Impact à 1 an de vie de l'administration oropharyngée du colostrum chez le nouveau-né prématuré de terme inférieur ou égal à 32 semaines d'aménorrhée

Anne-Lise Luci

▶ **To cite this version:**

Anne-Lise Luci. Impact à 1 an de vie de l'administration oropharyngée du colostrum chez le nouveau-né prématuré de terme inférieur ou égal à 32 semaines d'aménorrhée. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03020059

HAL Id: dumas-03020059

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03020059

Submitted on 23 Nov 2020

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE
ANNEE 2020

Impact à 1 an de vie de l'administration oropharyngée du colostrum chez le nouveau-né prématuré de terme ≤ 32 semaines d'aménorrhée

Thèse d'exercice de médecine

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2020
à la Faculté de Médecine de Nice par
Madame Anne-Lise LUCI
Née le 1 Juin 1991 à Nice
Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine
Spécialité Pédiatrie

Jury :

Monsieur le Professeur BERARD Etienne	Président du Jury
Monsieur le Professeur BONGAIN André	Assesseur
Monsieur le Docteur TRAN Antoine	Assesseur
Monsieur le Docteur ELENI DIT TROLLI Sergio	Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr. DELLAMONICA jean**
Étudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)

M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean
M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand

M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude

M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M. FUZIBET Jean-Gabriel
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre

M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GIBELIN Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. THYSS Antoine
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe M.
GASTAUD Marcel

M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

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.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements – Aux membres du jury

A Monsieur le Président du jury, le Professeur Etienne BERARD,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement lors des gardes en réanimation néonatale. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse, le Docteur Sergio ELENI DIT TROLLI,

Je te remercie pour ton aide précieuse et ta patience tout au long de ce travail. Merci de m'avoir fait partager ton savoir tout au long de mon semestre et des gardes de réanimation néonatale. C'est avec nostalgie que je quitte ce service ainsi que tout le personnel soignant.

A Monsieur le Professeur André BONGAIN,

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail en apportant votre expertise dans votre domaine, la gynécologie-obstétrique. Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Antoine TRAN,

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Je te remercie pour ta bonne humeur et ta pédagogie pendant mon semestre aux urgences et pendant mes gardes. C'est un réel plaisir d'avoir travaillé avec toi.

Remerciements – Aux équipes de Pédiatrie

A l'équipe de la médecine 5 de Lenval,

Premier semestre d'internat, premières galères et premières révélations. Merci à l'équipe paramédicale de m'avoir aidé dans mes premiers pas d'interne, vous êtes de réelles petites fées pour les bébés internes. Merci aux médecins du service pour leur pédagogie et au Dr Marie-Amélie DUBOIS, toujours bienveillante avec moi.

A l'équipe d'hématologie pédiatrique,

Une équipe tellement exceptionnelle ! Merci de m'avoir tant appris, de m'avoir épaulée, de m'avoir intégrée dans votre équipe. Je remercie particulièrement le Dr POIREE pour sa gentillesse et sa pédagogie, le Dr SOLER pour son sens clinique et sa bonne humeur et le Dr MONPOUX pour sa pédagogie en ce qui concerne l'hématologie bénigne. C'est un service qui m'a beaucoup fait grandir.

A l'équipe de réanimation néonatale et de néonatalogie,

Aux médecins, Dr Florence CASAGRANDE, Dr Julie OERTEL, Dr Gwenn VERZAT, Dr Stéphanie DESMET, Dr Anne-Marie MAILLOTTE : merci pour ces enseignements transmis tout au long de ces 2 semestres, pour vos anecdotes, votre bienveillance.

Merci au Dr Bérangère FRANCOIS-GARRET de m'avoir aidé dans ce travail et transmis ses connaissances. Tu es un modèle de réussite !

Et à toute la fantastique équipe paramédicale…il serait difficile de citer tout le monde mais ne changez rien. Merci pour tout.

A l'équipe des urgences pédiatriques,

Quel semestre ! Une équipe de choc. Merci à aux infirmières, puéricultrices et aux pédiatres, pour cette formation continue tout au long de mon internat lors des gardes aux urgences.

A l'équipe de la médecine 4 de Lenval,

Un des semestres les plus enrichissants. Merci à l'équipe de m'avoir si bien intégrée.

A mes chefs, Dr Mathilde BUTORI, Dr Sibylle BLANC, Dr Stéphanie BERTHET, Dr FEHAM, merci pour votre présence, votre soutien, votre apprentissage.

A l'équipe de réanimation pédiatrique,

Dernier semestre de mon internat et pas des moindre. Quel modèle d'équipe … ! Vous faites un travail passionnant et votre dévouement est formidable.

Merci aux médecins, Dr AFANETTI, Dr BARTHELEMY, Dr DUPONT, Dr GONDON pour votre enseignement si précieux.

Et enfin à l'équipe pédiatrique de Grasse,

Merci à l'équipe et aux médecins, Dr NGUYEN, Dr DESSE, Dr CADET, Dr BLEUSE, Dr DESMONTILS, Dr PINCEMAILLE, Dr CHAVANES, pour ce semestre et de m'accueillir dans votre équipe en tant qu'assistante. C'est un plaisir de pouvoir travailler avec vous !

A mes co-internes, merci de m'avoir accompagnée tout au long de cet internat !

A mes co-internes de médecine générale, mention spéciale à Margaux, ma plus belle rencontre, quel plaisir d'avoir bossé avec toi ! Merci aussi à Damien d'avoir été mon maïeuticien particulier pendant ce semestre si particulier.

A TOUS mes co-internes de pédiatrie pour cette belle aventure, plus spécialement mes acolytes de semestres Chloé, Sidonie, Sophie, Jennifer Rondel.

A mes pref', merci pour ces moments de partages, de rires, d'apéro :

A Mathilde, modèle de réussite et tellement drôle, sans toi le DIU d'infectio n'aurait pas été pareil, haha.

A Amandine, modèle de perfection et toujours partante pour faire la fête !

A Ivana, on a tous besoin d'une Ivana dans sa vie, heureuse que tu fasses partie de la mienne.

A Jade, 2 semestres ensemble, des pauses déjeuner sur la plage pendant notre semestre aux urgences… et on se retrouve bientôt à Grasse pour de nouvelles aventures !

Un dernier merci à Christine GRAGNOLA, le rayon de soleil de l'hôpital Lenval.

Remerciements – A la famille

A mes parents, Pina et Bruno,
Pour leur soutien inconditionnel, pour m'avoir chouchouté depuis ma plus tendre enfance, aujourd'hui je deviens « grande ». Merci. Tu vois Maman, je te l'avais dit !
Je suis fière d'être votre fille et des valeurs que vous m'avez inculqué.

A ma sœur et à mes frères : Isabella, Giovanni et Pierre-Claude,
Et voilà, le bébé de la famille de vient « Docteur » ! Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours, c'est aussi un peu grâce à vous que j'en suis arrivée là.
Que « mémé dreams » se tienne tranquille, Adeude n'a plus peur d'elle, haha.

A mes neveux et nièce : Laura, Andrea, Baptiste, Elena,
Cool que vous ayez accepté que je vous fasse des vaccins pour m'entrainer à être un bon pédiatre ! … Plus sérieusement, j'ai adoré vous chérir lorsque vous étiez tout petits et je vous aime très fort. Je suis fière d'être votre « Tata Lili ». Et oui, je suis une adulte !

A Béa, qui m'a vu grandir !

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, je suis nostalgique des soirées dansantes de Noel, des vacances d'été où on se retrouvait à 17 dans une maison …

Alla Famiglia in Italia, in Australia, vi penso sempre!

A mon Parrain et ma Marraine, que j'aime tant.

A ma belle-famille,
Catherine et Thierry, je sais quelle chance j'ai d'avoir des beaux parents comme vous !
A Robin et Pascale, « Bientôt ça f'ra déjà 4 semaines de confinement, dans ton appart' et c'est toujours aussi accueillant… » : à nos soirées confinées, à nos soirées folles lisboètes.
A Clément et Valentine, à quand nos prochaines vacances ensemble !?

A mon mari, Thomas,

Bientôt 14 ans que nous sommes ensemble, de simples adolescents qui un jour se sont aimés et ont évolué ensemble malgré certains moments difficiles. Nous deux c'est pour la vie.
Merci de supporter mon côté schizophrène depuis tout ce temps !

A ma fille, Victoire,

Bientôt 5 mois que tu as changé ma vie à jamais, si un jour tu lis cette thèse, sache que je t'aime plus que tout.

Et aux absents, à celle partie trop tôt,

A mes grands-parents, vous auriez été fiers ! Ai miei Nonni, sarebbero stati orgogliosi !
A Letizia, j'aurais tellement aimé partager cette aventure avec toi… tu es souvent dans mes pensées… ton sourire restera à jamais gravé dans ma mémoire.

Remerciements – Aux amis fidèles

A Maud et Wafaa,
Les vietnamiennes, motorbike forever… on en a eu des crises de fous rires ! Je vous aime tellement, vous êtes mon évidence, sans vous mon externat n'aurait pas été le même… merci d'être toujours là pour moi.

A Victoria, merci pour les séances de sport et le soutien durant la D4.

A Chloé, la petite princesse number one !

A Myriam, pour ce déhanché de folie.

A Christel, ma ninette,
Que de souvenirs ensemble, tu es présente dans ma vie depuis plus de 15 ans et j'espère pour toujours. Sache que tu comptes beaucoup pour moi !

A « l'équipe des boss »,
Sarah, Camille, Aymeric, Clément … Nazareth forever !

A tous les autres, merci de faire partie de ma vie !

Table des matières

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS 16

I. INTRODUCTION 17

II. MATERIEL ET MÉTHODES 20

1. DESCRIPTION DE L'ETUDE 20
2. CRITERES D'INCLUSION, DE NON-INCLUSION ET D'EXCLUSION 20
3. DEROULEMENT DE L'ETUDE 20
A. PHASE D'INCLUSION ET D'INTERVENTION 21
B. PHASE DE SUIVI ET COLLECTE DES DONNEES 21
4. ANALYSE STATISTIQUE 22

III. RESULTATS 24

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION 24
2. COMPARAISON DES GROUPES COLOSTRUM (C) ET TEMOIN (T) A 12 MOIS DE VIE 26

IV. DISCUSSION 29

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 33

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 34

VII. RESUME 38

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS

APLV : Allergie aux protéines de lait de vache

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHU : Centre hospitalier universitaire

C : Colostrum

CPP : Comité de protection des personnes

sCD14 : Cluster de Différenciation spécifique 14

DBP : Dysplasie broncho pulmonaire

DHA : Acide docosahexaénoïque

ECUN : Entérocolite ulcéro nécrosante

EGF : Epidermal growth factor

HMOs : Human milk oligosaccharide

IgA : Immunoglobulines A

IGF-1 : Insuline-like growth factor-1

IL : Interleukine

ω-3 : Acides gras Oméga-3

OMA : Otite moyenne aigue

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-larynx

PCA : Persistance du canal artériel

PMI : Protection maternelle infantile

RCIU : Retard de croissance intra utérin

SA : Semaines d'Aménorrhée

T : Témoin

TGF-β : Transforming growth factor β

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

I. INTRODUCTION

Le lait maternel est considéré comme l'alimentation idéale du nouveau-né qu'il soit né à terme ou prématuré (1). Sa composition évolue au cours du temps, ce qui lui confère la propriété unique de s'adapter jour après jour aux besoins du nouveau-né. Le colostrum représente le premier fluide produit par les lactocytes lorsque les jonctions serrées de l'épithélium mammaire se déploient. Cette période « colostrale » ou lactogenèse de stade I, débute au cours de la grossesse et s'achève dans les 48 à 72 heures du post-partum au moment de la « montée laiteuse » ou lactogenèse de stade II sécrétrice du lait « mature ».

Chez le nouveau-né prématuré, la promotion de l'allaitement maternel constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale (2,3). Plusieurs obstacles limitent la mise en place de l'allaitement chez les nouveau-nés prématurés tels que les complications de la prématurité, la séparation mère-enfant prolongée, les facteurs émotionnels, le retard à la montée de lait ou les volumes de lait plus faibles qu'à terme. Des études américaines et canadiennes rapportent des taux d'allaitement plus faibles dans cette population (4,5). Selon une étude européenne, le taux d'allaitement maternel chez les nouveau-nés grands prématurés est inférieur à celui du nouveau-né à terme, et ce indépendamment du pays étudié (6). De surcroît, c'est en France que ce taux est le plus bas (26% contre 70% en Italie par exemple) : le colostrum était rarement donné dans les services de Réanimation Néonatale. Comme le rapportait le travail de Butori. et al. dans notre service, seuls 16% des 98 nouveau-nés prématurés avaient reçu du colostrum (7). Plus récemment, une meilleure promotion de l'allaitement maternel a permis une optimisation du don de colostrum.

Le colostrum se distingue du lait mature par sa couleur jaunâtre, sa consistance visqueuse, son faible volume et sa composition. Il est plus riche en protéines, en facteurs immunitaires (Immunoglobulines A ou IgA, cytokines anti-inflammatoires, lactoferrine, leucocytes) et de croissance (Epidermal Growth Factor ou EGF, Transforming Growth Factor β ou TGF-β), en vitamines liposolubles (vitamine A, E et caroténoïdes) et en oligo-éléments (zinc) (8–10). Aussi, les Human Milk Oligosaccharides (HMOs), présents en grande quantité dans le colostrum, aident à établir un microbiote intestinal sain et modulent le système immunitaire du nouveau-né (9). Le terme de naissance influence sa composition en facteurs bioactifs (11–13). Le colostrum maternel d'un nouveau-né prématuré de 30 semaines d'aménorrhée (SA) est plus riche en IgA, EGF, TGF-β que celui d'un nouveau-né à terme. En revanche, en dessous de 30 SA, le taux de ces facteurs chute (13).

Alors que les bénéfices liés à l'allaitement maternel durant les premiers mois de vie sont souvent démontrés, les études s'intéressant à l'administration précoce de colostrum sont rares. La première partie de ce travail avait pour objectif d'étudier l'impact de l'administration oropharyngée précoce de colostrum en période néonatale sur des nouveau-nés grands prématurés de terme ≤ 32 SA au CHU de Nice. Cette population a été divisée en 2 groupes : le groupe Colostrum (C), exposé au colostrum par voie oropharyngée pendant les premières 48 heures de vie, et le groupe Témoin (T), non exposé. Dans ce travail, le taux de calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation intestinale, était significativement inférieur dans le groupe C comparé au groupe T (58 µg/g vs 113 µg/g). Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant le nombre de jours nécessaires pour atteindre l'autonomie digestive, le taux d'IgA salivaire, la susceptibilité aux infections néonatales précoces et la croissance pondérale des dix premiers jours de vie. La quantité de lait apporté par la mère à son nouveau-né était significativement supérieure dans le groupe C (34% vs 8% du lait total en nutrition entérale).

De par sa composition, le colostrum permettrait de stimuler la maturation digestive, limiter l'inflammation intestinale et la survenue d'évènements infectieux et allergiques. Par conséquent, le colostrum pourrait favoriser la croissance staturo-pondérale d'un nouveau-né prématuré à moyen terme.

Dans la littérature vétérinaire, les molécules colostrales de haut poids moléculaire, composées de 53% d'immunoglobulines, pourraient participer à l'effet stimulant du colostrum sur la croissance des porcelets sevrés. Ces derniers augmentaient leur croissance de 28% lorsque leur alimentation était supplémentée en colostrum. L'action anti-inflammatoire des immunoglobulines diminuerait l'état de stress intense que représente le sevrage chez ces porcelets et favoriserait l'augmentation de leur consommation alimentaire (14).

Beaucoup de complications peuvent survenir autour de la prématurité telles que le retard de croissance in utéro (RCIU), les infections, l'entérocolite ulcéro nécrosante (ECUN), une persistance du canal artériel (PCA) ou une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Par conséquent, il existe un risque réel de retard de croissance extra-utérin ou acquis n'étant pas sans conséquences à long terme. Des études rapportent que chez le nouveau-né prématuré, la chute des Z-scores de poids et de taille de la naissance à la sortie d'hospitalisation est associée à des mauvais scores cognitifs à 24 mois d'âge corrigé (15,16). Les nouveau-nés prématurés, surtout petits pour l'âge gestationnel, semblent courir le risque de développer un retard de croissance post-natal et une altération de la composition corporelle (17) favorisant le

développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte. Ce dernier associe diabète de type 2, obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie et résistance à l'insuline responsables du développement prématuré de maladies cardio-vasculaires (18).

La relation entre colostrum et incidence des allergies durant la petite enfance n'est pas encore bien établie. Des études suggèrent que des composants du colostrum seraient capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de certains allergènes (19–22). Le travail de Munblit. et al. rapporte que la présence d'Interleukine 13 (IL13) dans le colostrum diminuerait la sensibilisation et les allergies alimentaires (23).
L'allaitement pourrait également diminuer le nombre d'infections (digestives, Oto-rhino-laryngées ou ORL et respiratoires) durant la petite enfance, si sa durée est supérieure à 3 mois (24). Victora. et al. rapporte que plus un nourrisson est allaité longtemps, plus sa morbi-mortalité infectieuse diminue (25). Récemment, Morales. et al. rapporte une diminution des épisodes de gastro-entérite aigue chez les nourrissons âgés de 0 à 6 mois lorsqu'ils sont exposés à des quantités plus élevées d'acides gras Oméga-3 (ω-3) et d'acides aminés d'origine colostrale (26). Cependant à ce jour, peu d'études se sont intéressées à l'administration du colostrum eu aux nouveau-nés prématurés.

Ce travail fait suite à cette première partie d'étude, en suivant cette cohorte de patients durant leur première année de vie. L'objectif principal est de comparer la croissance staturo-pondérale entre les groupes Colostrum (C) et Témoin (T) durant cette période. L'objectif secondaire est d'apprécier la survenue d'évènements infectieux et immuno-allergiques dans ces mêmes groupes d'anciens nouveau-nés grands prématurés de terme ≤ 32 SA.

II. MATERIEL ET MÉTHODES

1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, interventionnelle, prospective et comparative, exposé versus non-exposé, menée dans le service de médecine néonatale du CHU de Nice, réalisée sur une période de 11 mois (Avril 2016 à Mars 2017). Cette étude représente la deuxième partie d'un travail ayant répondu à un Appel d'Offre Interne (15-AOI-02), étant approuvée par le CPP (15-052) et l'ANSM ; et déclarée sur le site ClinicalTrials.gov (NCT02650167).

2. Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion

Les anciens nouveau-nés grands prématurés de terme ≤ 32 SA au CHU de Nice de mères affiliées au régime de la sécurité sociale, ayant signé le consentement éclairé relatif à l'étude, et séronégatives pour le VIH, ayant participé à la première partie de l'étude ont été inclus.

Les nouveau-nés atteints de pathologies congénitales de diagnostic anténatal ou néonatal immédiat et ceux dont la mère reçoit un traitement contre-indiquant l'allaitement sont exclus.

La sortie d'étude est définie par un arrêt prématuré de participation, le non-respect du protocole, le retrait du consentement éclairé volontaire, une infection clinique sévère et avérée chez la mère, le décès (sauf décès secondaire à une complication digestive ou infectieuse).

3. Déroulement de l'étude

Le déroulement de la première partie de l'étude repose sur trois périodes : une phase d'inclusion, une phase d'intervention et une phase de suivi des patients de la naissance au dixième jour de vie.

Le déroulement de la deuxième partie de l'étude repose sur une quatrième phase avec mise en place d'un suivi mensuel à partir du troisième mois jusqu'au douzième mois de vie de chaque nourrisson ancien grand prématuré.

A chaque étape de l'étude un recueil de données est complété.

Lorsque le suivi n'atteint pas les 12 mois de vie, le patient est défini comme perdu de vue.

a. Phase d'inclusion et d'intervention

La phase d'inclusion correspond à un entretien entre le pédiatre néonatologiste et la mère. Cet entretien est soit prénatal soit postnatal immédiat. Le projet d'allaitement est abordé et la mère est encouragée dans son choix quel qu'il soit. Le don de colostrum est proposé à chaque femme qu'elle souhaite ou non poursuivre un allaitement. Il n'y a pas de randomisation pour des raisons éthiques : tout nouveau-né prématuré dont la mère souhaite donner son colostrum est inclus dans le groupe Colostrum.

Durant les six premières heures de vie, les patients sont séparés en deux groupes :

- Le groupe Colostrum (C) : nouveau-nés recevant une première administration oropharyngée (tapissage avec une seringue de la face interne de la muqueuse buccale) de colostrum de leur mère, à la dose de 0,2 ml. Le recueil du colostrum se fait par expression manuelle du sein en salle de naissance ou en médecine néonatale. Il est déposé dans une seringue stérile fermée par un bouchon adapté et étiquetée au nom du patient.
- Le groupe Témoin (T) : nouveau-nés n'ayant pas reçu cette première administration de colostrum. Ils reçoivent alors une première administration oropharyngée de lait de lactarium avec la même technique. Le lait de lactarium correspond au lait utilisé quotidiennement dans le service pour la nutrition du nouveau-né prématuré de très faible poids de naissance (Lactarium « Docteur Raymond Fourcade », CHU Bordeaux, 47200 Marmande).

L'administration oropharyngée de colostrum ou de lait de lactarium pendant 48 heures respecte le protocole suivant : première administration avant la 6ème heure de vie puis application de 0,2 ml de colostrum ou de lait de lactarium en oropharyngée avec une seringue toutes les quatre heures pendant 48 heures par l'infirmière puéricultrice en charge du nouveau-né.

b. Phase de suivi et collecte des données

Un cahier d'observation individualisé est ouvert à chaque inclusion de patient. A l'inclusion sont colligées les données suivantes : sexe, terme, modalité d'accouchement (césarienne, voie basse), données anthropométriques à la naissance, prise en charge médicale (assistance respiratoire, antibiothérapie) et type d'allaitement souhaité (don de colostrum ou non, poursuite de l'allaitement ou non).

Le suivi de la première partie de l'étude se fait de la naissance au dixième jour de vie.

Pour la seconde partie de l'étude, le suivi se fait mensuellement, par consultation téléphonique, à partir du troisième mois de vie jusqu'au douzième mois de vie de l'enfant. Un parent ou le médecin traitant (libéral ou de la Protection Maternelle Infantile, PMI) de l'enfant est appelé à chaque consultation.

Lors de la phase de suivi mensuel, sont recueillis dans un tableau les données suivantes :

- La date de la consultation
- Le poids, la taille et le périmètre crânien de l'enfant pour évaluer la croissance staturo-pondérale
- La survenue d'une hospitalisation
- Pour évaluer les évènements immuno-allergiques sont recueillis : la présence de dermatite atopique, d'eczema, d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), de rhinite allergique ou d'asthme allergique
- Pour évaluer la survenue d'évènements infectieux sont recueillis : la présence de fièvre, céphalées, diarrhée, vomissement, toux, otalgie, rhinite et d'éruption cutanée virale
- Pour évaluer la survenue de trouble digestifs sont recueillis : la présence de vomissements, coliques, reflux gastro œsophagien

Le poids, la taille et le périmètre crâniens sont exprimés en Z-score adapté aux nouveau-nés prématurés. Lorsque l'âge post natal du patient suivi est inférieur ou égal à 64 SA, le Z-score est calculé à l'aide du logiciel INTERGROWTH-21st post natal Growth, comprenant des courbes de croissance réalisées à l'aide d'une cohorte de nouveau-nés prématurés d'âges différents grâce à l'étude de Villar. et al. publiée dans The Lancet en 2015 (27). Lorsque l'âge post natal du patient dépasse les 64 SA, les courbes de croissances de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont les seules disponibles.
Nous recueillons aussi la durée de l'allaitement maternel, la présence de fratrie et le mode de garde. Pour chaque enfant, ces données sont précisées par l'investigateur au niveau de la partie « commentaires ».

4. Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires était estimé à 140, soit 70 patients par groupe (pour un risque alpha à 0.05, puissance à 80%) pour mettre en évidence une différence de 2 jours pour obtenir l'arrêt de l'alimentation parentérale, situation bilatérale. Les données de suivi analysées dans la seconde partie de l'étude proviennent de la cohorte issue de la première partie, ainsi il n'y a pas de calcul de nombre de sujet nécessaire pour notre partie d'étude.
Le test paramétrique du chi2 et à défaut le test non paramétrique de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, ont été utilisé le test paramétrique de

Student avec une éventuelle correction de Welch et à défaut le test non paramétrique de Wilcoxon.

Le seuil de significativité retenu est $p<0.05$. Les données sont analysées à l'aide du logiciel de statistique R version 3.6.2.

III. RESULTATS

1. Description de la population

Cent quarante-cinq nouveau-nés prématurés de terme ≤ 32 SA ont été inclus. Seize de ces nouveau-nés ont été exclus : 6 pour cause de décès et 10 pour non-respect du protocole. Ainsi, 129 étaient éligibles avec 82 nouveau-nés dans le groupe C et 47 dans le groupe T. Durant le suivi, 16 patients ont été perdus de vue : 5 dans le groupe T et 11 dans le groupe C. Au total, 113 patients ont été analysés à 12 mois de vie, 71 dans le groupe C et 42 dans le groupe T. Le diagramme de flux est représenté sur la Figure 1.

Les caractéristiques des patients et de leur environnement pendant le suivi jusqu'au 12ème mois sont exposées sur le Tableau 1. L'allaitement était plus important et prolongé dans le groupe colostrum par rapport au groupe Témoin (61 vs 20 nourrissons avec un p<0.001 et de 103,2 vs 46,5 jours avec un p<0.001).

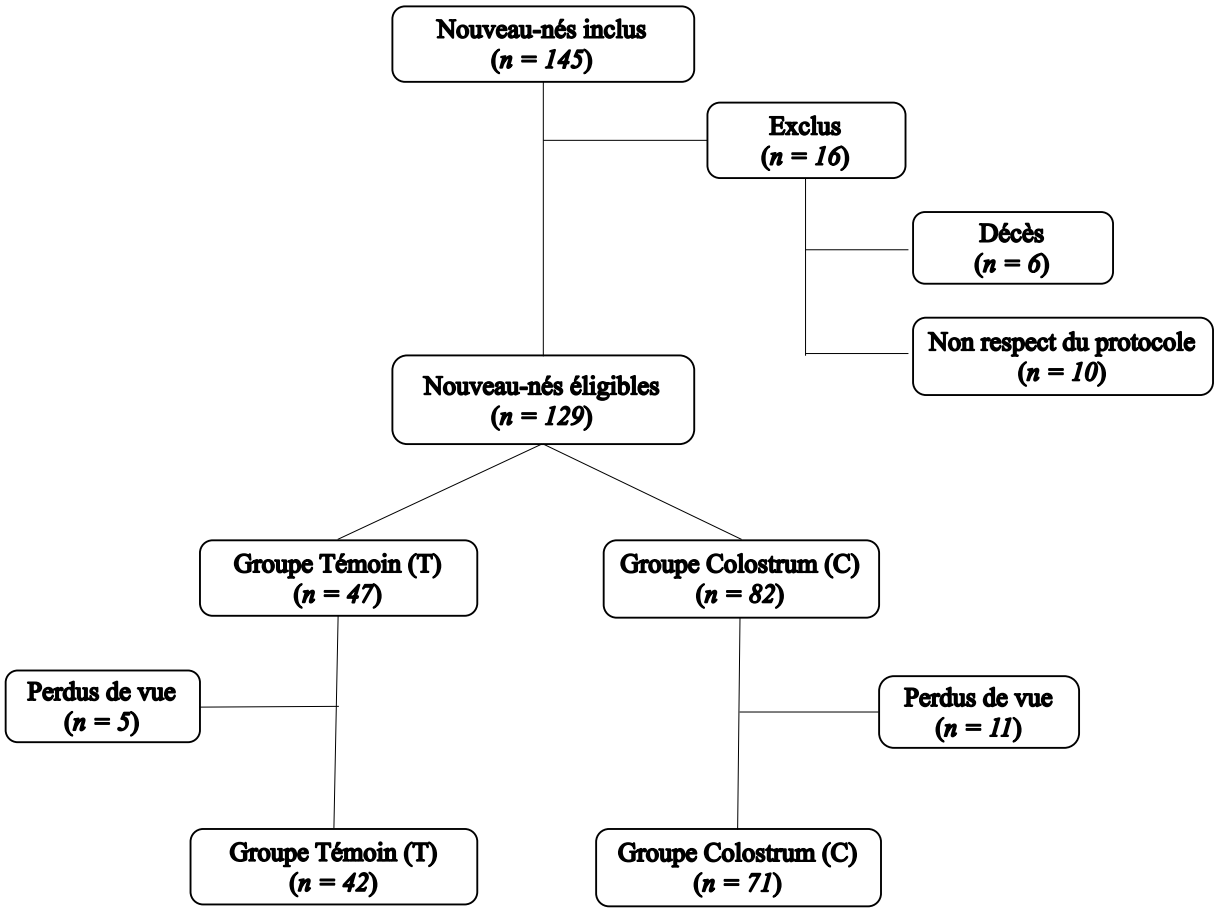

Figure 1 : Diagramme de flux

	Groupe Colostrum (n=71)	Groupe Témoin (n=42)	p-value
Sexe féminin, n	34	18	0.75
Z-score pondéral à la naissance	0.2	0	0.14
RCIU, n	5	3	1
Age, SA	29.2	29.7	0.11
Parent contacté pour le suivi, n	60	33	0.59
Mode de garde, n			
- **Parents**	64	42	0.40
- **Assistante maternelle ou crèche**	4	0	
Fratrie, n			
- **0**	45	24	
- **≥1**	21	11	0.30
- **≥2**	3	5	0.73
Allaitement à la sortie du service, n	61	20	<0.001
Durée d'allaitement, jours	103.2	46.5	<0.001

<u>Tableau 1 :</u> Description de la population et de l'environnement des groupes Colostrum et Témoin.

2. Comparaison des groupes Colostrum (C) et Témoin (T) à 12 mois de vie

Le Z-score pondéral à 1 an était respectivement de -0,6 et -1 dans le groupe Colostrum (C) et Témoin (T) (p=0,051). Pour la taille et le périmètre crânien, le Z-score était respectivement de -1.4 vs -1.5 et de 0 vs -0,1 dans les groupes Colostrum vs Témoin. Les résultats sont exposés dans le tableau 2.

Vingt nourrissons appartenant au groupe C ont présenté au moins un épisode infectieux durant leur première année de vie vs 12 dans le groupe T (p=1). Les évènements infectieux les plus fréquents dans les 2 groupes étaient : la fièvre (9 dans le groupe C vs 5 dans le groupe T) et la rhinopharyngite virale (10 dans le groupe C vs 5 dans le groupe T) (tableau 3).

Les évènements immuno-allergiques concernaient 21 vs 18 nourrissons respectivement dans le groupe Colostrum vs Témoin (p=0,21). La survenue de ces évènements est détaillée dans le tableau 4.

Vingt-trois vs 14 nourrissons ont été hospitalisés au moins une fois durant leur première année de vie, respectivement dans le groupe C vs T (p=1).

Lors de la première année de suivi, 3 vs 0 (p=0,29) nourrissons ont présentés un reflux gastro œsophagien et 1 vs 0 nourrisson (p=1) a présenté des coliques, respectivement dans le groupe Colostrum vs Témoin.

	Groupe Colostrum (n=71)	Groupe Témoin (n=42)	p-value
Poids, g	8739	8388.1	0.12
Poids, Z-score	-0.6	-1	0.051
Taille, cm	71.6	71.3	0.66
Taille, Z-score	-1.4	-1.5	0.31
Périmètre crânien, cm	45.4	45.3	0.71
Périmètre crânien, Z-score	0	-0.1	0.33

Tableau 2 : Croissance staturo-pondérale (poids, taille et périmètre crânien) dans les groupes Colostrum et Témoin à 12 mois de vie.

	Groupe Colostrum (n=71)	Groupe Témoin (n=42)	p-value
Épisodes infectieux, n	21	12	1
Fièvre, n	9	5	1
Rhinopharyngite et/ou toux, n	10	5	1
Otite et/ou angine, n	4	3	0.71
Gastro entérite aigue, n	5	3	1

Tableau 3 : Épisodes infectieux dans les groupes Colostrum et Témoin au cours de la première année de vie.

	Groupe Colostrum (n=71)	Groupe Témoin (n=42)	p-value
Épisodes immuno-allergiques, n	21	18	0.21
Dermatite atopique/eczema, n	10	8	0.64
APLV, n	1	1	1
Rhinite allergique, n	3	0	0.53
Asthme du nourrisson, n	13	13	0.19

Tableau 4 : Épisodes immuno-allergiques dans les groupes Colostrum et Témoin au cours de la première année de vie.

IV. DISCUSSION

Depuis de nombreuses années les effets de l'allaitement sont étudiés chez les nouveau-nés à terme et plus récemment sur les nouveau-nés prématurés. Cependant, l'impact du colostrum sur la santé des nourrissons à moyen terme n'est pas encore clairement établit. Notre étude est une des rares à s'intéresser aux conséquences à moyen terme de l'administration oropharyngée de colostrum chez les nouveau-nés prématurés.

Nos résultats montrent une tendance à un meilleur gain de poids, en Z-score, dans le groupe colostrum ($p=0.051$) ainsi qu'un taux d'allaitement à la sortie d'hospitalisation plus important (85% vs 47,6%, $p<0,001$) et prolongé (103 vs 46 jours, $p<0,001$) que dans le groupe Témoin.

Le schéma de croissance pondérale du nouveau-né à terme est bien connu (28,29). Celui-ci est accéléré par l'allaitement uniquement pendant les 3 premiers mois de vie (24). Finalement, à 1 an le poids des nourrissons alimentés par du lait artificiel sera équivalent voire supérieur, en particulier si l'allaitement maternel est prolongé (supérieur à 4 mois) (22,30). Ce phénomène préviendrait l'obésité en modérant la prise pondérale durant la première année de vie (31).

Dans notre étude, la prise pondérale à 1 an est plutôt en faveur des nourrissons ayant bénéficiés d'une exposition précoce au colostrum. Cette différence de croissance peut s'expliquer de plusieurs façons : un schéma de croissance pondérale en rapport avec les antécédents de prématurité ou un effet propre au groupe colostrum.

Fernandes. et al. observe dans cette population des vitesses de croissance ayant largement dépassé la limite supérieure des courbes de l'OMS, quel que soit le mode d'alimentation (32) nécessaire à ces anciens nouveau-nés prématurés de petit poids dont l'objectif est de limiter un retard de croissance potentiellement acquis et définitif (33,34). Cependant la plupart des études de suivi des anciens grands prématurés rapportent une prise de poids inferieure dans les populations allaitées de manière prolongée mais associée à un meilleur développement cognitif (breastfeeding paradoxe) (35). Dans le groupe Colostrum, la surreprésentation d'enfants allaités au long court ne permet donc pas d'expliquer cette différence.

Declerck. et al. a suivi la croissance pondérale de 1455 porcelets pendant 22 semaines et rapporte que ceux ayant consommé du colostrum étaient plus gros, surtout lorsqu'ils présentaient un faible poids de naissance (36). L'expérience vétérinaire laisse supposer qu'il existe bien une association entre l'exposition précoce au colostrum et la croissance pondérale. Même si la taille de notre cohorte ne nous permet pas d'avoir un résultat significatif, notre étude

serait la première à rapporter cette association à moyen terme chez le nouveau-né grand prématuré. Une étude de plus grande ampleur serait nécessaire pour préciser l'influence du colostrum sur la prise de poids à moyen terme chez les nourrissons anciens prématurés.

Notre étude rapporte un taux d'allaitement à la sortie d'hospitalisation plus important (85% vs 47,6%, p<0,001) et plus prolongé (103 vs 46 jours, p<0,001) dans le groupe Colostrum vs Témoin.
Dans la cohorte EPIPAGE 2, 47,2 % des nouveau-nés très grands prématurés étaient allaités au retour à domicile (37). Nous observons un taux d'allaitement dans le groupe Témoin identique à celui de cette cohorte française. Dans le groupe Colostrum, nous rapportons un taux d'allaitement et une durée d'allaitement nettement supérieur. Ces résultats ne sont pas surprenant, en effet plusieurs études concluent que l'administration précoce et répétée de colostrum favorise la production de lait maternel et la mise en place solide de l'allaitement (38–40). Pour les nouveau-nés prématurés avec un petit poids pour l'âge gestationnel, cela permet d'obtenir un meilleur taux d'allaitement à 40 SA d'âge corrigé (39) et encourage l'allaitement maternel exclusif à la sortie d'hospitalisation (40).
Dans la littérature, le taux d'allaitement pouvait augmenter jusqu'à 84% si la mère était hospitalisée avec son nouveau-né (unité kangourou) et/ou dans une équipe soutenant l'initiation et le maintien de l'allaitement (37). Malgré l'absence d'unité kangourou dans notre service, la meilleure promotion de l'allaitement dans le groupe Colostrum explique probablement ces résultats encourageants et importants dans le but d'améliorer le devenir neuro-développemental de cette population à risque (35).

Nous ne retrouvons aucun effet de l'exposition au colostrum concernant les évènements infectieux (21 vs 12, p=1) ; qu'ils soient d'origine respiratoire, ORL et/ou digestive. L'incidence des infections était trop faible dans les deux groupes pour montrer une différence significative, et peut être influencée par une politique de prévention des infections en fin d'hospitalisation (séroprophylaxie anti-Virus Respiratoire Syncytial ou anti-VRS, contre-indication à la garde en collectivité, etc…).
Malgré nos résultats, une relation entre colostrum et prévention des infections à moyen terme reste possible, le colostrum étant riche en facteurs immunitaires (IgA, cytokines, lactoferrine, leucocytes) et en HMOs (agissants comme pré biotiques avec une action anti inflammatoire) (9,10). Pour Morales. et al., des taux élevés d'acide arachidonique, d'acide docosahexaénoïque (DHA) et de ω-3 total dans le colostrum diminueraient considérablement le risque de gastro-

entérite aigue dans les 6 premiers mois de vie d'un nourrisson. Cette même étude n'a pas trouvé d'association entre la composition du colostrum et les infections respiratoires basses (IRB) (26). Des études de plus grande ampleur seront nécessaires afin de valider ou non cette relation.

Nous ne rapportons pas de différence significative en termes d'évènements immuno-allergiques (21 vs 18, p=0,21).

Le colostrum, « immunothérapie » naturelle du nouveau-né ne fait pas encore l'unanimité dans la prévention des allergies durant la petite enfance. Des études suggèrent que le colostrum a un rôle essentiel dans la maturation immunitaire du nourrisson et dans la protection contre l'atopie et le développement d'allergies (41–43). L'APLV serait favorisée par de faibles niveaux d'anticorps IgA spécifiques au lait de vache et de Cluster de Différenciation spécifique 14 (sCD14) dans le colostrum (43). Les TGF-β contenus dans le colostrum pourraient prévenir le développement de l'APLV et de la dermatite atopique (41,42). L'IL13 colostrale diminuerait le risque de sensibilisation et d'allergie alimentaire (23). En revanche, la quantité d'acides gras colostrale n'aurait aucun effet significatif sur le risque de manifestations allergiques (épisodes sifflants et dermatite atopique) durant la petite enfance (26).

L'exposition au colostrum de notre groupe colostrum (0,2 ml toutes les 4 heures pendant 48 heures) n'est peut-être pas suffisamment longue et intense pour apprécier des conséquences à moyen terme. De plus, aucune enquête sur la présence de tabagisme passif ou les antécédents familiaux d'atopie n'a été réalisée.

La première limite de ce travail est l'allaitement, présent pour près de 50% des patients dans le groupe T. Un groupe Témoin alimenté par du lait artificiel permettrait d'évaluer l'effet propre du colostrum de façon indépendante durant notre longue période d'observation. Pour des raisons éthiques évidentes, la promotion de l'allaitement maternel dans cette population est indispensable. Durant la période néonatale de ce travail, si une mère du groupe T manifestait un désir d'allaitement, l'équipe encourageait cette démarche. De plus il était difficile de sélectionner des mères certaines de ne pas vouloir allaiter dans ce contexte de naissance prématurée.

L'originalité de notre travail réside dans sa longue durée d'observation entre l'exposition au colostrum et les effets recherchés chez le nourrisson ancien grand prématuré.

Cependant, les conditions d'hospitalisation, l'environnement et la part génétique durant la petite enfance rendent difficile l'évaluation de l'impact réel du colostrum. Des modèles complexes multivariés seraient nécessaires pour s'affranchir de l'impact de ces facteurs confondants.

Par ailleurs, une consultation téléphonique mensuelle était réalisée par un praticien hospitalier durant la première année de vie. Le report des données aurait été plus précis avec un réel examen clinique de l'enfant même si un questionnaire standardisé évitait toute perte de données. Grâce à ce dernier, nous avons limité le nombre de perdus de vue. Une consultation hospitalière mensuelle, en plus des autres rendez-vous de suivi exigés par la prématurité, aurait probablement engendré un plus grand nombre de perdus de vue.

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail souligne l'importance potentielle de l'administration précoce de colostrum à moyen terme chez le nouveau-né grand prématuré. Des résultats encourageants concernant la prise de poids et la poursuite de l'allaitement sont à souligner.

Aucune différence n'est rapportée en termes d'épisodes infectieux et immuno-allergiques.

Ces résultats ouvrent la porte à de nouvelles études plus ambitieuses, de plus grandes échelles (multicentriques) incluant un suivi plus long permettant également une évaluation neuro-développementale à moyen terme.

Les équipes soignantes des services de néonatalogie pourront ainsi s'appuyer sur ces résultats pour promouvoir une politique de don de colostrum précoce dans cette population de nouveau-nés grands prématurés.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, 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. 2010;50(1):85-91.

2. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel P-Y, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). Am J Obstet Gynecol. 2018;219(3):298.e1-298.e14.

3. Chantry AA, Monier I, Marcellin L. [Breastfeeding (part one): Frequency, benefits and drawbacks, optimal duration and factors influencing its initiation and prolongation. Clinical guidelines for practice]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015;44(10):1071-9.

4. Merewood A, Brooks D, Bauchner H, MacAuley L, Mehta SD. Maternal birthplace and breastfeeding initiation among term and preterm infants: a statewide assessment for Massachusetts. Pediatrics. 2006;118(4):e1048-1054.

5. 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 Sante Publique. 2013;104(4):e351-356.

6. Bonet M, Blondel B, Agostino R, Combier E, Maier RF, Cuttini M, et al. Variations in breastfeeding rates for very preterm infants between regions and neonatal units in Europe: results from the MOSAIC cohort. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(6):F450-452.

7. Butori-Pepino M. L'intérêt du lait cru dans la nutrition des grands prématurés de poids de naissance inférieur à 1200 grammes. Thèse de médecine. 2015

8. CJ Chantry. Colostrum : « liquid gold ». ABM News and Views. 2002;8(4):29.

9. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl. 1999;88(430):89-94.

10. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013;60(1):49-74.

11. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014;14:216.

12. Moles L, Manzano S, Fernández L, Montilla A, Corzo N, Ares S, et al. Bacteriological, biochemical, and immunological properties of colostrum and mature milk from mothers of extremely preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(1):120-6.

13. 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. 2011;141(6):1181-7.

14. Luron I, Drillet M, Fauquant J, Mollé D, Bouhallab S. Effets de différentes fractions colostrales sur les performances de croissance des porcelets au sevrage. 40 Journées de la Recherche Porcine. 2008;40, 221-222.

15. Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? Neonatology. 2018;114(2):177-80.

16. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The Relationship of Poor Linear Growth Velocity with Neonatal Illness and Two-Year Neurodevelopment in Preterm Infants. Neonatology. 2012;102(1):19-24.

17. Taroni E, Liotto N, Orsi A, Piemontese P, Amato O, Morlacchi L, et al. [Quality of post-discharge growth in small for gestational age preterm infants: an explorative study]. Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr. 2009;31(3):121-5.

18. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M. La nutrition du prématuré. Arch Pédiatrie. 2011;18(3):313-23.

19. Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl. 1999;88(430):42-6.

20. Gregory KE, Walker WA. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. Curr Pediatr Rep. 2013;1(4).

21. Böttcher MF, Häggström P, Björkstén B, Jenmalm MC. Total and allergen-specific immunoglobulin A levels in saliva in relation to the development of allergy in infants up to 2 years of age. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2002;32(9):1293-8.

22. Lewis ED, Richard C, Larsen BM, Field CJ. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. Clin Perinatol. 2017;44(1):23-47.

23. Munblit D, Treneva M, Peroni DG, Colicino S, Chow LY, Dissanayeke S, et al. Immune Components in Human Milk Are Associated with Early Infant Immunological Health Outcomes: A Prospective Three-Country Analysis. Nutrients. 2017;9(6).

24. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Arch Pédiatrie. 2013;20:S29-48.

25. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. The Lancet. 2016;387(10017):475-90.

26. Morales E, García-Esteban R, Guxens M, Guerra S, Mendez M, Moltó-Puigmartí C, et al. Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids on allergic manifestations and

infections in infancy. Clin Exp Allergy. 2012;42(6):918-28.

27. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. Lancet Glob Health. 2015;3(11):e681-691.

28. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M-F, le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. [WHO growth standards for infants and young children]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2009;16(1):47-53.

29. Jia N, Gu G, Zhao L, He S, Xiong F, Chai Y, et al. Longitudinal study of breastfeeding and growth in 0-6 month infants. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(6):1294-301.

30. Dainguy ME, Folquet AM, Akaffou E, Sylla M, Kouadio E, Kouakou C, et al. Suivi ambulatoire du premature la premiere annee de vie au service de pediatrie du CHU de Cocody. Mali Méd. 2011;26(3).

31. Oddy WH, Mori TA, Huang R-C, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT, et al. Early Infant Feeding and Adiposity Risk: From Infancy to Adulthood. Ann Nutr Metab. 2014;64(3-4):262-70.

32. Fernandes AI, Gollins LA, Hagan JL, Hair AB. Very preterm infants who receive transitional formulas as a complement to human milk can achieve catch-up growth. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2019;39(11):1492-7.

33. Niklasson A, Engstrom E, Hard A-L, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. Pediatr Res. 2003;54(6):899-905.

34. Liu X, Luo B, Peng W, Xiong F, Yang F, Wu J. Factors affecting the catch-up growth of preterm infants after discharge in China: a multicenter study based on the health belief model. Ital J Pediatr. 2019;45(1):87.

35. Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, Flamant C, Picaud J-C, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. BMJ Open 2012; 2:e000834.

36. Declerck I, Dewulf J, Sarrazin S, Maes D. Long-term effects of colostrum intake in piglet mortality and performance. J Anim Sci. 2016;94(4):1633-43.

37. Mitha A, Piedvache A, Glorieux I, Zeitlin J, Roué J-M, Blondel B, et al. Unit policies and breast milk feeding at discharge of very preterm infants: The EPIPAGE-2 cohort study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2019;33(1):59-69.

38. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? Lancet Lond Engl. 2016;387(10017):491-504.

39. Furman L, Minich N, Hack M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. Pediatrics. 2002;109(4):e57.

40. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. Pediatr Neonatol. 2017;58(6):534-40.

41. Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(6):1251-7.

42. Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E. Transforming growth factor-beta1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(5):1093-8.

43. Savilahti E, Siltanen M, Kajosaari M, Vaarala O, Saarinen KM. IgA antibodies, TGF-beta1 and -beta2, and soluble CD14 in the colostrum and development of atopy by age 4. Pediatr Res. 2005;58(6):1300-5.

VII. RESUME

Introduction : Le don de colostrum (premier fluide produit par les lactocytes) précoce chez le nouveau-né prématuré reste à ce jour, encore marginale dans les services de néonatologie. Très peu de données confirment l'intérêt théorique de cette administration précoce. Ce suivi d'une cohorte d'enfant nés prématurément (≤ 32 SA) a comme objectif principal de comparer la croissance staturo-pondérale entre les groupes Colostrum (C) et Témoin (T) à la fin de la première année de vie. Les objectifs secondaires sont d'apprécier la survenue d'évènements infectieux et immuno-allergiques.

Matériels et Méthodes : Évaluation à la fin de la première année de vie d'une cohorte de nourrissons anciens nouveau-nés grands prématurés, représentant la quatrième phase d'une étude prospective monocentrique interventionnelle et comparative. Deux groupes étaient constitués en période néonatale : le groupe Colostrum (C) ayant bénéficié de l'administration oropharyngée précoce de colostrum et un groupe Témoin (T). Les paramètres anthropométriques ainsi que l'incidence des évènements infectieux et immuno-allergiques ont été comparés à l'âge de 1 an.

Résultats : Cent treize patients ont été analysés à 12 mois de vie, 71 dans le groupe C et 42 dans le groupe T. Nous retrouvons une tendance à un meilleur gain de poids à l'âge de 1 an, en Z-score, dans le groupe Colostrum ($p=0.051$). Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant les évènements infectieux et immuno-allergiques. L'allaitement à la sortie d'hospitalisation était plus important (85% vs 47,6%, $p<0,001$) et prolongé (103 vs 46 jours, $p<0,001$) dans le groupe C.

Conclusion : Ce travail souligne l'importance potentielle de l'administration précoce de colostrum à moyen terme chez le nouveau-né grand prématuré en rapportant des résultats encourageants en termes de prise de poids et de poursuite de l'allaitement. De futures études plus ambitieuses, de plus grandes échelles (multicentriques) incluant une évaluation neuro-développementale à moyen terme devront être menées afin de confirmer ces résultats.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »