CMV chez le nouveau-né nous faisait pratiquer ces recherches. Nous n'en n'avons constaté aucun durant la période de l'étude.

La majorité des femmes en âge de procréer ont une sérologie positive pour le CMV (IgG). La prévalence de cette séroposivité varie en fonction des pays, allant de 35,87% en Italie (110), 68,4% au Japon (111), 72,2% en Suède (112), 98,3% en Turquie (113), jusqu'à 98,7% en Chine (114). En France, cette sérologie n'est pas réalisée de manière systématique au cours d'une grossesse. Le risque de transmission verticale de l'infection à CMV implique une infection ou une réactivation récente chez la mère. La plupart des femmes séropositives présente une réactivation du CMV en post-partum. Ainsi, l'excrétion lactée de CMV est importante, allant de 85% lorsque le lait est mis en culture et jusqu'à 96% lorsque l'analyse est faite par PCR (111,115–120). Selon Hamprecht et al, l'apparition d'ADN viral dans le lait de mère se fait entre 3,5 et 8 jours après l'accouchement, et l'apparition du virus dans le lait entre 10 et 16 jours en post-partum (111). Sur une série de 86 mères allaitantes, Asanuma et al ont réalisé des prélèvements de lait à visée virologique au 3^{ème} jour et à 1 mois en post-partum. Au 3^{ème} jour après l'accouchement, alors que 86%

des femmes étaient séropositives pour le CMV (IgG), l'ADN viral du CMV n'a été retrouvé dans aucun échantillon de lait. Un mois après l'accouchement, 18,9% de ces femmes excrétaient de l'ADN viral de CMV dans leur lait. Le CMV ne serait donc pas présent dans le lait en tout début de lactation, notamment dans le colostrum (116).

La transmission du CMV aux nouveau-nés à terme ou prématurés est très variable, allant de 4% à 40% selon les études (111,116,118,120–123). Pour Hamprecht et al, 37% des nouveau-nés prématurés de mère excrétaient du CMV étaient infectés à 40 jours de vie (111). Les nouveau-nés à terme infectés sont habituellement non symptomatiques du fait de la transmission d'anticorps maternels (124). Chez le nouveau-né prématuré, le système immunitaire encore immature et la transmission impossible d'anticorps maternels anti-CMV avant 28SA majorent le risque infectieux (124,125). Ainsi selon les études, 15 à 50% des nouveau-nés de poids <1500g, infectés en post-natal par le CMV sont symptomatiques (111,122). Chez le prématuré extrême (âge gestationnel < 26 SA), Vochem et al ont mis en évidence un risque plus élevé de développer des infections post-natales à CMV précoces et sévères (80% de sepsis sévères coïncidant avec une infection à CMV dans leur série de 67 nouveau-nés prématurés de moins de 1500g) (119).

L'infection néonatale acquise à CMV lorsqu'elle est symptomatique peut se traduire par une atteinte hépatique (ictère, hépato-splénomégalie, ascite), une atteinte respiratoire (pneumopathie, détresse respiratoire), des signes neurologiques, ou encore un sepsis dans les formes sévères. Sur le plan biologique, elle peut être caractérisée par une neutropénie, une thrombopénie, une cytololyse prédominant sur les ALAT, une hémolyse ou encore une cholestase (121,126).

Aussi bien chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré de moins de 1500g, les données de la littérature divergent concernant les conséquences à long terme de l'infection acquise à CMV (124,127–129). Contrairement aux infections congénitales à CMV, il a longtemps été admis que l'infection acquise, péri ou post-natale n'avait pas de conséquence à long terme sur le développement (127–129). Dans une étude récente menée sur une cohorte de 4595 nouveau-nés prématurés de moins de 1500g, seulement 16 enfants ont présenté une infection à CMV acquise (0,35%, IC 0,21%-0,57) et aucune conséquence à long terme n'a été reliée au CMV (130). Seules quelques études suggèrent l'impact sur le développement à long terme de l'infection acquise à CMV. Bevot et al, dans une étude comparant 41 enfants de 8 ans (20 enfants CMV positifs contaminés en post-natal par le lait de mère et 21 enfants CMV négatifs), anciens nouveau-nés prématurés (<32SA d'âge gestationnel et < 1500g de poids de naissance), retrouvent une différence de développement. Tous les enfants présentaient des fonctions cognitives et motrices

normales, mais celles-ci étaient moins bonnes chez les enfants CMV positifs. Il n'existait pas de différence concernant les caractéristiques anthropométriques et la fonction auditive (129).

Actuellement en France, le dépistage de l'infection à CMV n'est pas réalisé de manière systématique pendant la grossesse. Dans le cadre particulier de l'allaitement maternel du nouveau-né prématuré, il n'existe pas de consensus.

V. CONCLUSION

Notre travail s'est intéressé aux avantages possibles d'une alimentation des nouveau-nés grands prématurés par du lait cru de leur propre mère. Notre groupe témoin était composé de nouveau-nés alimentés avec du lait de femme pasteurisé. Ils ne recevaient pas de lait de leur mère cru (moins de 20%). Le groupe expérimental rassemblait des nouveau-nés de mêmes caractéristiques, recevant une quantité significative de lait cru de leur mère, nécessairement associé à du lait de femme pasteurisé.

Nous avons démontré la très bonne tolérance du lait de mère cru, mais les conditions de notre étude n'ont pas permis d'atteindre le seuil de significativité pour nos objectifs.

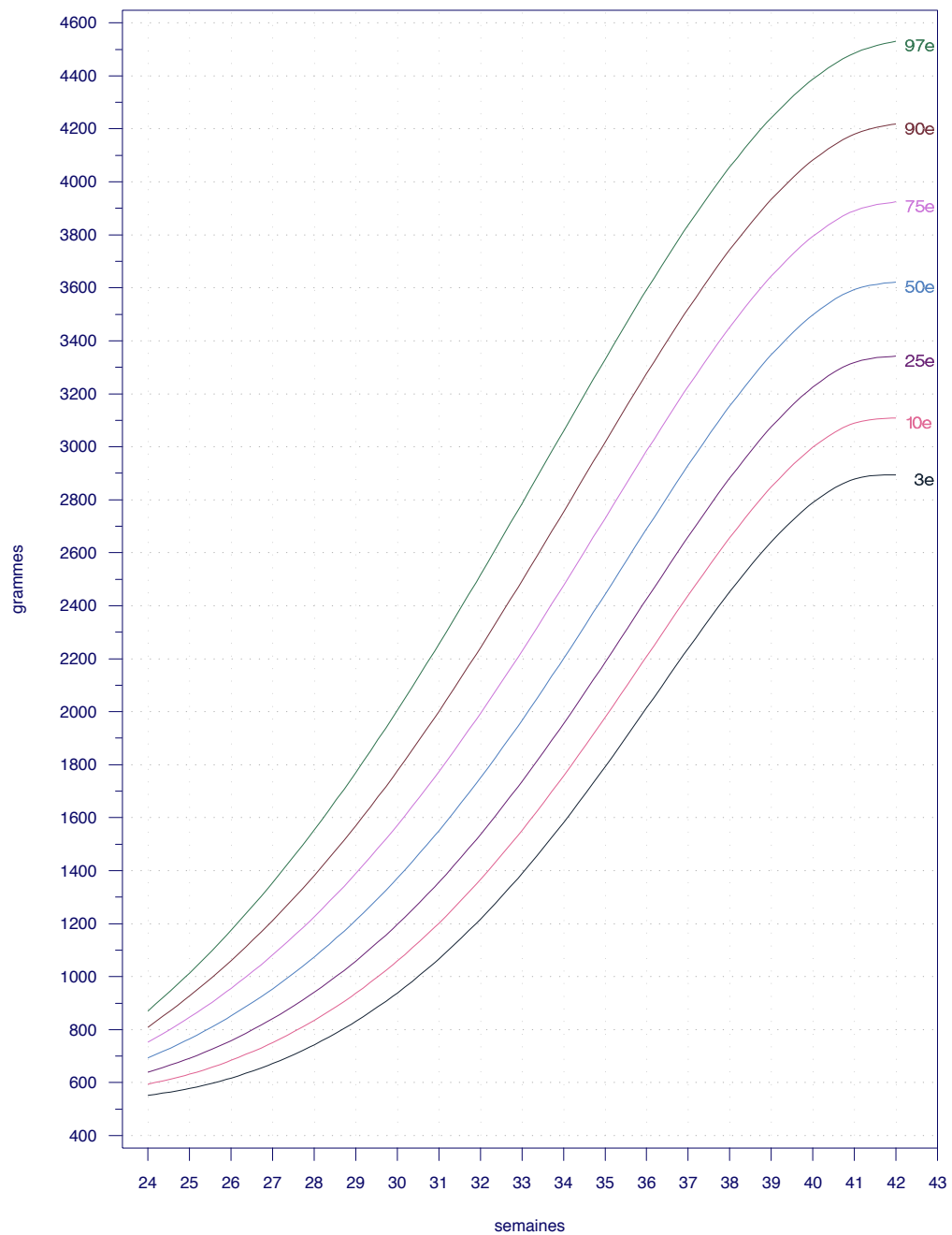
Cependant, nous avons observé que l'administration de LC au-delà de 20% était associée significativement avec la diminution de l'incidence des BN, laissant supposer les vertus protectrices du LC par rapport au LP.

Ce travail incite à progresser dans la prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés grands prématurés, au moins sur deux plans: permettre l'administration précoce du lait maternel et particulièrement du colostrum, et augmenter la fraction de lait cru dans leur régime alimentaire. Ceci passe par un meilleur soutien des mères désirant allaiter leur enfant.

Enfin, ce travail ouvre sur un nouveau champ d'investigation: l'intérêt du colostrum dans l'alimentation du nouveau-né grand prématuré.

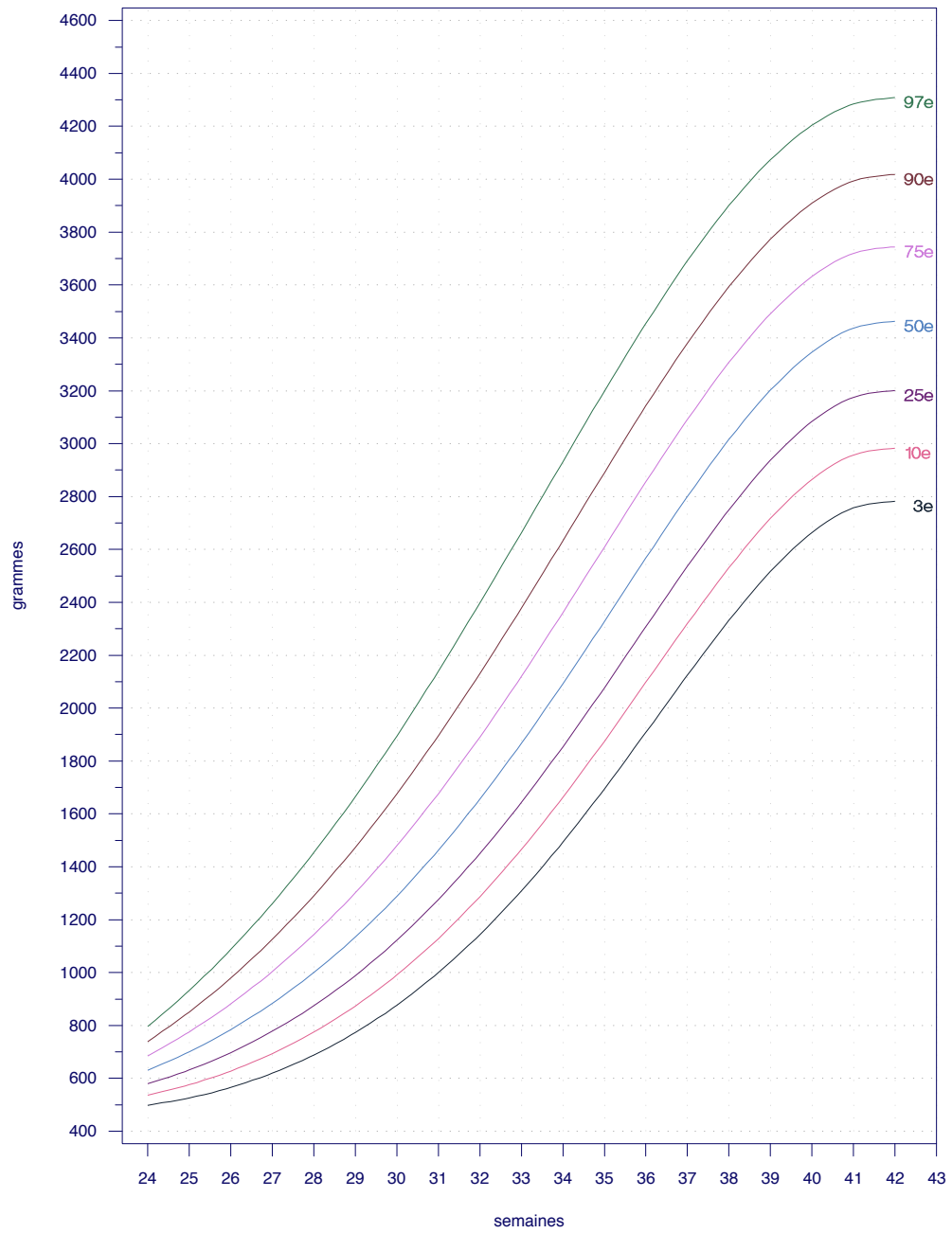
VI. ANNEXE 1 : COURBES DE CROISSANCE AUDIPOG

POIDS DES GARÇONS



ANNEXE 1 : COURBES DE CROISSANCE AUDIPOG

POIDS DES FILLES



VII. ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE NUTRITION ENTÉRALE À DÉBIT CONTINU

Nom	
PN (en grammes)	1000
Taille (cm)	
PC (cm)	24
Protocole NE	
Nb jours de vie à l'inclusion	7
Nb jours de vie jusqu'à R7	#N/A
Nb jours de vie avec KTC	
ECUN	
IN	
ATB avant J3	
PCA	
Traitement Méd	
Traitement Chir	
% LSM Jusqu'à R7	100%
Poids à J21	
Poids à J28	

	Ajouter R1	Ajouter R2	Ajouter R3	Ajouter R4	Ajouter R5	Ajouter R6	Ajouter R7	R8	R9	R10
Poids(en grammes) suivi										
Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NE (ml/kg/j)	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240
NE limitée (ml/kg/j)	24	48	72	96	120	144	168	192	200	200
NE (ml/j)	24	48	72	96	120	144	168	192	200	200
LM (ml/j)										
LSM (ml/j)	24	48	72	96	120	144	168	192	200	200
% LSM (ml/j)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Eoprotine	0	0	0	0	Eoprotine	Eoprotine	Eoprotine	Eoprotine	Eoprotine	Eoprotine
NE (kCal/j)	16,32	32,64	48,96	65,28	96	115,2	134,4	153,6	160	160
NE (kCal/kg/j)	16,32	32,64	48,96	65,28	96	115,2	134,4	153,6	160	160
Quantité dans la seringue	3	6	9	12	15	18	21	24	25	25
Débit horaire	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	8,33	8,33
NP (kCal/j)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NP (kCal/kg/j)	16,32	32,64	48,96	65,28	96	115,2	134,4	153,6	160	160
NE+NP(kCal/kg/j)										
KTC	KTVO	KTVO	KTVO	KTVO	KTVO	KTVO	ktvo	ktvo	ktvo	ktvo
Etat respiratoire	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS

VIII. ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DE BELL

	Stades	Signes généraux	Signes intestinaux	Signes radiologiques
ECUN stade I Douteuse	IA suspectée	- apathie /agitation - apnée / bradycardie - dysrégulation thermique +/- CRP élevée	- augmentation des volumes des résidus gastriques - vomissements - distension abdominale modérée +/- méléna	- aspect normal ou dilatation des anses intestinales - iléus modéré (anse fixée)
	IB Probable	Idem IA	Idem IA + rectorragies	Idem IA
ECUN stade II Prouvée	IIA Gravité faible	Idem IA	Idem IA + Météorisme abdominal avec silence auscultatoire	- dilatation intestinale - pneumatose intestinale - iléus
	IIB gravité moyenne	Idem IA +/- - acidose métabolique - thrombopénie	Idem IIA + - défense - paroi abdominale inflammatoire	Idem IIA + pneumatose portale +/- épanchement péritonéal
ECUN stade III sévère	IIIA sans perforation intestinale	Idem IIB + - hypotension - apnées et bradycardie sévères - acidose métabolique et respiratoire - neutropénie - thrombopénie +/- CIVD +/- SDRA	Idem IIB + - péritonite - distension abdominale sévère avec contracture	Idem IIB + Epanchement péritonéal
	IIIB avec perforation intestinale	Idem IIIA	Idem IIIA	Idem IIIA + pneumopéritoine

IX. LISTE DES ABRÉVIATIONS

BN : Bactériémie nosocomiale

CMV : Cytomégalovirus

CVC : Cathéter veineux central

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

G : Grammes

IgA : Immunoglobulines de type A

J3 : 3^{ème} jour de vie

J21 : 21^{ème} jour de vie

J28 : 28^{ème} jour de vie

LC : Lait de mère cru

LP : Lait de femme pasteurisé

NE : Nutrition entérale

NEDC : Nutrition entérale à débit continu

NP : Nutrition parentérale

PC : Périmètre crânien

PCA : Persistance du canal artériel

PN : Poids de naissance

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

SOG : Sonde oro-gastrique

TN : Taille de naissance

X. BIBLIOGRAPHIE

1. Oftedal OT. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Anim Int J Anim Biosci.* mars 2012;6(3):355-68.
2. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* févr 2013;60(1):189-207.
3. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* juin 1999;103(6 Pt 1):1150-7.
4. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 22 déc 1990;336(8730):1519-23.
5. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics.* sept 1998;102(3):E38.
6. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* janv 2003;157(1):66-71.
7. Blaymore Bier J-A, Oliver T, Ferguson A, Vohr BR. Human milk reduces outpatient upper respiratory symptoms in premature infants during their first year of life. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* août 2002;22(5):354-9.
8. Contreras-Lemus J, Flores-Huerta S, Cisneros-Silva I, Orozco-Vigueras H, Hernández-Gutiérrez J, Fernández-Morales J, et al. Morbidity reduction in preterm newborns fed with milk of their own mothers. *Bol Méd Hosp Infant México.* oct 1992;49(10):671-7.
9. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juill 2007;27(7):428-33.
10. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* janv 2009;29(1):57-62.
11. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, Takahashi S, Kajino M, Takase M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* déc 2007;49(6):894-7.
12. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol.* févr 2012;29(2):121-6.

13. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*. juill 2006;118(1):e115-23.
14. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*. oct 2007;120(4):e953-9.
15. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*. avr 2010;67(4):357-62.
16. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 10 févr 2001;357(9254):413-9.
17. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. févr 2013;60(1):49-74.
18. Lönnerdal B. Human milk proteins: key components for the biological activity of human milk. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:11-25.
19. Valentine CJ, Morrow G, Fernandez S, Gulati P, Bartholomew D, Long D, et al. Docosahexaenoic Acid and Amino Acid Contents in Pasteurized Donor Milk are Low for Preterm Infants. *J Pediatr*. déc 2010;157(6):906-10.
20. Valentine CJ, Morrow G, Pennell M, Morrow AL, Hodge A, Haban-Bartz A, et al. Randomized controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in midwestern U.S. human milk donors. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. févr 2013;8(1):86-91.
21. Martin MA, Lassek WD, Gaulin SJC, Evans RW, Woo JG, Geraghty SR, et al. Fatty acid composition in the mature milk of Bolivian forager-horticulturalists: controlled comparisons with a US sample. *Matern Child Nutr*. juill 2012;8(3):404-18.
22. Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? *Pediatr Clin North Am*. avr 2001;48(2):415-23.
23. Allen LH. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Adv Nutr Bethesda Md*. mai 2012;3(3):362-9.
24. Dawodu A, Zalla L, Woo JG, Herbers PM, Davidson BS, Heubi JE, et al. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. *Matern Child Nutr*. 19 juin 2012;

25. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Pigozzi R, Boner AL. Transforming growth factor-beta is elevated in unpasteurized cow's milk. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. févr 2009;20(1):42-4.
26. Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, O'Connor DL, Field CJ. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme*. avr 2011;36(2):175-82.
27. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT, et al. Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. sept 2011;31(9):593-8.
28. Liebhaber M, Lewiston NJ, Asquith MT, Olds-Arroyo L, Sunshine P. Alterations of lymphocytes and of antibody content of human milk after processing. *J Pediatr*. déc 1977;91(6):897-900.
29. Goldblum RM, Dill CW, Albrecht TB, Alford ES, Garza C, Goldman AS. Rapid high-temperature treatment of human milk. *J Pediatr*. mars 1984;104(3):380-5.
30. Afssa. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons [Internet]. 2005 [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/2012/NEOCAT12_Rapport.pdf
31. National Healthcare Safety Network. Central Line Associated Bloodstream Infection (CLABSI) Event [Internet]. [cité 6 oct 2014]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
32. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. janv 1978;187(1):1-7.
33. Williamson S, Finucane E, Ellis H, Gamsu HR. Effect of heat treatment of human milk on absorption of nitrogen, fat, sodium, calcium, and phosphorus by preterm infants. *Arch Dis Child*. juill 1978;53(7):555-63.
34. Montjaux-Régis N, Cristini C, Arnaud C, Glorieux I, Vanpee M, Casper C. Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2011;100(12):1548-54.
35. Andersson Y, Sävman K, Bläckberg L, Hernell O. Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants. *Acta Paediatr*. oct 2007;96(10):1445-9.
36. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. août 2005;116(2):400-6.
37. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*. sept 2003;112(3 Pt 1):607-19.

38. Michel M-P, Gremmo-Féger G, Oger E, Sizun J. [Pilot study of early breastfeeding difficulties of term newborns: incidence and risk factors]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. mai 2007;14(5):454-60.
39. Lutsiv O, Pullenayegum E, Foster G, Vera C, Giglia L, Chapman B, et al. Women's intentions to breastfeed: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. nov 2013;120(12):1490-8.
40. Nagulesapillai T, McDonald SW, Fenton TR, Mercader HFG, Tough SC. Breastfeeding difficulties and exclusivity among late preterm and term infants: results from the all our babies study. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. août 2013;104(4):e351-6.
41. Davanzo R, Travan L, Brovedani P. Practical strategies for promoting breastfeeding in neonatal intensive care. *Minerva Pediatr*. juin 2010;62(3 Suppl 1):205-6.
42. Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, McCormick F, Rice S, King SE, et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. août 2009;13(40):1-146, iii - iv.
43. Spatz DL. Ten steps for promoting and protecting breastfeeding for vulnerable infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. déc 2004;18(4):385-96.
44. Esteves TMB, Daumas RP, Oliveira MIC de, Andrade CA de F de, Leite IC. Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. *Rev Saúde Pública*. août 2014;48(4):697-708.
45. Murase M, Nommsen-Rivers L, Morrow AL, Hatsuno M, Mizuno K, Taki M, et al. Predictors of Low Milk Volume among Mothers Who Delivered Preterm. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. 25 juill 2014;
46. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. mars 2013;40(1):1-10.
47. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 20 janv 2011;364(3):255-64.
48. Trahair JF, Harding R. Ultrastructural anomalies in the fetal small intestine indicate that fetal swallowing is important for normal development: an experimental study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420(4):305-12.
49. Johnson LR. The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*. févr 1976;70(2):278-88.
50. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and minimal enteral feeding. *Acta Paediatr Scand*. sept 1986;75(5):719-23.
51. Berseth CL. Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr*. nov 1990;117(5):777-82.

52. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* févr 1986;33(1):179-201.
53. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL, Red Neonatal Neocosur. Survival and morbidity of very low birth weight infant in a South American Neonatal Network. *Arch Argent Pediatr.* oct 2014;112(5):405-12.
54. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics.* oct 2012;130(4):e957-65.
55. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* févr 2006;117(2):e137-42.
56. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 7 oct 2006;368(9543):1271-83.
57. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 20 janv 2011;364(3):255-64.
58. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol.* janv 2014;3(1):1-9.
59. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juin 2006;26(6):342-7.
60. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* mars 2013;40(1):27-51.
61. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr.* oct 1989;115(4):646-51.
62. Claud EC. Neonatal Necrotizing Enterocolitis -Inflammation and Intestinal Immaturity. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.* sept 2009;8(3):248-59.
63. Snyder JD, Walker WA. Structure and function of intestinal mucin: developmental aspects. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):351-6.
64. Rouwet EV, Heineman E, Buurman WA, ter Riet G, Ramsay G, Blanco CE. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatr Res.* janv 2002;51(1):64-70.
65. Udall JN. Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* juill 1990;117(1 Pt 2):S33-43.

66. Lebenthal A, Lebenthal E. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 1999;23(5 Suppl):S3-6.
67. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics.* avr 2011;127(4):635-41.
68. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* oct 2013;33(10):786-90.
69. Bak S-Y, Lee S, Park J-H, Park K-H, Jeon J-H. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* mars 2013;56(3):112-5.
70. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med Oxf Engl.* oct 2012;22(5):332-7.
71. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2002;34(5):524-8.
72. Hosea Blewett HJ, Cicalo MC, Holland CD, Field CJ. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res.* 2008;54:45-80.
73. Chantry CJ, Wiedeman J, Buehring G, Peerson JM, Hayfron K, K'Aluoch O, et al. Effect of flash-heat treatment on antimicrobial activity of breastmilk. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* juin 2011;6(3):111-6.
74. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* févr 2009;98(2):229-38.
75. Poroyko V, Morowitz M, Bell T, Ulanov A, Wang M, Donovan S, et al. Diet creates metabolic niches in the «immature gut» that shape microbial communities. *Nutr Hosp.* déc 2011;26(6):1283-95.
76. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, Fenger-Gron J, Mortensen S, Christesen HT, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* août 2011;22(5):515-20.
77. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD002971.
78. Herrmann K, Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* mai 2014;9:184-90.
79. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD000504.

80. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD000504.
81. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* sept 2012;36(5):506-23.
82. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD001241.
83. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 2005;90(2):F147-51.
84. Premji SS. Standardised feeding regimens: hope for reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2005;90(3):F192-3.
85. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juin 2004;23(6):463-70.
86. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* avr 2014;63(4):559-66.
87. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates--an overview. *Nutrients.* oct 2012;4(10):1490-503.
88. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics.* avr 2010;125(4):648-53.
89. Urzedo JE, Levenhagen MMMD, Pedroso RS, Abdallah VOS, Sabino SS, Brito DVD. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* juin 2014;47(3):321-6.
90. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Touveneau S, Pittet D. Individualized catheter surveillance among neonates: a prospective, 8-year, single-center experience. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* janv 2011;32(1):42-9.
91. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* avr 2007;35(3):177-82.

92. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. août 2002;110(2 Pt 1):285-91.
93. Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J. [Epidemiology of nosocomial infections in neonates]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. mars 2004;11(3):229-33.
94. Järvinen K-M, Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2002;13(4):243-54.
95. Patki S, Kadam S, Chandra V, Bhonde R. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. *Hum Cell*. mai 2010;23(2):35-40.
96. Ichikawa M, Sugita M, Takahashi M, Satomi M, Takeshita T, Araki T, et al. Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology*. févr 2003;108(2):189-95.
97. Indumathi S, Dhanasekaran M, Rajkumar JS, Sudarsanam D. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk. *Cytotechnology*. mai 2013;65(3):385-93.
98. Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res*. févr 2012;71(2):220-5.
99. Sabbaj S, Ibegbu CC, Kourtis AP. Cellular immunity in breast milk: implications for postnatal transmission of HIV-1 to the infant. *Adv Exp Med Biol*. 2012;743:161-9.
100. Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, et al. Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. *Immunology*. août 2010;130(4):597-607.
101. Penttila IA. Milk-derived transforming growth factor-beta and the infant immune response. *J Pediatr*. févr 2010;156(2 Suppl):S21-5.
102. Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka S, Tsujii T. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. *Clin Exp Immunol*. oct 1993;94(1):220-4.
103. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J Nutr*. juin 2011;141(6):1181-7.
104. Ustundag B, Yilmaz E, Dogan Y, Akarsu S, Canatan H, Halifeoglu I, et al. Levels of cytokines (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. *Mediators Inflamm*. 14 déc 2005;2005(6):331-6.

105. Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. déc 2007;12(4):211-21.
106. Kulski JK, Hartmann PE. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Aust J Exp Biol Med Sci*. févr 1981;59(1):101-14.
107. Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc*. janv 2009;109(1):137-40.
108. Christen L, Lai CT, Hartmann B, Hartmann PE, Geddes DT. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk. *PloS One*. 2013;8(12):e85867.
109. Akinbi H, Meinen-Derr J, Auer C, Ma Y, Pullum D, Kusano R, et al. Alterations in the host defense properties of human milk following prolonged storage or pasteurization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. sept 2010;51(3):347-52.
110. Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Schimmenti MG, et al. Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Ital J Pediatr*. 2014;40:23.
111. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 17 févr 2001;357(9255):513-8.
112. Hamdan HZ, Abdelbagi IE, Nasser NM, Adam I. Seroprevalence of cytomegalovirus and rubella among pregnant women in western Sudan. *Viol J*. 2011;8:217.
113. Uysal A, Taner CE, Cüce M, Atalay S, Göl B, Köse S, et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*. sept 2012;286(3):605-8.
114. Zhang S, Hu L, Chen J, Xu B, Zhou Y-H, Hu Y. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women and association with adverse pregnancy/neonatal outcomes in Jiangsu province, China. *PloS One*. 2014;9(9):e107645.
115. Doctor S, Friedman S, Dunn MS, Asztalos EV, Wylie L, Mazzulli T, et al. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2005;94(1):53-8.
116. Asanuma H, Numazaki K, Nagata N, Hotsubo T, Horino K, Chiba S. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol*. 1996;40(3):201-4.
117. Hotsubo T, Nagata N, Shimada M, Yoshida K, Fujinaga K, Chiba S. Detection of human cytomegalovirus DNA in breast milk by means of polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol*. 1994;38(10):809-11.

118. Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2 juin 2001;357(9270):1800.
119. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. janv 1998;17(1):53-8.
120. Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics*. juin 2003;111(6 Pt 1):1333-6.
121. Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KG, Riedel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child*. mai 1979;133(5):482-5.
122. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*. sept 1983;72(3):295-9.
123. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 8 mai 1980;302(19):1073-6.
124. Bryant P, Morley C, Garland S, Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. sept 2002;87(2):F75-7.
125. Mussi-Pinhata MM, Pinto PCG, Yamamoto AY, Berencsi K, de Souza CBS, Andrea M, et al. Placental transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. *J Med Virol*. févr 2003;69(2):232-9.
126. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. févr 1992;11(2):93-9.
127. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr*. févr 1981;98(2):281-7.
128. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr*. sept 1985;107(3):451-6.
129. Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2012;101(4):e167-72.
130. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. mars 2014;133(3):e609-15.

XI. RÉSUMÉ

OBJECTIF :

Evaluer l'effet du lait maternel cru par rapport au lait de femme pasteurisé sur le nombre de jour de vie pour atteindre l'autonomie digestive chez des nouveau-nés prématurés de moins de 1200 grammes (g). Nous nous sommes également intéressés à l'effet du lait cru sur la croissance, ainsi que sur la survenue d'entérocrites ulcéro-nécrosantes (ECUN) et d'infections nosocomiales concomitantes du port d'un cathéter veineux central (CVC).

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Étude prospective, mono centrique, concernant des nouveau-nés prématurés de poids de naissance (PN) inférieur à 1200 grammes (g), composée de deux périodes. Une période « protocole de nutrition entérale » allant du premier jour d'alimentation, jusqu'à l'obtention d'un volume de nutrition entérale (NE) égal à 130 kCal/kg/j, permettant une autonomie digestive. A l'issue de cette période, les nouveau-nés étaient divisés en deux groupes en fonction du pourcentage de lait maternel cru reçu: groupe « lait cru » (LC) pour nouveau-nés alimentés avec plus de 20% de lait de mère cru, groupe « lait pasteurisé » (LP) pour les nouveau-nés alimentés majoritairement avec du lait de femme pasteurisé (<20% de LC de leur mère). Puis une période « surveillance » s'étendant de la fin du protocole de nutrition entérale jusqu'au 28^{ème} jour de vie (J28). Le critère de jugement principal était le nombre de jours nécessaires pour atteindre l'autonomie digestive. Durant ces deux périodes, un recueil de données quotidien était réalisé permettant la surveillance de la tolérance digestive, de la croissance, de la survenue d'éventuelles infections nosocomiales (IN), ou de tableaux clinico-biologiques évocateurs d'une infection à CMV.

RÉSULTATS :

98 patients ont été inclus dans l'analyse, 49 dans chaque groupe. Le terme médian était 28 semaines d'aménorrhée + 3 jours, et le poids médian était 1030 g. Le nombre de jours médian pour atteindre l'autonomie digestive était de 10 jours dans les deux groupes (p=0,54). La densité d'incidence globale de l'IN pour 1000 jours de port de CVC était de 7,2/1000. Cette densité d'incidence était significativement plus élevée dans le groupe LP (9,3/1000) que dans le groupe LC (5,2/1000) (RR = 1,79 IC 95% 1,28-2,52). Le poids médian à J21 et J28 était supérieur dans le groupe LP (p=0,033). L'incidence de l'entérocrite ulcéro-nécrosante était de 2,04% dans le groupe LP et 0% dans le groupe LC (p=0,49).

CONCLUSION :

Nous avons observé une aussi bonne tolérance du lait de mère cru par rapport au lait de femme pasteurisé dans l'alimentation des nouveau-nés grands prématurés. De plus, les nouveau-nés ayant reçu plus de 20% de lait cru ont présentés une densité d'incidence d'IN concomitantes du port d'un CVC significativement inférieure à ceux recevant majoritairement du lait humain pasteurisé, ainsi qu'un taux d'ECUN nul. En revanche, ces mêmes nouveau-nés ont présentés une prise de poids inférieure à ceux du groupe LP.

XII. SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »