

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

BALANCE BENEFICE / RISQUE
DU DON DE LAIT CRU
AUX PREMATURES DE PETIT POIDS DE NAISSANCE

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU PAR

BRUDERER CELINE
Née le 24/10/1972 à Strasbourg

Directeur de mémoire : Dr. Jacqueline MATIS

Mes remerciements

Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'aide, au soutien et aux riches discussions avec de nombreuses personnes. Je tiens à remercier ici ceux qui ont contribué, de près ou de loin à sa réalisation :

Docteur Jacqueline MATIS pour avoir dirigé ce travail, pour sa disponibilité et la confiance qu'elle m'a accordée.

Madame Anita BASSO, pour sa disponibilité, ses conseils et les riches discussions que nous avons eues.

Docteur Pierre KUHN pour le temps précieux qu'il m'a accordé au début de ce travail, et les orientations qu'il lui a données.

Docteur Christian BALICCO pour son aide, son soutien incomparables, nos échanges riches et passionnants et sa disponibilité pour une relecture attentive et efficace.

Madame Sandra BRONNER tant pour son aide personnelle, son soutien que pour sa disponibilité pour relire ce texte avec attention.

Anna, Pauline, Julie, Lise et Esther pour leur soutien et les moments partagés tout au long de nos études.

Muriel, Véronique, Véronique, Nadine, Maryline pour leur aide précieuse, leur soutien logistique aussi bien que moral sans lequel je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

Mes parents, pour leur aide inconditionnelle, pour leur soutien de tous les instants, aussi solide et précieux qu'indispensables !

Enfin à mes enfants merveilleux, patients et courageux. Leur joie de vivre est un bonheur de chaque instant ! Ils sont certainement tout à la source de ce travail !

Table des matières

INTRODUCTION.....	3
MATERIELS et METHODES.....	8
RESULTATS.....	11
A. Bénéfices.....	12
1. Composition du lait de femme.....	12
a. Protéines et substances azotées.....	12
b. Lipides et digestibilité des graisses.....	13
c. Glucides et oligosaccharides du lait de femme.....	13
d. Autres composants du lait de femme.....	13
2. Propriétés du lait de mère.....	14
a. Propriétés anti-infectieuses.....	15
b. Propriétés antibactériennes.....	15
c. Propriétés immunologiques.....	16
d. Propriétés anti-inflammatoires.....	17
e. Propriétés de digestibilité.....	17
3. Particularités du lait de mère ayant accouché prématurément.....	18
4. Bénéfices pour les prématurés.....	19
a. Réduction des infections et maladies.....	20
b. Réduction de la durée d'hospitalisation.....	20
c. Amélioration de la croissance et de la prise de poids.....	20
d. Amélioration du pronostic à long terme.....	23
5. Don oropharyngial de colostrum : une pratique prometteuse en développement ?.....	24
B. Risques du don de lait cru.....	26
1. Virus de l'Immunodéficience humaine	26
2. Human T-lymphotrophic Virus HTLV1.....	27
3. Cytomégalovirus CMV.....	28
a. Généralités sur le CMV.....	28
b. Mécanisme de réactivation du virus et cinétique d'excrétion du CMV dans le lait maternel.....	29
c. Transmission du CMV.....	30
d. Infection à CMV chez le nouveau-né.....	31

e. Facteurs de risque d'infection et de gravité	34
f. Conséquences de l'infection pour les prématurés.....	35
C. Traitement du lait maternel et ses conséquences	36
1. La pasteurisation.....	36
2. La congélation.....	41
SYNTHESE ET DISCUSSION.....	43
A. Bénéfices du lait cru par rapport au lait maternel pasteurisé.....	44
B. La pasteurisation.....	45
C. Le principal risque concerne le CMV.....	46
D. Freins au don de lait cru en France.....	47
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	50
REFERENCES.....	52

INTRODUCTION

Le lait maternel est l'aliment idéal pour nourrir un nouveau-né. Tout comme le lait de chaque espèce de mammifère est spécifique à son petit, le lait maternel est particulièrement adapté à la relative immaturité du petit humain à la naissance et à la croissance rapide de son cerveau.

Historiquement, le taux d'allaitement maternel en France a connu son plus bas niveau dans les années 1970 pour augmenter régulièrement depuis. Les enquêtes nationales périnatales ont permis de mesurer des taux d'allaitement maternel à la naissance de 37% en 1972, 53% en 1998 pour atteindre 69% en 2010 et 2012 d'après la dernière étude Epifane (1). Cette tendance est mondiale. Il est à remarquer qu'en 2000, le taux français était parmi les plus bas d'Europe, loin derrière la Norvège et la Suède ayant des taux supérieurs à 98%, la Suisse 92%, l'Allemagne 86% et le Royaume-Uni de 69% (2). Dans la continuité, la durée de l'allaitement maternel est plus courte en France : « l'allaitement à l'âge de 4 mois est maintenu dans plus de 65 % des cas en Suède et en Suisse, 34 % au Canada, 27 % au Royaume-Uni et à peine 5 % en France. » (3). Nous reviendrons sur cet aspect culturel dans notre conclusion.

Durant les dernières décennies, de nombreuses études ont comparé l'utilisation de formules lactées au lait maternel. Dans la littérature consultée, la majorité des études indiquent un bénéfice statistiquement significatif du lait maternel sur la santé de l'enfant. Un enfant nourri avec le lait de sa mère présente moins de risques de développer une infection gastro-intestinale, ORL ou pulmonaire (4–8), une bronchiolite (9), de l'asthme, une obésité ou une maladie cœliaque (10). Certaines études montrent un meilleur développement neurologique à court terme (11) et à long terme (12) pour les enfants allaités, cette dernière étude argumentant que les acides gras polyinsaturés à longue chaîne présents dans le lait maternel jouent certainement un rôle sur le développement optimal du cerveau des nourrissons. L'allaitement est également reconnu comme un facteur protecteur de la mort subite du nourrisson (13).

Aujourd'hui certains auteurs ne parlent plus de bénéfices du lait maternel, mais des risques des laits industriels (7,14). MacNiel et ses co-auteurs, dans leur revue de la littérature, ont recalculé les odds ratio¹ afin d'exprimer leurs résultats en termes de risques des laits infantiles, par rapport à la norme qu'est le lait maternel (14). La norme tendra-t-elle à redevenir ce que l'évolution a prévu pour les petits humains ?

1 Mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Il permet de mesurer l'effet d'un facteur.

Enfin, on retrouve également dans la littérature des études qui chiffrent les économies que réaliseraient nos systèmes de santé en augmentant la prévalence de l'allaitement maternel (15–17).

Si l'allaitement maternel est bénéfique aux enfants à terme et en bonne santé, il l'est d'autant plus pour les enfants nés prématurément qui sont plus fragiles. Nombreuses sont les études ayant comparé l'utilisation de préparations pour nourrissons avec l'utilisation de lait maternel de la mère ou du lactarium sur l'état de santé des nourrissons. Les prématurés nourris au lait maternel ont un risque réduit de développer une entérocolite ulcéro-nécrosante, une rétinopathie (18–21), ou une septicémie (20).

Les grands prématurés et les enfants de très petit poids de naissance (<1500g) ont des besoins caloriques plus importants qu'un enfant à terme. Ils sont donc nourris avec des laits enrichis. Le lait maternel est moins riche que ces derniers. Quigley et ses co-auteurs, dans une méta-analyse issue de la base de données Cochrane, ont montré une moins bonne croissance pondérale initiale des enfants nourris aux laits maternels de donneuses que les enfants nourris aux laits artificiels enrichis (22). Mais qu'en est-il du lait cru ? Par ailleurs, la pratique d'enrichissement du lait maternel s'est développée, soit par des extraits de lait humain soit par des extraits de lait de vache. Ces pratiques sont encore à l'étude, et même si l'enrichissement par du lait humain semble avoir un meilleur impact sur la croissance et la morbidité, cette pratique reste peu utilisée, car difficile à mettre en œuvre et coûteuse. Certains auteurs ont évalué positivement l'enrichissement personnalisé du lait, en fonction d'une analyse de chaque échantillon de sa composition en protéines et énergie (23). Cette pratique n'est cependant pas encore généralisée en France.

Dans la pratique, pour l'enfant prématuré, l'allaitement maternel présente des difficultés spécifiques : l'hospitalisation, la séparation de la mère et l'immaturité en fonction de l'âge gestationnel, rendent le prématuré incapable de se nourrir directement au sein.

L'allaitement maternel passe alors par l'extraction manuelle ou au tire-lait et le don de ce lait au bébé par diverses méthodes (par une sonde entérale pour les plus petits, à la tasse, à la cuillère, à la seringue, au DAL¹ (au doigt ou sein), ou au biberon).

C'est là qu'intervient la conservation de ce lait, qui doit garder ses qualités premières sans toutefois

¹ Dispositif d'Aide à la Lactation

présenter un risque sanitaire notamment bactériologique ou virologique pour le bébé.

Ce don direct de lait extrait par la mère à son propre bébé, sans autre forme de traitement, est appelé don de lait cru, ou Own Mother Milk (OMM) en anglais, ou encore don de lait personnalisé.

Le don de lait cru est régi en France par les textes suivants, sur lesquels les services concernés s'appuient pour établir des protocoles et/ou baser leurs pratiques :

1. la Circulaire DGS/SP 2 n° 97-785 du 16 décembre 1997 relative au don de lait personnalisé d'une mère à son enfant hospitalisé et rappel des dispositions en vigueur en matière d'allaitement maternel (24),
2. les Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons, texte éditée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) en juillet 2005 (25),
3. l'Arrêté du 25 août 2010 relatif aux tests de dépistage réalisés pour les dons de lait maternel et à leurs conditions de réalisation (26).

La circulaire de 1997 autorise le don de lait cru, si les sérologies maternelles (VIH, hépatite B et, pour les populations à risque, HTLV et Hépatite C) ont été contrôlées pendant la grossesse ou avant tout don dans un délai maximal de 12h après son extraction, sans autre contrôle bactériologique ou autre traitement préalable, et après avoir pris soin d'indiquer à la mère les conditions optimales de recueil.

Les recommandations d'hygiène de l'AFSSA autorisent le don de lait cru dans un délai de 4h si le lait est conservé à température ambiante. S'il est conservé au réfrigérateur, ce délai est de 48h. Cette recommandation décrit comme « souhaitable » une analyse bactériologique systématique. En cas de séropositivité de la mère au cytomégalovirus (CMV), ce texte recommande la pasteurisation du lait par un lactarium pour les grands prématurés, définis comme ayant un poids de naissance <1500g et un âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée.

Enfin, l'arrêté du 25/08/2010 précise que le don de lait personnalisé d'une mère à son enfant peut être réalisé après avoir vérifié les sérologies VIH, HTLV, Hépatite B et C. Ces tests ne sont pas obligatoires s'ils ont été effectués pendant la grossesse et s'ils étaient négatifs. Aucune mention n'est faite concernant le cytomégalovirus.

En pratique, les grands prématurés sont aujourd'hui nourris au lait maternel dans tous les services hospitaliers français. La plupart des grands services de réanimation néonatale possèdent un

lactarium. La pratique de don de lait cru est très inégale en France. Le lait maternel n'est pas forcément disponible ou pas en quantité suffisante et il faut alors avoir recours à du lait de donneuses pour nourrir ces enfants. Ce lait est en France un mélange de lait de plusieurs donneuses, pasteurisé, le plus souvent de femmes ayant accouché à terme. D'autre part, même lorsqu'il est disponible, le lait de la propre mère n'est pas forcément donné cru et passe souvent par le lactarium s'il y en a un sur place, par habitude, ou lorsque le délai fixé par les protocoles de l'établissement est dépassé. Le délai défini par la circulaire 1997 a notamment été remis en cause par certains professionnels (27) comme étant trop court, et est parfois simplement allongé dans les protocoles de service.

Le souci de sécurité sanitaire incite les personnels en charge des services de réanimation néonatale à recourir facilement à la pasteurisation, pour réduire les risques bactériologiques et virologiques. Or tout traitement du lait de femme a des effets sur ses propriétés initiales.

L'objectif de ce travail est, au regard de la littérature scientifique, d'établir la balance bénéfice / risque du don de lait cru, par rapport au don de lait pasteurisé.

Dans ce mémoire, nous nous intéresserons en particulier aux propriétés du lait maternel de mères ayant accouché prématurément et à l'altération de ses propriétés après pasteurisation. Parallèlement, nous appréhenderons le risque à donner ce lait cru à un nourrisson, en particulier en fonction de son âge gestationnel.

Après une description de la méthode utilisée pour les recherches bibliographiques et la sélection des articles retenus, nous détaillerons dans la partie résultats les bénéfices du lait maternel donné cru, les effets de son traitement, et en particulier de la pasteurisation sur ses propriétés. En parallèle les risques qui existent à donner le lait cru seront détaillés au regard de la littérature.

Enfin, nous discuterons de cette balance en nous appuyant aussi sur l'expérience d'autres pays. Nous réaliserons une synthèse en essayant de dégager des axes de recherche. Nous analyserons ce qui, dans notre pays, ralentit le développement de la pratique de don de lait cru.

MATERIELS et METHODES

Nous avons mené nos recherches bibliographiques en rapport avec notre problématique en exploitant les bases de données « Pubmed », « Medline » et « Science Direct ».

Nous avons recherché des articles publiés en langue anglaise et française dans des revues à comité de lecture. Nous avons en particulier sélectionné les revues de la littérature récente pour chaque thème abordé.

Les mots-clés suivants ont été utilisés :

- « breast-feeding » ou « Breast milk » ou « human milk »,
- « colostrum »,
- « raw milk »,
- « premature infant »,
- « Very Low Birth Weight Infants » ou « VLBW »,
- « breast milk acquired CMV »,
- « Cytomegalovirus »,
- « human milk pasteurization »,
- « freezing/thawing »,
- « oropharyngeal » ,
- « human milk benefits ».

Certaines notions comme « lait cru » se rapportant généralement au lait de vache, extensivement traité dans la littérature, nous ont contraint à cibler les recherches en utilisant la totalité des opérateurs booléens, et en particulier « NOT » :

- « raw milk » NOT « cow » NOT « bovin » AND breast.

Enfin, nous avons utilisé diverses associations de mots clés afin de cibler nos recherches comme par exemple :

- (« human milk » OR « breast feeding ») AND « pasteurization » AND « Composition »,
- (« breast feeding » OR « human milk ») AND « composition » AND « premature infant »,
- (« breast feeding » OR « human milk ») AND « composition » AND « premature infant » AND « colostrum »,

- « raw milk » NOT « cow » NOT « bovin » AND « breast »,
- « raw mother milk » AND « premature »,
- « human milk pasteurization » AND « milk properties »,
- (« CMV » OR « cytomegalovirus ») AND « breastfeeding » AND « milk transmission » AND « VLBW »,
- « oropharyngeal » AND « colostrum ».

Les liens proposés par les moteurs de recherche nous ont aidé dans certains cas. Enfin, nous avons également inclus dans nos recherches d'autres références citées dans les bibliographies de ces articles de revue.

Nous avons exclu les études de cas et celles que nous avons jugé de trop faible puissance statistique lorsque cela était possible. Sur certains aspects de notre problématique, très peu d'études ont été publiées à ce jour, dans ce cas notre revue a été moins sélective que pour des problématiques extensivement traitées.

Les critères de sélection des articles comprennent :

- La méthodologie : Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats et Discussion (IMRAD),
- La date de publication : nous avons les études les plus récentes, mais là encore, dans certains domaines, il a été utile de revenir à une littérature antérieure à 2000,
- La population étudiée : les nouveau-nés prématurés de petit poids de naissance,
- La concordance avec le sujet de nos recherches.

Une lecture générale a permis de retenir les articles les plus pertinents pour répondre à notre problématique. Nous avons alors pu établir le plan de notre partie « Résultats », en fonction des différents bénéfices sélectionnés du lait maternel donné cru aux enfants de petits poids de naissance, et des risques que nous avons pu identifier.

RESULTATS

A. Bénéfices

Parler des bénéfices de l'allaitement maternel est une entreprise bien ardue, tant le sujet est vaste et dépasse le domaine de la médecine. Nous nous limiterons cependant ici à décrire les bénéfices du lait maternel par rapport à sa composition biochimique, et en particulier dans le cas des enfants fragiles que sont les prématurés. Nous ne parlerons pas ici des avantages liés à relation mère-enfant et à l'investissement parental facilités dans un service de soin hyper-médicalisé, au contact peau-à-peau dont les bénéfices ont été largement démontrés et dont la pratique tend à se généraliser avec la mise en place des soins de développement. Nous ne parlerons pas non plus des avantages liés à la succion elle-même, à court et à long terme, à la mise au sein, dont la coordination succion-déglutition-respiration est plus facile pour un prématuré que celle au biberon.

Le lait de mère contient les nutriments nécessaires à la croissance des nouveau-nés, mais ce n'est pas tout : il contient également toute sortes de facteurs bioactifs qui contribuent à son effet bénéfique. Nous commencerons par décrire succinctement la composition du lait de mère, puis nous recenserons ses diverses propriétés, et soulignerons les particularités du lait d'une mère ayant accouché prématurément. Enfin, nous relèverons quelques-uns des bénéfices spécifiques aux enfants prématurés.

1. Composition du lait de femme

a. Protéines et substances azotées

Le taux de protéines du lait humain est inférieur à celui du lait de vache. 40% de ces protéines sont des caséines qui précipitent en micelles. Les 60% restant sont des protéines dites solubles, qui ne précipitent pas et favorisent la vidange gastrique. Parmi elles, celles qui ont un rôle fonctionnel : immunoglobulines et en particulier les IgA sécrétoires (IgAs), les lactoferrines, le lysozyme, la bétadéfensine, des enzymes et en particulier les lipases, des facteurs de croissance qui ont une action trophique sur les muqueuses gastrique et intestinale : *insulin-like growth factor* (IGF1), *transforming growth factor* (TGF), facteur de croissance leucocytaire (G-CSF) et l'*epidermal growth factor* (EGF).

On y trouve enfin de l'érythropoïétine, des vitamines (B12 et D), de la thyroxine, des

corticostéroïdes, et diverses cytokines, pro-inflammatoire (TNF- α , IL $_{1\beta}$, IL $_6$, IL $_8$, IL $_{12}$, et IL $_{18}$) ou anti-inflammatoires (IL $_{10}$, TGF $_{\beta 2}$).

b. Lipides et digestibilité des graisses

La teneur en lipides du lait de femme est de 35 g/l. Leur digestibilité et leur coefficient d'absorption est élevé, de 80% les premiers jours il atteint 95% à trois mois. Cette grande digestibilité est due à la présence d'une lipase dépendante des acides biliaires du nouveau-né, qui compense, au niveau duodénal, l'insuffisance de lipases pancréatiques.

Le lait de femme est également riche en cholestérol, jouant un rôle dans la structure des membranes, et dans le développement cérébral.

Le lait contient également des acides gras polyinsaturés (AGPI), qui sont des acides gras essentiels, ainsi nommés, car ils sont essentiels au bon développement cérébral humain, mais ne sont pas synthétisés par le corps, et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. Ils sont précurseurs d'autres acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPILC) :

- acide linoléique (18:2n6), précurseur de l'acide arachidonique(20:4n6) ARA, précurseurs de prostaglandines et leukotriènes, régulateurs du métabolisme,
- acide alpha-linolénique (18:3n3), précurseur de l'acide docosahexaénoïque (22:6n3) DHA, jouant un rôle critique dans le développement rétinien et cérébral.

Ces deux acides sont particulièrement importants pour l'enfant prématuré.

c. Glucides et oligosaccharides du lait de femme

Le lait de femme contient 75 g/l de glucides, dont 63g (84%) de lactose et 12g (16%) d'oligosaccharides. Il en existe plus de 130 qui constituent de véritables prébiotiques, substances échappant à la digestion dans l'intestin grêle, et agissant comme substrat sélectif d'une ou quelques souches bactériennes bénéfiques qui résident dans le côlon, pour en stimuler la croissance. Ils jouent donc un rôle essentiel dans la mise en place de l'écosystème bactérien colique. Leur rôle dans la protection du système digestif contre les infections est aujourd'hui établi.

d. Autres composants du lait de femme

Le lait de mère est faiblement minéralisé. Il a par conséquent une charge osmotique rénale faible,

constituant une sécurité en cas de pertes hydriques excessives.

Enfin, il est à noter la grande biodisponibilité des oligoéléments tels que le fer et le zinc, due à des ligands présents dans le lait, qui facilitent leur absorption.

2. Propriétés du lait de mère

Le lait de mère contient une liste d'agents qui grandit au fur et à mesure qu'on l'étudie. Outre les macro-nutriments et oligoéléments, il contient également divers facteurs bioactifs : des pré- et probiotiques, des agents anti-infectieux, immuno-modulateurs et anti-inflammatoires, des agents ayant une action trophique et enfin des enzymes digestives (cf figure 1 ci-dessous). Certains composants comme la lactoferrine par exemple, appartiennent à plusieurs de ces catégories : celle-ci a plusieurs mécanismes d'action qui en font un composé particulièrement important du lait maternel. Le lait est plus que la somme de ces différents agents qu'il contient : ces agents, agissant en synergie, produisent une cascade d'effets qui orchestre et développe le système immunitaire précoce de l'enfant, immature et naïf à la naissance, tout en assurant sa croissance et en le protégeant contre les agressions bactériologiques et virologiques.

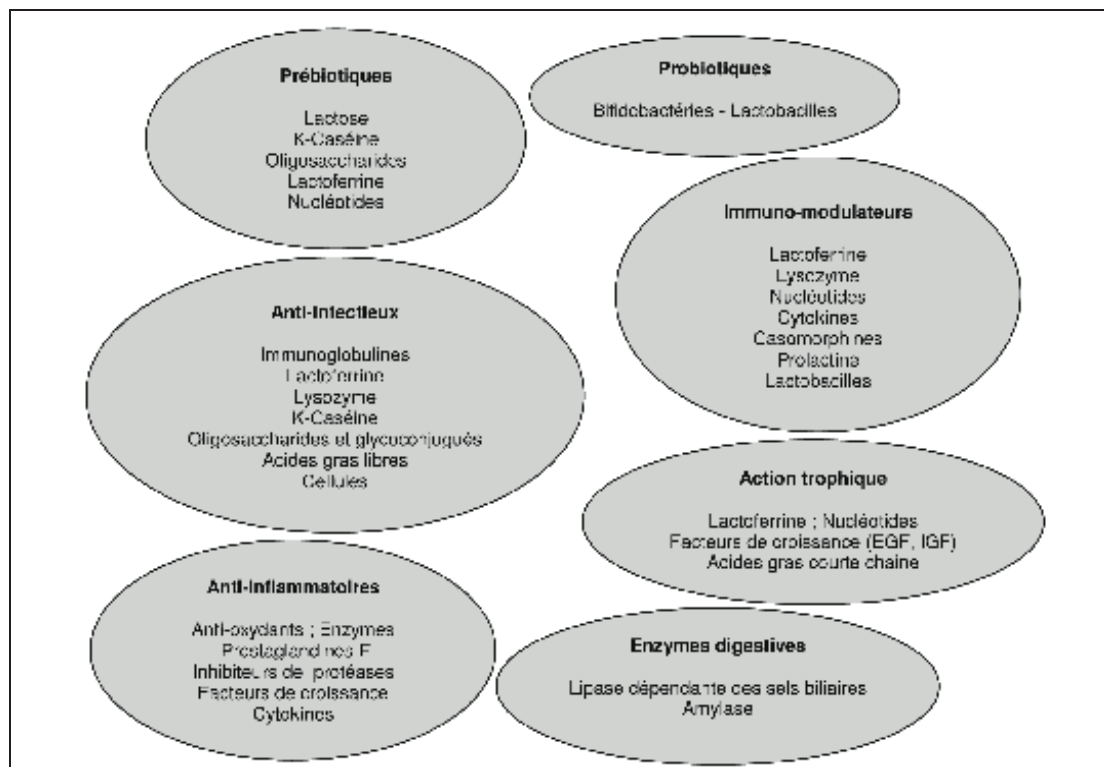


Figure 1: Composants protecteurs du lait maternel, d'après Tackoen 2012 (28).

a. Propriétés anti-infectieuses

Les composants anti-infectieux du lait maternel sont très nombreux et agissent à différents niveaux en synergie les uns avec les autres. Voici une liste des composés du lait ayant une action anti-infectieuse :

- les **immunoglobulines** et en particulier les IgA sécrétoires participant à la protection contre les agents pathogènes,
- La **lactoferrine** qui possède des propriétés bactériostatiques (en chélatant le fer nécessaire à la croissance des germes sidérophiles), bactéricides et antivirales (interférence avec l'adsorption et la pénétration virale au niveau du tractus digestif),
- Le **lysozyme** hydrolyse la paroi bactérienne,
- la **κ -caséine** a une action ligante spécifique avec *Helicobacter pylori*, l'empêchant ainsi d'adhérer à la paroi gastrique. De la même manière, elle empêche l'adhésion de *S. pneumoniae* et *H. influenza* à la muqueuse respiratoire,
- Les **oligosaccharides** se lient aux agents pathogènes en imitant les récepteurs aux antigènes, interférant ainsi également avec leur adhésion aux muqueuses gastriques et intestinales,
- Les **mono-glycérides** et les **acides gras libres**, issus de l'hydrolyse dans l'estomac et l'intestin des triglycérides, provoquent une lyse des enveloppes microbiennes, virales et protozoaires.

b. Propriétés antibactériennes

Le lait maternel cru est antibactérien. Il exerce une activité d'inhibition de la croissance de microorganismes pathogènes comme le *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Candida*, *Shigella* et *Klebsiella pneumoniae*. Ainsi, il permet de réduire l'incidence et la sévérité des infections gastro-intestinales et respiratoires.

Silvestre *et al.* (29) ont mesuré une capacité moyenne du lait cru initialement stocké au réfrigérateur (4°C) pendant 48 à 72 heures, puisensemencé en laboratoire avec *Escherichia Coli*, de réduire de 70% la colonie, après 2 heures d'incubation. Gysel *et al.* (30) ont quant à eux mesuré une capacité d'inhibition de 90% d'*E. Coli*, et de 95% de *Staphylococcus aureus*, après 8 heures d'incubation.

Les mécanismes en jeu invoqués par les auteurs pour expliquer ces capacités d'inhibition de bactéries sont nombreux et complexes, pas tous encore élucidés. En voici une liste (30,31) :

- inhibition directe des pathogènes,
- neutralisation des toxines bactériennes,
- séquestration des nutriments des bactéries, comme le fer par exemple,
- modification de la microflore intestinale,
- effet bactéricide de la lactoferrine et du lysozyme,
- effets antiviraux et anti-protozoaires des acides gras libres et des monoglycérides produits par la lipolyse des triglycérides du lait maternel.

Enfin, Silvestre *et al.* (29) avancent que l'effet bactéricide du lait n'est pas seulement le fait de la somme des effets de chaque composé pris séparément, mais une addition synergique de tous ces facteurs.

c. Propriétés immunologiques

Le système immunitaire du nouveau-né à terme est immature. Pour pallier cette immaturité, deux mécanismes existent : l'apport transplacentaire des immunoglobulines maternelles (IgG) puis la présence de facteurs immunologiques dans le lait maternel. L'apport transplacentaire existe dès 12 semaines d'aménorrhée (12 SA), mais est linéairement croissant pendant les derniers mois de grossesse. Les facteurs immunologiques contenus dans le lait maternel sont : des immunoglobulines, ou anti-corps ciblés spécifiques (IgA, IgG, et IgM), immédiatement actifs contre les agressions extérieures (en particulier actives contre la flore bactérienne maternelle), mais également d'autres facteurs activateurs du système immunitaire propre du nouveau-né encore vierge ou « naïf » et qui va devoir se construire.

Le système immunitaire du nouveau-né prématuré est encore plus immature. Le passage transplacentaire des IgG maternels est d'autant plus carencé que la naissance a eu lieu tôt. En conséquence, ce que le lait maternel apporte au bébé prématuré est alors encore bien plus précieux que chez le bébé à terme.

D'autres agents présents dans le lait ont une fonction immuno-modulatrice :

- la **lactoferrine** réduit la production d'interleukines pro-inflammatoires, notamment IL₁, IL₂, IL₆ et TNF- α . Elle diminue aussi la production par les macrophages de PGE₂,
- le **lysozyme** augmente la production d'IgA et active les macrophages,
- les **cytokines** pro-inflammatoire (TNF- α , IL_{1 β} , IL₆, IL₈, IL₁₂, et IL₁₈) et anti-

inflammatoires ((IL₁₀ , TGF_{β2}) participent également à l'effet immuno-modulateur du lait,

- la **prolactine** influence le développement du système immunitaire en agissant sur la maturation des lymphocytes-T, et en favorisant la maturation de l'épithélium gastro-intestinal.

d. Propriétés anti-inflammatoires

L'épithélium intestinal immature du nouveau-né réagit aux stimuli en produisant une réponse inflammatoire excessive. Le lait maternel contient de nombreuses substances anti-inflammatoires qui permettent de contenir cette réponse excessive jusqu'à ce que l'enfant développe et mature ses propres mécanismes de régulation.

Parmi ces substances, nous citerons :

- les **anti-oxydants** vitamines A, C, E et certains enzymes,
- les **prostaglandines E**,
- les **enzymes inhibitrices**,
- les **inhibiteurs de protéases**,
- des **facteurs de croissance** (EGF, TGF- α et TGF- β),
- des **cytokines** (IL₁₀),
- la **lactoferrine**.

e. Propriétés de digestibilité

Parmi les facteurs bioactifs du lait maternel, plusieurs interviennent dans cette propriété qu'a le lait maternel d'être facile à digérer.

- les pré-biotiques sont le **lactose**, la **κ -caséine** et la **lactoferrine**, car elles favorisent la croissance des bifidobactéries. Les **oligosaccharides**, arrivant intacts dans le colon, y sont métabolisés, par la flore intestinale. La fermentation de ces sucres libère des acides gras à courte chaîne, qui acidifient la lumière intestinale et favorisent le développement des bifidobactéries,
- les probiotiques : on retrouve dans le lait maternel des bifidobactéries et des lactobacilles qui constituent, une microflore naturelle. Si celle-ci est insuffisamment développée, elle

- laissera plus facilement la place à une flore pathogène,
- les **facteurs de croissance** ont un effet trophique sur les muqueuses gastriques et intestinales,
 - des nombreuses **enzymes** dans le lait maternel, parmi lesquelles des enzymes digestives, permettent la digestion des graisses et des sucres pendant la période d'immaturité pancréatique exocrine. Cette période qui dure environ 2 mois pour un nouveau-né à terme, est caractérisée par l'absence d'amylase et des taux faibles de lipase pancréatique. La **lipase dépendant des sels biliaires** et l'**amylase** présentes dans le lait maternel viennent pallier ce déficit temporaire, facilitant la digestion et l'assimilation des nutriments du lait,
 - **Protéines solubles** : 60% des protéines qui ne précipitent pas avec les caséines, dite protéines solubles, permettant une vidange gastrique rapide.

3. Particularités du lait de mère ayant accouché prématurément

Le lait de femmes ayant accouché prématurément (ci-après dénommé lait pré-terme) diffère du lait de femmes ayant accouché à terme. Il est initialement plus concentré en lipides, en acides aminés libres et en sodium, ces concentrations diminuant durant les premières semaines de lactation. La concentration en minéraux est la même que pour le lait à terme, excepté pour le calcium, dont le taux est significativement plus bas dans le lait pré-terme (32).

Le taux de lactose est relativement bas dans le colostrum et augmente rapidement avec le temps, mais plus rapidement dans le lait pré-terme que dans le lait à terme.

Enfin, les taux de glycosaminoglycane, des oligosaccharides agissant comme des leurres et prévenant l'adhérence de bactéries pathogènes sur les entérocytes, sont plus élevés dans le lait pré-terme.

Les molécules bioactives du lait maternel jouent un rôle fondamentale dans le système immunitaire du nouveau-né : les taux de cytokines, facteurs de croissance et lactoferrine diffèrent surtout les premiers jours entre les laits pré-terme et à terme. Les taux, calculés pour le lait préterme (femmes ayant accouché entre 30 et 36 semaines d'aménorrhée) d'interleukine IL-6, d'IgA, IL-10 et de TNF alpha sont supérieurs aux taux mesurés dans le lait à terme. Par contre, dans le lait de femmes ayant

accouché avant 30 semaines, les taux sont inférieurs (32).

Castellote *et al.* (33) obtiennent les mêmes résultats. Ils en concluent que les mécanismes compensatoires du lait maternel accélérant le développement du prématuré semblent ne démarrer qu'après 30 semaines de gestation.

Enfin, Araujo *et al.* 2005 (34) ont pu mesurer des niveaux d'immunoglobuline A sécrétoire (IgAs) significativement plus élevés dans le colostrum et le lait pré-terme que dans le lait à terme. Cette observation corrobore l'adaptation immunologique de l'allaitement aux enfants prématurés.

Toutes ces propriétés sont résumées dans le tableau VI page 39.

4. Bénéfices pour les prématurés

Les bénéfices en terme de morbidité du lait maternel comparé aux formules lactées sont très documentés (35,36). Un consensus existe bel et bien sur ce sujet, qui a amené la plupart des pays industrialisés, durant les deux dernières décennies, à formuler leurs recommandations officielles en ce sens : lorsque le lait de la propre mère n'est pas disponible, le lait de banques de lait est préconisé. Ainsi, les enfants prématurés les plus fragiles sont-ils aujourd'hui nourris, dans leur grande majorité, exclusivement avec du lait maternel. Les lactariums recueillent le lait de femmes allaitant leurs enfants et donnant gratuitement une partie de leur lait au lactarium qui le pasteurise et le conditionne pour les enfants hospitalisés.

Beaucoup moins étudiés sont les avantages du lait de la propre mère donné cru au prématuré par rapport au lait pasteurisé de donneuses. En effet, ce type d'étude est difficile à conduire. Outre la difficulté éthique inhérente à toute étude en double aveugle, la difficulté de la mise en place de l'allaitement maternel dans la situation de prématurité rend le recours aux banques de lait fréquent et indispensable. Ainsi, dans une étude randomisée la définition des groupes est-elle difficile. L'analyse en intention de traiter, pour des femmes initialement dans un groupe « allaitement exclusif » et qui, par manque de lait, changeraient de groupe, éviterait le biais d'attrition mais affaiblirait cependant les résultats.

a. Réduction des infections et maladies

La réduction des maladies infectieuses chez les nouveau-nés nourris au lait maternel par rapport à une formule lactée industrielle est très documentée (4,6,8,36,37). En particulier, des bénéfices significatifs du lait humain ont été démontrés concernant l'immunité, le développement neurosensoriel, la maturation gastro-intestinale.

Dans une étude randomisée contrôlée, menée au Texas et publiée dans la revue *Pediatrics* en 2005 (20), Schanler et son équipe ont comparé la survenue d'épisodes infectieux tardifs et d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ou necrotizing enterocolitis abrégé NEC ci-après) pour des enfants nourris au lait maternel et complétés pour le premier groupe randomisé par du lait de banques de lait, ou pour le second groupe par du lait infantile. Le groupe témoin est le groupe d'enfants exclusivement nourris au lait de leur propre mère. La cohorte complète comprend 243 enfants de caractéristiques homogènes : poids de naissance 1000 ± 260 g, âge gestationnel de 27 ± 2 semaines.

Leurs résultats montrent significativement moins d'épisodes infectieux et de NEC pour les enfants exclusivement nourris au lait de leur mère, comparé aux deux autres groupes. Plus surprenant est l'absence de différence significative entre le groupe nourri au lait artificiel et au lait du lactarium. Les donneuses avaient été choisies parmi les mères de prématurés, afin d'éliminer l'effet de la composition différente du lait à terme.

b. Réduction de la durée d'hospitalisation

La réduction de la durée d'hospitalisation, est en lien avec la diminution des infections constatées lorsqu'un nourrisson est nourri exclusivement au lait maternel. Schanler *et al.* (20) dans l'étude décrite ci-dessus (II.4.a) observent une réduction de la durée d'hospitalisation d'une semaine.

c. Amélioration de la croissance et de la prise de poids

La question de la prise de poids pour un enfant prématuré est cruciale. L'objectif communément admis est d'atteindre une croissance équivalente à la croissance intra-utérine. Le lait maternel n'est pas jugé suffisamment nourrissant pour atteindre cette croissance pour des nouveau-nés de moins de 1500g ou d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines (38). Dans la pratique, le lait maternel est fortifié. Nous ne traiterons pas ici des diverses méthodes de fortification existantes.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que peu d'études comparant la prise de poids de prématurés

nourris au lait de banques de lait (mélange de lait de plusieurs femmes, pasteurisé) à ceux nourris au lait cru de leur propre mère. Nous avons choisi trois études, la première randomisée contrôlée, la seconde prospective observationnelle et la troisième randomisée pour leur qualité méthodologique.

La première, publiée en 1986 par Stein *et al.* (39) est une étude randomisée contrôlée menée en Afrique du Sud. Elle comprenait 68 enfants de poids de naissance entre 1000 et 1500g, sans anomalies congénitales ni assistance respiratoire au moment de l'entrée dans l'étude et en nutrition entérale complète au plus tard à 96h de vie. Ces enfants ont été aléatoirement alloués au groupe intervention (nourris exclusivement au lait cru de leur mère) ou au groupe contrôle (nourri exclusivement au lait de banque de lait pasteurisé à 63°C pendant 30mn), chaque groupe étant homogène pour les paramètres de poids de naissance et âge gestationnel. La composition du lait a été analysée, montrant un contenu énergétique moyen équivalent dans les deux groupes.

La tolérance à l'alimentation a été similaire dans les deux groupes. Cinq paramètres ont été évalués : le taux de croissance, en grammes/jour, la durée nécessaire pour retrouver le poids de naissance, le temps pour atteindre un poids de 1800g, en jours, et enfin l'augmentation de la taille et du périmètre crânien, en centimètre/semaine.

Les résultats de cette étude sont donnés dans le tableau I. Les enfants nourris au lait cru ont un taux de croissance significativement supérieur au groupe contrôle, et mettent un temps significativement plus court pour reprendre leur poids de naissance et pour atteindre 1800g. Aucune différence de signification n'a pu être observée concernant les mesures de taille et périmètre crânien.

Tableau I : Résultats de l'étude de Stein *et al.*, 1986. Les valeurs sont données en moyenne avec entre parenthèses l'écart type.

	Intervention	Contrôle	p Value
Taux de croissance (g/j)	16 (4)	12 (3)	<0.0001
Temps Poids Naissance (j)	11.5 (3)	17.2 (4)	<0.0001
Temps 1800g (j)	32 (10)	44 (12)	<0.0001
PC (cm/semaine)	0.77	0.74	0.8
Taille (cm/semaine)	0.77	0.76	0.5

Ayant pris soin de choisir des mères d'enfants prématurés parmi les donneuses, et ayant vérifié par analyse de lait que le contenu énergétique du lait ne différait pas d'une groupe à l'autre, les auteurs avancent la pasteurisation comme explication à ces différences de taux de croissance. En effet, la pasteurisation détruit en majeure partie les lipases du lait, enzyme assurant une bonne absorption

des lipides. Cette enzyme est en effet très sensible à la chaleur.

La seconde étude a été menée à Toulouse et publiée en 2011 (40). Cette étude prospective d'observation concernait 55 prématurés de moins de 32 semaines nourris exclusivement de manière entérale par du lait maternel et si besoin lorsque la mère ne produisait pas assez de lait, par du lait de lactarium. La période d'étude était le début de la nutrition entérale complète, jusqu'à 1400g ou jusqu'à 32 semaines d'âge gestationnel. Les nouveau-nés ont été classés en trois groupes en fonction de la proportion de lait de leur propre mère cru reçu : groupe 1 >20%, groupe 2 ≥20% et <80%, groupe 3 ≥80%. Le tableau II donne les principaux résultats.

Tableau II : Prise de poids durant la période l'allaitement exclusif en fonction de la proportion de lait maternel cru. Les valeurs sont données en moyenne (écart type) ou en médiane (inter-quartile). D'après Montjoux-Régis *et al.*, 2011 (40).

	Pourcentage de lait maternel cru dans l'alimentation			P-value
	<20% (groupe 1) N=20	[20 à 80]%(groupe 2) N=11	≥ 80%(groupe 3) N=17	
Volume de lait par jour (ml)	208 (24.7)	215.9 (22.7)	221 (22.2)	0.26
Poids le premier jour (g)	1126 (996-1240)	1180 (1050-1300)	1240 (1143-1510)	0.17
Poids le dernier jour (g)	1385 (1235-1455)	1460 (1360-1510)	1490 (1430-1510)	0.012*
Prise de poids				
Grammes/kg/jour	11.4 (9.9-14.5)	15 (13.3-16.1)	15.6 (12.6-19.3)	0.016**
Grammes/jour	12.3 (10.5-15.9)	18.5 (14.7-21.1)	18.0 (15.7-21.1)	0.002***
Taille (cm/semaine)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.5-1)	0.9 (0.7-1.2)	0.91

* différence significative entre groupe 1 et 3

**entre groupe 1 et 2

*** entre groupe 1 et groupes 2 et 3 (selon le test de Kruskal-Wallis)

Les résultats sont statistiquement significatifs pour la prise de poids, qu'elle soit exprimée en grammes/jour ou en grammes/kg/jour. Le fait de recevoir plus 20% de lait cru de la mère a assuré à ces prématurés une croissance satisfaisant, supérieure à la valeur intra-utérine généralement admise de 15g/kg/jour).

L'insuffisance majeure de cette étude est la taille limitée de l'échantillon. Cette étude a mis en évidence la différence de prise de poids entre lait maternel cru et lait du lactarium. Ce sont donc à la fois les effets d'une composition différente du lait et de la pasteurisation qui ont été testées. Les auteurs suggèrent, afin de tester l'effet de la pasteurisation seule, de comparer la croissance de prématurés nourris au lait de leur mère cru et au lait de leur propre mère pasteurisé.

Il est à noter que dans tous les groupes, un enrichissement standard du lait a été fait.

Cette croissance supérieure grâce au lait maternel donné cru a également été observée par Schanler *et al.* (20). Enfin, Giuliani *et al.* (41)., dans leur étude rétrospective, n'ont pas corroboré ce résultat. En effet, ils n'ont pas observé de diminution de la morbidité (NEC, rétinopathie du prématuré) en cas de part plus importante de lait maternel cru dans le régime des prématurés, ni de meilleure tolérance à l'alimentation. Seule une tendance statistiquement non significative a été observée pour une meilleure croissance des enfants recevant plus de lait cru.

Pour finir, Andersson *et al.* (42) ont publié en 2007 une étude randomisée ayant pour but d'évaluer si la pasteurisation du lait réduisait l'absorption de matières grasses et la croissance chez les nouveau-nés prématurés. Ils ont pour cela réparti aléatoirement 5 enfants de poids de naissance compris entre 825 et 1325g, d'âge gestationnel < 30 semaines dans deux groupes : le premier groupe a commencé par être alimenté par du lait de la propre mère pasteurisé durant la première semaine, puis par du lait cru la seconde semaine. Le second groupe a débuté par le lait cru la première semaine puis pasteurisé la seconde semaine. Ce modèle a permis à chaque enfant d'être son propre « groupe » contrôle. A la fin de chaque semaine, la croissance et la balance des graisses a été mesurée pendant 72 heures chez chaque enfant. Les auteurs ont mesuré une absorption supplémentaire de graisse de 17% lorsque les nouveau-nés étaient nourris au lait cru. De plus, la croissance longitudinale, estimée par la longueur genoux-talon, était supérieure pendant les semaines où les nourrissons étaient nourris au lait cru. Les auteurs concluent que les prématurés nourris avec du lait pasteurisé ont une absorption de matière grasse inférieure à ceux nourris au lait maternel cru. Enfin, le lait cru permet également une meilleure croissance.

d. Amélioration du pronostic à long terme

L'effet bénéfique du lait maternel, de la mère ou du lactarium à long terme a été étudié et est largement documenté dans la littérature, notamment concernant le développement cognitif, le lien avec des maladies vasculaires, métaboliques, l'obésité (6,21,32,36,43)

Cependant, l'effet spécifique du don de lait cru n'a pas été étudié à long terme.

5. Don oropharyngial de colostrum : une pratique prometteuse en développement ?

Le don oropharyngial de colostrum est une pratique en développement et encore en évaluation. Elle s'adresse à des grands prématurés ou prématurés de très petits poids de naissance (<1000g), chez qui la nutrition entérale n'est pas démarrée. Il s'agit de donner très précocement de très petites doses de colostrum de la propre mère, à la pipette dans la bouche, pendant les premiers jours de vie.

Seules trois publications existent sur ce sujet pour l'instant. Cette pratique est aujourd'hui en évaluation dans différents centres hospitaliers en France (notamment à Valenciennes) et dans le monde.

Le premier article publié en 2009 par une équipe américaine, est une revue de la littérature (*state-of-the-art*) qui donne les perspectives théoriques de cette pratique (44). Les auteurs utilisent des publications d'études faites sur des animaux, chez les adultes et *in vitro*. Chez les souris, des cytokines humaines IFN- α 8 administrées oralement par contact oropharyngial ont provoqué une réponse extrêmement rapide de la transcription génétique dans le tissu lymphoïde. Chez les adultes, c'est surtout cette voie d'administration des médicaments qui a été testée. En particulier chez des adultes immuno-déprimés malades du SIDA, l'administration d'interférons a montré des résultats prometteurs. Cette méthode d'administration a aussi été testée sur des malades atteints d'une hépatite B chronique, adultes et enfants. Enfin Rodriguez *et al.* rapportent aussi l'expérimentation d'une thérapie « muco-orale » par interféron pour traiter des enfants atteints de rubéole : en plus d'être sûre et efficace, cette voie d'administration présente l'avantage d'être facile pour de jeunes enfants, avec peu d'effets indésirables. Leur hypothèse est que le colostrum, concentré en cytokines, en entrant en contact avec les tissus lymphoïdes par l'intermédiaire des muqueuses de la bouche et du pharynx, aurait une action stimulante du système immunitaire, potentialisant l'effet protecteur de cellules lymphoïdes. Enfin, ils concluent par cette audacieuse proposition : un changement de paradigme, pour une utilisation du colostrum non plus comme une simple nourriture, mais comme une immunothérapie potentielle et un *complément* à la nutrition trophique.

Le second article, publié en 2010 par la même équipe (45), est une étude pilote prospective sur 5 prématurés de très petit poids de naissance (d'âge gestationnel moyen 25,5 semaines, et de poids de naissance moyen 657 grammes). Les nouveau-nés ont reçu 2x0,1ml de colostrum dans chaque joue

pendant 2 x 2 minutes au minimum, toutes les 2h, pendant 48 heures, ce protocole ayant débuté pendant les 48h premières heures de vie. Les paramètres vitaux des nourrissons ont été enregistrés pendant l'administration (saturation, fréquences cardiaque et respiratoire, tension artérielle). Les infirmières avaient pour consigne de stopper l'administration au premier signe de détresse des enfants, mais tous les enfants ont reçu l'intégralité du *traitement*, aucune difficulté n'ayant été rencontrée. Cette étude a montré la faisabilité du don oro-pharyngien de colostrum dans les 48 premières heures de vie même pour des enfants très petits, la facilité de sa mise en œuvre, sa sécurité (stabilité des paramètres vitaux, même pour les enfants les plus petits et malades), ainsi que les réactions positives des personnels l'ayant mise en œuvre. De plus, la plupart des enfants se sont mis à téter la sonde trachéale pendant l'administration, ouvrant des perspectives positives concernant les implications développementales. Enfin, les auteurs relèvent aussi le bénéfice psychologique pour les mères (utilité concrète à leur enfant, participation actives aux soins, facilitation du processus de lactation et qualité du lien mère-enfant).

Le troisième article publié en 2013 par une équipe d'un hôpital de Caroline du Nord, aux Etats-Unis (46) est une étude rétrospective de cohorte effectuée de 2007 à 2011. 76% des enfants sont nés avant et 24% après la mise en place d'un protocole COL de don de colostrum pendant 5 jours à raison de 0,2ml/4h débuté dans les 48 premières heures de vie. Les cohortes ont été définies en fonction de la date de naissance par rapport à la date de mise en place du protocole COL. Les enfants nés après mais n'ayant reçu aucun colostrum (15% des 24%=13 enfants) ont été placés dans la cohorte colostrum, ce qui nous semble affaiblir leurs résultats. Les taux de mortalité et d'entérococolite ulcéro-nécrosante chirurgicale avec perforation spontanée étaient équivalents dans les deux groupes. Les enfants de la cohorte COL commençaient plus tôt l'alimentation entérale (cependant un biais est relevé par les auteurs concernant l'âge gestationnel plus élevé de cette cohorte) et avaient pris plus de poids à 36sa (+ 37g, $p<0.01$), ce résultat serait possiblement lié à une fonction d'absorption de la surface intestinale améliorée. Ils concluent en avançant que leur étude a montré l'avantage nutritionnel du don précoce de colostrum, sa facilité et sa sécurité, mais que d'autres études sont nécessaires pour caractériser les mécanismes biologiques et pour déterminer si l'administration précoce de colostrum améliore l'état de santé de ces enfants et leur croissance.

B. Risques du don de lait cru

Les principaux risques à donner du lait cru à un nouveau-né sont les risques virologiques. En effet, les propriétés anti-bactériennes du lait maternel développées au paragraphe précédent présentent une protection naturelle contre les risques infectieux bactériens.

Pour les nourrissons les plus vulnérables, ce risque est parfois mesuré par une analyse biologique du lait.

La circulaire DGS/SP 2 de 1997 (24) préconise une analyse bactériologique du lait dans le cas où celui-ci est conservé plus de douze heures. Le seuil bactériologique est de 10^6 germes/millilitre pour la flore aérobie totale à 37°C, et de 10^4 germes/millilitre pour le *staphylococcus aureus*. Au-delà de cette limite, le lait est détruit. En deçà, il est pasteurisé.

Dans le cas de lait donné à l'enfant dans les douze heures après son extraction, et « si les conditions d'hygiène ont été parfaitement respectées lors du recueil et du transport, le lait peut être donné directement à l'enfant sans contrôles bactériologiques et pasteurisation préalable ».

Précisons que ces seuils et recommandations ne concernent que les enfants hospitalisés et fragiles. Pour des enfants à terme, le lait maternel peut se conserver au réfrigérateur bien plus longtemps. L'Academy of Breastfeeding Medicine, dans son protocole N°8 donne une durée optimale de 72h et acceptable jusqu'à 5 jours, pour l'AFFSA en 2005, le lait peut être conservé 48 heures (25) et pour l'HAS en 2006 (47), 8 jours.

Parmi les risques virologiques, nous détaillerons chaque virus dont le passage lacté est effectif.

1. Virus de l'Immunodéficience humaine

L'allaitement est l'une des voies de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Beaucoup d'efforts ont été faits à travers le monde pour réduire considérablement les voies de transmission transplacentaires et peri partum, qui ont quasiment disparu dans les pays développés. Ces questions sont très largement traitées dans la littérature. Dans les pays en voie de développement, la question de l'allaitement n'est pas tranchée pour les mères séropositives, et la balance bénéfice risque pèse souvent en faveur de l'allaitement maternel. En effet, malgré un risque de transmission verticale estimé entre 5 et 20%, l'allaitement maternel est le plus souvent favorisé, car la morbidité associée

au non-allaitement est très importante, en raison des conditions sanitaires dans ces pays. Les différents facteurs influençant la transmission du virus sont le caractère exclusif de l'allaitement qui protège, l'état des seins de la mère (des crevasses sur les seins favorisent la transmission), l'état immunitaire de la mère (48).

En France, et dans les pays industrialisés en général, la séropositivité de la mère au VIH contre-indique formellement l'allaitement. La sérologie HIV est obligatoirement proposée à toute femme enceinte en France au moment du bilan de déclaration de grossesse. Ainsi la transmission verticale du virus est bien contrôlée.

Les conditions sanitaires dans nos pays industrialisés, et l'existence de banques de lait maternel pour les enfants les plus fragiles tranchent la balance bénéfice / risque.

2. Human T-lymphotrophic Virus HTLV1

HTLV1 est un rétrovirus responsable de leucémies à lymphocytes T ou de para-parésies spastiques tropicales à l'âge adulte. La plupart des personnes séropositives sont porteurs sains. La maladie touche 2 à 3% des sujets infectés (49).

Ce virus touche 10 à 20 millions de personnes dans le monde. Les zones endémiques sont le Japon, la zone caraïbe, l'Amérique du Sud et l'Afrique intertropicale. Sa prévalence est très faible en France métropolitaine (de l'ordre de 0,001 à 0,003% chez les donneurs de sang) (50). Dans les départements français d'outre-mer, Antilles et Guyane en particulier, la prévalence est plus élevée : de 0,5 à 1,5% (50) et jusqu'à 10% dans la population noir-marron (51).

Les voies de transmission horizontale sont la transfusion, la toxicomanie, et la voie sexuelle, prédominante de l'homme vers la femme (60%) (contre 0,4% de la femme vers l'homme). L'allaitement maternel est là encore la voie privilégiée de transmission verticale de la mère à l'enfant. Le taux de contamination par l'allaitement maternel a été estimé entre 10 à 25%.

Aujourd'hui en France, l'allaitement est contre-indiqué aux femmes séropositives au virus HTLV1. Le dépistage est préconisé pendant la grossesse pour les populations à risque, et avant tout don de lait cru s'il n'a pas été effectué avant, comme précisé par la circulaire DGS/SP 2 de 1997 (24).

Cependant, dans des zones isolées de Guyane de grande pauvreté, et où le non-allaitement pourrait avoir des conséquences dramatiques, Dr. Carles (50) propose de limiter l'allaitement maternel à 6 mois.

3. Cytomégalovirus CMV

CMV : sa forte prévalence et sa pathogénicité faible en fréquence et rarement sévère en intensité en font l'atteinte virale la plus discutée concernant le lait maternel.

a. Généralités sur le CMV

Le cytomégalovirus (CMV), aussi appelé Human Herpes Virus 5, fait partie de la sous famille des *herpesviridae*. Sa séroprévalence est élevée. En France, on l'estime à 40 % chez l'adulte, avec une tendance à augmenter dans les milieux défavorisés (52).

L'infection à CMV chez le sujet immunocompétent est le plus souvent asymptomatique. Son caractère pathogène intervient essentiellement chez les sujets immuno-déprimés, chez les fœtus et les grands prématurés.

Lors de la primo-infection, une diffusion hématogène du virus a lieu, ce dernier atteignant alors tous les tissus et en particulier les tissus glandulaires : c'est un virus ubiquitaire. Le CMV persiste indéfiniment dans l'hôte, c'est la phase de latence : il partage cette particularité avec tous les *herpesviridae*. Il peut potentiellement être réactivé, par exemple lors de phases de baisse immunitaire du sujet.

Le réservoir du virus est exclusivement humain et sa transmission s'opère par contact avec toutes les sécrétions corporelles, salive, sang, sperme, larmes, sécrétions vaginales et lait maternel. Les mécanismes de transmission du CMV sont à la fois horizontaux (relations sexuelles, contacts) et verticaux entre la mère et l'enfant.

La transmission du CMV de la mère à l'enfant peut avoir lieu pendant la grossesse, le plus souvent dans les cas de primo-infection maternelle. L'allaitement maternel est le principal mode de transmission verticale post-natale.

Les premières détections du CMV dans le lait maternel remontent à plus de 30 ans. Depuis, de

nombreuses études ont étudié la transmission verticale du CMV. Ses mécanismes ne sont pas encore entièrement élucidés.

b. Mécanisme de réactivation du virus et cinétique d'excrétion du CMV dans le lait maternel

Hamprecht et son équipe publient en 2001 (53) une étude explorant les mécanismes de réactivation et de transmission du CMV par le lait maternel.

Ces auteurs explorent la cinétique de la transmission du CMV dans différents compartiments du lait maternel en recherchant l'ADN viral ou le virus lui-même. Les échantillons de lait sont centrifugés, séparant ainsi le lactosérum sans cellules et sans lipides, des cellules restantes du lait. Ils démontrent que la détection d'ADN viral dans le lactosérum est l'indicateur le plus fiable et le plus précoce de la réactivation du CMV dans le lait maternel. Il est aujourd'hui admis que le taux de femmes excréant l'ADN viral dans leur lait est proche de 100% (52–55), et il est probable que les études présentant un taux d'excrétion faible (56) aient utilisé une méthode d'analyse moins fiable que celle décrite ci-dessus.

La présence de virus dans le lait n'est pas indispensable à la contamination, la présence d'ADN seul pouvant suffire à contaminer le nouveau-né. Cependant, le taux de transmission est très supérieur pour les mères excréant le virus dans leur lait (53).

Le processus de réactivation du CMV est un processus auto-limité dans le temps, qui présente une variabilité inter-individuelle élevée : le début de l'excrétion, sa durée, et sa disparition du lait, ainsi que la concentration de copies d'ADN viral mesurée ont été étudiés par divers auteurs.

L'excrétion peut démarrer dès la première semaine par une charge virale faible qui augmentera jusqu'à son maximum, 4 à 8 semaines après la naissance. Puis démarre la phase de régression, durant laquelle la charge virale diminue jusqu'à devenir indétectable entre 9 et 12 semaines post-partum (57). Hayashi et ses co-auteurs (54) confirment cette cinétique et observent dans leur cohorte 35% des échantillons de colostrum contaminés par l'ADN viral. Ce taux d'infection atteint 93% au moment du pic virémique, entre 4 et 6 semaines. Cette cinétique est illustrée par la figure ci-dessous, extraite de leur publication qui représente la charge en ADN viral par ml de lait (valeurs moyennes sur les échantillons de lait de 21 mères séropositives), en échelle logarithmique, en fonction du temps exprimé en semaines. La ligne pointillée horizontale représente le seuil de détection viral mesuré par PCR.

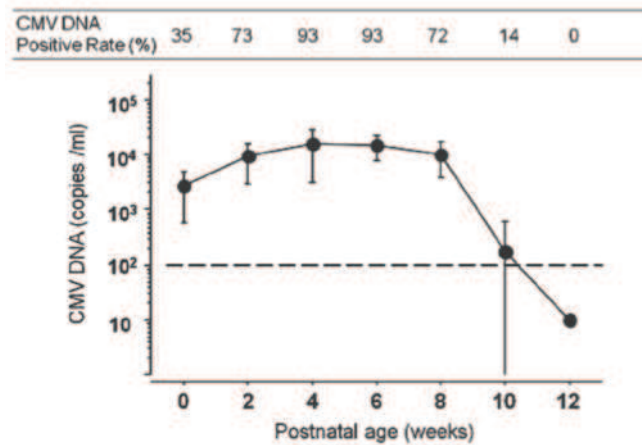


Figure 2 : Cinétique du taux d'ADN viral de CMV (mesuré par PCR) excrété dans le lait de 21 femmes séropositives au CMV, la ligne pointillée représente le seuil de détection d'après Hayashi et al, 2011.

Pour finir, Hamprecht et ses co-auteurs (57) précisent que le mécanisme de réactivation du CMV durant la lactation est un processus local. En effet, comparant les titrages d'anticorps de femmes séropositives (IgG+) au CMV, aucune conversion IgM+, aucune excrétion du virus dans les urines ou la salive maternelles n'a été constaté, ni pour les femmes ayant transmis le virus à leur nouveau-né, ni pour celles ne l'ayant pas transmis. La réactivation est bien localisée à la glande mammaire seule.

c. Transmission du CMV

Pour les enfants nés à terme, le taux de transmission du virus du CMV via le lait maternel est bas. De plus, les enfants contaminés sont asymptomatiques. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement aux enfants prématurés. Ce sont les plus exposés à l'infection au CMV transmise par le lait maternel. En effet, deux raisons sont généralement avancées par les auteurs pour expliquer cette observation (58). D'une part, l'immaturité du système immunitaire d'un nouveau-né est d'autant plus grande qu'il naît prématurément. Son système immunitaire non spécifique est caractérisé par une capacité limitée à accélérer la production de polynucléaires neutrophiles en réponse à une infection, un déficit de phagocytose et un déficit de production d'interleukine 12 responsable d'activation lymphocytaire. Son système immunitaire spécifique est lui aussi ralenti. La production d'immunoglobulines par les lymphocytes B est altérée chez le nouveau-né prématuré. Ce déficit de production est contrebalancé par le passage transplacentaire des IgG maternelles. Cependant, et c'est la seconde raison évoquée pour expliquer la fragilité des enfants prématurés, malgré le passage transplacentaire précoce (dès 12 SA) d'immunoglobulines maternelles, celles-ci

augmentent de façon proportionnelle et linéaire à l'âge gestationnel. Le passage d'IgG avant 34 SA est faible. Le prématuré présente donc à la fois un déficit intrinsèque (défaut de production) et extrinsèque (défaut de passage transplacentaire) d'anticorps (59).

Parmi les enfants exposés au virus ou à l'ADN viral du CMV par le lait maternel, une partie seulement sera infectée. Un enfant est dit infecté par le virus, à partir du moment où il excrète le virus dans ses urines. Le délai entre l'apparition du virus dans le lait (virolactie) et l'excrétion urinaire du virus (virurie) a été estimé selon les auteurs à 2 à 4 semaines (55,60). La virémie de l'enfant n'est jamais évoquée dans les études, pour des questions d'éthiques car ces nouveau-nés extrêmement fragiles et leur prise en charge est extrêmement médicalisée sans ajouter une analyse supplémentaire. Une corrélation est observée entre le début de la virurie et l'apparition de symptômes (57).

Le taux de transmission du CMV par le lait maternel est défini par :

$$\text{Taux de transmission} = \frac{\text{nombre d'enfants, allaités par leur mère séropositive au CMV, infectés}}{\text{nombre de mères séropositives au CMV allaitant leur enfant}}$$

Toutes les études excluent les infections à CMV congénitales, diagnostiquées par PCR sur le sang du cordon, frottis d'oreille et de gorge et frottis vaginaux de la mère à la recherche de CMV. Les autres modes de transmission horizontaux sont également généralement soigneusement écartés (transfusion par exemple). La cinétique de l'infection incite enfin les auteurs à exclure des études les enfants dont la virurie apparaît durant le 2 premières (61), ou 3 premières semaines de vie (62). Cette observation montre la difficulté à comparer les études entre elles dans la littérature.

d. Infection à CMV chez le nouveau-né

Lorsqu'un nouveau-né est infecté par le virus, il fait dans la majorité des cas une infection asymptomatique. Certains enfants présentent des symptômes modérés et transitoires pouvant s'apparenter à un syndrome inflammatoire transitoire sans gravité :

- leucopénie,
- thrombopénie,
- pétéchies,
- hépatopathie, hépatosplénomégalie,

- élévation des enzymes hépatiques,
- hyperbilirubinémie.

Plus rarement, l'infection au CMV se traduit par un « Sepsis-Like-Syndrome » (SLS) ou syndrome septicémique, s'accompagnant des symptômes sévères suivant :

- apnées,
- bradycardies,
- détérioration des capacités respiratoires,
- pâleur et teint gris.

Deux revues récentes de la littérature (30,46) traitent des infections au CMV d'enfants prématurés de très petit poids de naissance acquises par l'allaitement maternel. Les critères d'inclusion sont hétérogènes : la limite d'âge gestationnel est le plus souvent placée à 30-32sa, mais varie entre 28 et 34 sa, et jusqu'à 35sa pour l'une d'entre elles. Pour le poids de naissance, la limite supérieure des cohortes est en majorité placée à 1000g ou 1500g, certaines ont inclus des prématurés allant jusqu'à 2000 et 2200g. Les résultats de ces revues sont le taux de transmission, le risque pour le nouveau-né que l'infection soit symptomatique, et le risque de syndrome septicémique.

Kurath et ses co-auteurs, 2010 (63), donnent les moyennes et médianes de taux de transmission, de risque d'infection symptomatique et de risque de SLS pour les 26 études éligibles à leurs critères de sélection. Aucune mention n'est faite dans l'article concernant le traitement ou non du lait avant administration. Après consultation des études, il s'avère que les pratiques concernant le traitement du lait maternel avant administration sont hétérogènes et regroupent tous les cas de figure : lait donné cru, lait congelé/décongelé, lait pasteurisé. Ces résultats sont donnés dans le tableau III ci-dessous, sous la forme de risque moyen et médian, ainsi que l'intervalle des valeurs. La moyenne est toujours supérieure à la médiane, indiquant une distribution du risque asymétrique vers les petites valeurs (beaucoup de valeurs faibles et quelques valeurs importantes augmentant la moyenne). La médiane est, dans ce cas, la plus représentative pour exprimer les risques.

Dans leur méta-analyse, Lanzieri et ses co-auteurs, 2013 (55), donnent ces risques en fonction du traitement appliqué au lait maternel avant administration. Les études ont été classées en trois groupes :

- lait donné cru,
- lait congelé et décongelé, avec des variations de pratiques (congélation à -18°C ou -20°C,

pour des durées qui varient, de 24h à 72h ou plus),

- Combinaison de lait donné cru, congelé/décongelé, pasteurisé, ou non spécifié dans l'étude.

Les résultats sont présentés dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III : Synthèse des résultats des revues de la littérature de Kurath *et al.* 2010 (63) (résultats donnés en pourcentage, moyenne (médiane), et intervalle) et de Lanzieri *et al.* (55) (les résultats sont donnés en % de risque pour un nouveau-né prématuré allaité par une mère séropositive au CMV, avec un intervalle de confiance de 95% donné entre parenthèses).

Risque de :	Kurath <i>et al.</i> , 2010	Lanzieri <i>et al.</i> 2013		
	pas de différenciation entre les traitements du lait	Lait cru	Lait congelé	Combinaison de traitement
Taux de transmission	22,7 (20) (5,6-58,6)	19 (11-32)	13 (7-24)	13 (7-20)
Infection symptomatique	9,3 (3,7) (0-34,5)	10 (5-17)	7 (3-14)	3 (1-8)
SLS	3,5 (0,7) (0-13,8)	4 (2-7)	5 (2-12)	3 (1-7)

Les taux de transmission sont du même ordre de grandeur entre les deux revues et cohérents avec ceux d'une troisième revue italienne de Lombardi *et al.* (58). Les traitements appliqués au lait, congélation ou pasteurisation semblent réduire le taux de transmission, ainsi que les risques d'infection symptomatique et d'infection grave (SLS). Cependant, les intervalles de confiance se chevauchent, ne permettant pas de conclure.

Lanzieri *et al.* (55) relèvent dans leur discussion plusieurs mises en garde concernant leur méta-analyse :

- beaucoup des études disponibles dans la littérature ont un faible nombre de participants, et manquent d'un groupe de contrôle,
- elles sont issues de pays divers dans lesquels les pratiques varient,
- les autres sources de contamination postnatales horizontales ne sont pas toujours bien contrôlées (transfusion),

- Les pratiques de congélation ne sont pas uniformisées et pas toujours bien spécifiées dans les études, notamment concernant le temps de congélation.

En Alsace, lorsqu'une mère est séropositive au CMV, son lait n'est jamais donné cru, mais pasteurisé au lactarium. La seule étude ayant estimé les taux de transmission et risque d'infections symptomatiques pour des enfants nourris au lait pasteurisé est celle de Croly-Labourdette *et al.* 2006 (64). Cette étude épidémiologique pilote a inclus 28 mères dont 10 étaient séropositives au CMV. Les enfants recevaient une combinaison de lait cru, pasteurisé et d'hydrolysate de protéines de lait de vache. 8 femmes sur 10 (80%) ont excrété le virus dans leur lait, et seul un enfant sur 11 (9%) a présenté une virurie asymptomatique, apparue à 53 jours de vie, soit un terme corrigé de 36,8 SA. Cette étude sur un très petit nombre de patientes est cependant faible, et ne permet pas de conclure sur cette pratique.

e. Facteurs de risque d'infection et de gravité

Les auteurs ont cherché à comprendre pourquoi certaines femmes transmettront le virus à leurs nouveau-nés alors que d'autres non. Des facteurs de risque ont été mis en évidence, synthétisés ci-dessous :

Facteurs de risque maternels à transmettre le CMV

- virolactie précoce (53,57),
- charge virale importante (55,62,65,66),
- excrétion prolongée du virus dans le lait (62),
- taux d'IgG plus élevé (67), mais contredit par une autre étude (62).

Facteurs de risque de l'enfant à être contaminé par le CMV

- âge gestationnel bas : Nijman et ses co-auteurs (68) montrent que le risque d'infection par le lait maternel diminue de 30% par semaine de gestation gagnée,
- petit poids de naissance : ce paramètre est corrélé au précédent. Selon les auteurs, la limite pour un risque accru est entre 30 et 32 semaines d'âge gestationnel.

Deux études italiennes ont présenté des taux de transmission, et risques d'infection symptomatique

bas. Mosca *et al.* (60) rapportent un taux de transmission de 25%, sans infection symptomatique, alors que Capretti *et al.* (56) rapportent un taux de transmission de 15%, un risque d'infection symptomatique de 5% et aucune infection sévère. Ils ont en commun un protocole de prévention des infections pour les prématurés de moins de 28 SA, d'injection d'immunoglobulines riches en anticorps anti-CMV par voie intra-veineuse pendant les trois premiers jours de vie.

f. Conséquences de l'infection pour les prématurés

Les auteurs s'accordent à dire que l'infection à CMV symptomatique modérée de résolution spontanée, ne présente pas de séquelles à long terme. Concernant les infections sévères, Lanzieri et ses co-auteurs avancent qu'il est difficile de distinguer les séquelles de la prématurité elle-même et des complications qui lui sont associées, des séquelles propres à l'infection postnatale à CMV (55). Pour Lombardi *et al.*, l'infection au CMV agirait comme un co-facteur d'aggravation de conditions hématologiques, pulmonaires et hépatiques préexistantes, mais ne serait pas à l'origine des symptômes chez un enfant en bonne santé (58).

Kurath *et al.* 2010 et Yeager *et al.* 1983 relèvent un risque de 13% de séquelles neurologiques légers à modérés, et 9% de séquelles graves à trois ans dans une population de 23 prématurés infectés par le CMV après la naissance (63,69). Vollmer *et al.* 2004 dans une étude comportant un groupe contrôle d'enfants de mêmes caractéristiques non atteints d'infection à CMV, ne notent aucune différence significative du développement neurologique et auditif lors de contrôles effectués entre 2 et 4,5 ans. Deux autres études enfin ne notent aucune différences significatives dans le développement neuro-comportemental et neuro-sensoriel d'enfants atteints de CMV postnatale précoce (65,70).

Enfin, Goeltz *et al.* 2013 ont mené une étude à long terme sur 42 enfants ne permettant pas de conclure sur les conséquences d'une infection postnatale précoce à CMV : la tendance observée à la baisse du développement neuro-cognitif est non significative ($p>0.05$).

C. Traitement du lait maternel et ses conséquences

Dans certaines circonstances, pour sa conservation, ou dans le but de réduire ou d'éliminer des agents à risque pathogène, le lait maternel sera traité. Deux catégories de traitement existent. D'une part le chauffage du lait, d'autre part sa congélation. Les méthodes de chauffage ont été développées au départ par les banques de lait pour traiter le lait de mères donneuses avant de l'administrer aux nouveau-nés hospitalisés, le plus souvent prématurés.

Historiquement, les banques de lait étaient communes aux Etats-Unis et dans la plupart des pays développés jusqu'à la découverte du virus de l'immunodéficience humaine au milieu des années 80 (71). Puis cette période a vu apparaître de nombreuses études cherchant la meilleure méthode pour traiter le lait, afin de s'assurer qu'aucun agent pathogène ne subsiste, tout en conservant au mieux les propriétés du lait maternel.

Nous essayerons ici de décrire les différentes méthodes de traitement du lait maternel, leur efficacité et leurs effets respectifs sur les propriétés du lait décrites précédemment.

1. La pasteurisation

Le chauffage est une pratique permettant d'assurer l'élimination de virus et d'agents pathogènes dans le lait. Plusieurs méthodes existent :

- la stérilisation consiste à chauffer le lait à une température très élevée, détruisant ainsi efficacement les potentiels pathogènes. Cependant, ce procédé rend le lait inerte, et la majeure partie de ses propriétés sont détruites. La stérilisation du lait de vache consiste à chauffer à 115°C pendant 15 à 20 minutes, ou à 150°C pendant 2 secondes. La stérilisation est une pratique aujourd'hui abandonnée pour le lait maternel,
- la pasteurisation Holder (62,5°C pendant 30 minutes) est la méthode de traitement la plus répandue, recommandée par les agences de santé de la plupart des pays développés. C'est aussi la méthode utilisée par les lactariums en France,
- la pasteurisation haute température pendant un temps très court (75°C pendant 15 secondes) est un procédé encore à l'étude qui altérerait moins, selon certaines études, les propriétés du lait que la pasteurisation Holder (37). Cependant, nous avons préféré focaliser notre intérêt sur la méthode la plus répandue et la plus communément utilisée.

La pasteurisation Holder a fait, jusqu'ici, consensus, car elle est reconnue avoir la meilleure balance bénéfice / risque entre l'élimination des agents pathogènes et la conservation des propriétés intrinsèques du lait maternel. En France, l'ensemble des lactariums, regroupés depuis 1981 en « Association des lactariums de France », utilise cette méthode. L'association regroupe 17 lactariums à usage interne, et 18 lactariums externes, dont les dons sont utilisés à la fois en interne et dans d'autres hôpitaux.

Nous avons basé notre synthèse sur trois articles. Deux d'entre eux sont des études en laboratoire de l'effet de la pasteurisation Holder sur les propriétés anti-bactériennes du lait maternel cru (29,30), la troisième est une revue de la littérature publiée en 2010 par une équipe canadienne, sur les effets de la pasteurisation sur les composants immunitaires du lait maternel.

Silvestre *et al.* (29) ont étudié les propriétés anti-bactériennes de 10 échantillons de lait maternel. Chacun séparés en trois aliquots gardés crus, traités par pasteurisation Holder et par pasteurisation haute température (75°C, 15secondes) pour le troisième. Ces 30 aliquots ont ensuite étéensemencés avec *Escherichia Coli*, puis mis en incubation, avant d'être analysés.

Tableau IV : Activité antibactérienne du lait maternel, définie comme le pourcentage de réduction du nombre d'*Escherichia Coli*, (29).

Traitement	Pourcentage de réduction (n=10)		
	Moyenne	Maximum	Minimum
Lait cru	70.1±8.1	83.8	56.9
Pasteurisation Holder 63°C/30mn	52.3±17.0	74.2	30.3
Pasteurisation 75°C/5s	36.4±15.0	54.4	8.3

Les résultats résumés dans le tableau IV ci-dessus, montrent une capacité de réduction du lait cru de 70% du nombre de bactéries, avec un écart type de 8%. Pour le lait traité par pasteurisation Holder, la capacité de réduction est réduite à 52%, alors que pour la pasteurisation à haute température, elle n'est plus que de 36% en moyenne. Nous noterons également que les écarts types sont plus importants dans le cas des échantillons traités, avec un minimum de seulement 8% de capacité de réduction de la bactérie pour la pasteurisation haute température.

Les auteurs concluent que le lait humain a des capacités antibactériennes, altérées par la

pasteurisation. La pasteurisation Holder préserve mieux ces capacités que la pasteurisation haute température. Du point de vue des propriétés antibactériennes, c'est donc la pasteurisation Holder qui endommage le moins les propriétés du lait humain.

Gysel *et al.* (30) ont quant à eux utilisé un protocole semblable avec un traitement par pasteurisation Holder seulement. Les aliquots ont étéensemencés d'*Escherichia Coli* et de *Staphylococcus aureus*. Les inhibitions observées de la bactérie étaient similaires à l'étude de Silvestre, et du même ordre de grandeur pour les deux types de bactéries.

Tableau V : Tableau synthétisant l'effet de la pasteurisation Holder sur les propriétés du lait maternel, basé sur la revue de littérature de Ewaschuk *et al.*, 2011 (71).

composants non-immunitaires		
sauf	macronutriments	peu altérés
	lysine (acide aminé essentiel) altéré, dans une étude	
	lipides	peu altérés
	acide gras libre	doublé
Minéraux et vitamines		peu ou pas altérés
sauf	vitamine B12	réduite de moitié
	Zinc fer cuivre	peu modifiés
	Propriétés anti-oxydantes	altérées
Composants immunitaires		
	Lymphocytes-B, lymphocytes-T	
	Macrophages	détruits
	neutrophiles	
	IgA, sIgA, IgG	
	lactoferrine	
	lysosyme	significativement réduits
	érythropoïétine	
	facteurs de croissance : IGF-1, IGF-2, IGF-BP2, 3	réduits
	facteurs de croissance : EGF, TGF-béata	conservé
	Olligosaccharides	conservé
	capacité d'induction de prolifération de lymphocytes-T	conservé

Enfin, la revue de la littérature d'Ewaschuk *et al.* (71) a synthétisé les résultats d'études publiées entre 1977 et 2009 portant sur l'effet de la pasteurisation Holder sur les composants bioactifs du lait

maternel décrits dans la partie A.1. Les résultats sont résumés dans le tableau V ci-dessus.

Nous les avons classés en composants non-immunitaires et composants immunitaires. Les composants non-immunitaires sont en général peu ou pas altérés par le traitement thermique, excepté la vitamine B12, réduite de moitié. Ce n'est pas le cas des composants immunitaires. Certains sont détruits en totalité : c'est le cas des lymphocytes B et T, des macrophages et des neutrophiles. D'autres comme les immunoglobulines, la lactoferrine, le lysozyme et l'erythropoïétine sont fortement réduits. La plupart des facteurs de croissance sont réduits, sauf deux qui sont conservés : l'*epidermal growth factor* (EGF) et le *transforming growth factor* (TGF β).

Le tableau VI ci-dessous résume tout ce que nous venons de détailler dans cette partie résultats : les différents composés et la densité énergétique du colostrum, du lait maternel de femmes ayant accouché à terme, ayant accouché prématurément et du lait pasteurisé.

Tableau VI : Tableau de synthèse de la composition du colostrum, du lait mature de femme ayant accouché à terme, et avant terme, et de l'effet de la pasteurisation Holder sur ces différents composants du lait maternel. Ce tableau est basé sur les revues de la littérature de Turck 2005 (36), Underwood 2013 (32), Ewaschuck *et al.* (71).

Composant	Colostrum	Lait à terme	Lait pré-terme	Lait pasteurisé	intérêt
densité énergétique (kcal/L)	450-480	650-700			
lipides : totaux (g/L)	35	35	A	C	
coefficient d'absorption	80%	95%		R	grâce aux lipases compensant les lipases pancréatiques
Acide linoléique : acide arachidonique		0,46 g/100G			rôle dans la maturation cérébrale et rétinienne, leur teneur dépend des apports alimentaires
Acide α -linoléique acide docosahexaénoïque DHA		0,25 g/100g			développement cérébral, structure des membranes
Cholestérol (mM/L)		2,6-3,9			
ratio protéines du lactosérum/caséine	90/10 à 80/20	60/40 à 50/50			
protéines : totaux (g/L)	22-24	8-12	LA		
caséines	absentes	40%		C	
protéines solubles dont immunoglobulines : IgA sécrétoire	6 g/l	0,5 à 1 g/l	9 g/l		permet une vidange gastrique rapide
lactoferrines	IgAs+Lf=10%	IgAs+Lf<1%		SR	
lysosyme				C	
lipase des sels biliaires			C	D	
lipase des lipoprotéines			A	D	
facteurs de croissance IDF1, TGF,				R	action trophique sur les sur les muqueuses gastrique et intestinale
facteurs de croissance G-CSF, EGF				C	
glucides : totaux (g/L)		75		C	
lactose	R	63	80 à 4s	C	
oligosaccharides (g/L)	22-24	12-13	C	C	rôle majeur dans la protection vis-à-vis des infections digestives et extra-digestives
Glycosaminoglycane GAG	4,5	0,5 à 1 g/l	9 puis 5 g/l		
Autres					
érythropoïétine				R	
vitamines B12				R 50%	
cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1 β , IL6, IL8, IL12, IL18)	IL6=80ng/l	IL6=40ng/l	IL6=120ng/l		
cytokines anti-inflammatoires IL10	6 ng/l	2 ng/l	9 ng/l		
Fer	0,8 mg/l	0,3mg/l		R 15%	Taux faibles mais biodisponibilité très bonne
zinc				R 3%	
Calcium		28-30 mg/l	24 mg/l	C	
Acides aminés libres, dont Taurine			A		

C=conservé ; D=détruit ; R=réduit ; SR= significativement réduit ; A=augmenté ; LA= légèrement augmenté

Pour finir, nous présenterons un dernier article, publié en 2012 par Cossey *et al.* (72), ayant pour objectif de vérifier l'influence de la pasteurisation du lait de la propre mère sur l'incidence et la sévérité des septicémies à début tardif des nouveau-nés. Dans cette étude randomisée contrôlée, 303 prématurés de petits poids de naissance (<32 semaines, <1500g) ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un recevant de lait maternel cru, l'autre le lait de la propre mère pasteurisé. Lorsque le lait de la mère était insuffisant, quelque soit le groupe, l'enfant était complété avec une formule lactée. Aucun lait de lactarium n'a été utilisé. Les deux groupes présentaient des caractéristiques équivalentes en terme de poids, taille et paramètres nutritionnels, dont la proportion de lait maternel ingérée. La période d'étude a été de 8 semaines. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau VII ci-dessous.

Tableau VII : Résultats des variables cliniques de l'étude de Cossey *et al.* 2012 (72).

Variable	Lait cru 151 mères	Lait pasteurisé 152 mères	valeur p
<i>Résultats liés aux infections</i>			
LOS* prouvées n(%)	22 (15)	31 (20)	0.23
Septicémies cliniques n(%)	25 (16)	32 (21)	0.31
NEC** stade ≥ 2 , n(%)	13 (8)	9 (5)	0.39
Jour de début de NEC	22 (17-31)	20 (13-23)	
chirurgie pour NEC, n	0	4	
<i>Résultats secondaires</i>			
HIV, LPV***, n(%)	21 (13)	29 (19)	0.29
Assistance respiratoire, jours	9 (4-25)	12 (5-29)	0.30
Pathologie pulmonaire chronique PPC, n(%)	24 (16)	35 (23)	0.15
Traitement par stéroïdes de PPC, n(%)	24 (16)	37 (24)	0.08
ROP nécessitant chirurgie n(%)	8 (5)	9 (6)	0.99
Durée de l'hospitalisation, jours	29 (19-56)	37 (23-64)	0.14
Décès pendant la période, n(%)	5 (3)	8 (5)	0.57

* LOS Late-onset sepsis ou septicémie débutant tardivement

** NEC Entérocolite ulcéronécrosante

*** HIV Hémorragie intra-ventriculaire, LPV:Leucomalacie périventriculaires

Les auteurs concluent, et c'est le titre de leur étude¹, que la pasteurisation du lait montre une tendance à augmenter le risque d'infection chez les prématurés. Ils proposent plusieurs mécanismes pour expliquer ce résultat. D'une part la perte partielle des composants immunitaires du lait et de ses qualités bactéricides pourrait affaiblir la capacité du nouveau-né à se défendre. D'autre part, la colonisation initiale de l'intestin serait modifiée dans le cas où le nouveau-né serait nourri de lait pasteurisé dépourvu des bactéries maternelles commensales et des composants bifidogènes du lait, conduisant ainsi à une flore microbienne intestinale plus virulente qui augmenterait le risque d'infection par translocation de bactéries.

Par ailleurs, aucune différence dans la prise de poids n'a été notée dans cette étude, contredisant les résultats d'études antérieures (20,39,40,42).

2. La congélation

La congélation est d'abord une méthode de conservation du lait, dans les cas où son utilisation n'est pas possible dans un délai suffisamment court. Elle a aussi été étudiée et utilisée comme une méthode de traitement du lait maternel. Son principal intérêt est de mieux conserver les propriétés intrinsèques du lait maternel. En particulier, les propriétés immunologiques et bactéricides ne sont pas altérées par la congélation.

La congélation permet de détruire en grande partie la charge virale du CMV. Pour une congélation à -20°C pendant 12 heures, l'infectiosité est réduite de 90%, si le temps de congélation est de 72 heures, la réduction atteint 99%. Une réduction de 100% est atteinte pour une durée de 7 jours et au-delà (58).

L'activité bactéricide a été évaluée par Tacki et ses co-auteurs après congélation à -20 et -80°C, pour différentes durées. Pour un stockage inférieur à un mois, la congélation n'altère pas l'activité bactéricide du lait maternel, si le stockage excède un mois, la congélation à -80°C permet une meilleure conservation de l'activité bactéricide du lait maternel (73).

Hamprecht *et al.* précisent que la congélation est d'autant moins efficace pour éliminer le virus du CMV que la charge virale est élevée (74). Lanzieri *et al.* notent que les enfants nourris au lait congelé ont un risque moins élevé de contamination au CMV, mais la congélation ne diminue pas le risque de septicémie grave (55).

Au final, la congélation réduirait les risques, sans toutefois les éliminer. La congélation est utilisée

¹ Bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs.

en France comme méthode de conservation du lait, mais n'est pas considérée comme une méthode de traitement.

Dans d'autres pays, elle est admise comme méthode de traitement. A titre d'exemple, l'Autriche a récemment (2009) revu ses recommandations de bonnes pratiques concernant l'allaitement pour les mères séropositives au CMV, en passant du refus du don de colostrum et obligation de pasteuriser le lait, à une recommandation de don de colostrum et de lait congelé/décongelé ou pasteurisé.

L'American Academy of Pediatrics (AAP) suggère quant à elle, que la congélation et la pasteurisation réduisent la charge virale du CMV dans lait maternel, sans donner de recommandation sur la méthode qui devrait être utilisée (67).

SYNTHESE ET DISCUSSION

Les grands axes que nous avons pu dégager de l'examen attentif de la littérature au sujet des bénéfices et des risques du don de lait cru aux nouveau-nés prématurés sont présentés ici.

Durant les dernières décennies, les progrès des thérapies médicales ont considérablement augmenté les chances de survie des grands prématurés (<32 semaines de gestation) et des prématurissimes (<28 semaines de gestation). Aujourd'hui, des enfants nés à 24 semaines d'âge gestationnel sont sauvés, et le taux de survie des enfants de 25 semaines d'âge gestationnel est de 50% (étude EPIPAGE, (75)). Cependant, la question de la qualité de vie et des séquelles à long terme conséquents à la grande prématurité prend une place de plus en plus grande au fur et à mesure que cette population croît. Dans cette question, la problématique de la nutrition est centrale.

A. Bénéfices du lait cru par rapport au lait maternel pasteurisé

Les bénéfices du lait maternel comparé aux formules lactées sont largement traités dans la littérature, et les méta-analyses sont réactualisées régulièrement. Dans ces études et méta-analyses, le terme de « lait maternel » englobe souvent indifféremment le lait cru, le lait de la propre mère pasteurisé, le lait de banque de lait.

Les bénéfices spécifiquement liés au lait cru sont encore peu étudiés. Les études sont peu nombreuses, et les cohortes souvent petites (nombre restreint d'enfants), les revues de la littérature rares et les méta-analyses pour l'instant inexistantes. Cependant, un faisceau de preuves se dessine, montrant les avantages du lait cru par rapport au lait de la propre mère pasteurisé et par rapport au lait de banques de lait.

L'analyse de la composition du lait maternel est aujourd'hui encore un sujet d'étude. Les mécanismes protecteurs des différents biofacteurs du lait maternel ne sont pas encore tous élucidés, et leur action synergique encore moins bien comprise. Au vu de leur fragilité, des pathologies et leurs séquelles à long terme, ces questions sont cruciales pour les grands et très grands prématurés.

De la littérature, nous avons dégagé trois bénéfices principaux :

1. La réduction des infections et l'amélioration du pronostic à court et long terme.
2. La diminution de la durée d'hospitalisation.
3. La prise de poids améliorée.

Ces résultats, statistiquement fragiles pour les raisons évoquées plus haut, n'en sont pas moins cohérentes avec la compréhension grandissante de la composition du lait humain et des mécanismes complexes qu'il met en œuvre pour protéger les enfants.

Concernant la prise de poids, l'idée généralement admise est que le lait maternel n'est pas suffisamment énergétique pour suffire seul aux besoins importants des grands prématurés. Nous avançons qu'une grande partie des études ayant abouti à cette conclusion étaient basées sur du lait maternel du lactarium. Or le lait cru possède deux éléments fondamentaux que le lait de lactarium ne possède pas : il est adapté aux besoins du nouveau-né (le lait de mères ayant accouché prématurément a une composition différente adaptée aux besoins plus grands de maturation du prématuré) et l'absence de traitement thermique permet de conserver des propriétés de digestibilité, d'absorption des matières grasses, et immunologiques permettant de remettre en question cette idée générale, corroborée par les études présentées.

Enfin, ajoutons pour finir que la réduction des durées d'hospitalisation a une implication en terme de santé publique bien-sûr mais également en terme de coût, comme cela est estimé par de plus en plus d'études (16,17).

B. La pasteurisation

La pasteurisation est le traitement le plus communément appliqué au lait maternel. Son utilisation est très répandue en France. Dans le cadre des banques de lait, elle est une sécurité dont peu de pays se privent. La Norvège fait figure d'exception en ce domaine : les banques de lait y distribuent toutes exclusivement du lait cru (76).

La pasteurisation protège en premier lieu du risque virologique : un pays comme la Norvège considère que le fait de tester les mères est suffisant pour ramener ce risque à un niveau acceptable, par rapport au bénéfice de donner le lait cru.

D'autre part, la pasteurisation protège du risque bactériologique. Estimer ce risque est complexe. En effet, la littérature montre que le lait cru a lui-même des propriétés anti-bactériennes. Les recommandations officielles semblent évoluer vers plus de don de lait cru : la circulaire DGS/SP 2 n°97-785 de 1997 (24) suggère de pasteuriser le lait s'il n'est pas donné dans les 12 heures à l'enfant, les recommandations d'hygiène de l'AFSSA datant de 2005 (25) permettent donner le lait cru aux prématurés pendant 48h (s'il est conservé au réfrigérateur), sauf pour les grands prématurés (<32 semaines, <1500g). Enfin, nombreux sont les centres, en France, où ces recommandations sont outrepassées pour donner plus de lait cru aux nouveaux nés, notamment concernant les grands

prématurés.

Cette évolution est liée aux effets délétères de la pasteurisation, dont les autorités sanitaires des différents pays développés prennent de plus en plus conscience.

C. Le principal risque concerne le CMV

La question du cytomégalovirus est la plus complexe dans notre problématique. En effet, ce virus ubiquitaire a une prévalence très importante en France et dans tous les pays développés (et plus importante encore dans les pays en voie de développement). Le mécanisme de réactivation du virus lors de la lactation fait de l'allaitement le vecteur principal de transmission verticale du virus.

Sans danger pour les enfants à terme et en bonne santé (car l'infection est le plus souvent asymptomatique), elle est plus problématique pour les prématurés et grands prématurés, les plus fragiles. Chez eux, l'infection peut être symptomatique, et le risque de symptômes graves est d'autant plus grand que l'enfant est prématuré.

La limite de l'âge auquel ces risques surpassent les bénéfices du lait cru est variable d'un pays à l'autre. Aucun consensus n'existe à ce sujet. En France elle est placée à 32 semaines et 1500g. En Autriche, la commission de Nutrition de la Société de Médecine des Enfants et Adolescents a modifié ses recommandations en 2009, passant d'un refus du colostrum et de la pasteurisation systématique du lait des mères séropositives au CMV au don de lait et de colostrum soit congelé, soit pasteurisé (67). Kurath *et al.* (63), auteurs autrichiens, relèvent dans leur revue de la littérature qu'il n'existe à ce jour aucun consensus entre les pédiatres concernant la prévention de l'infection à CMV par le lait maternel. Quant aux Etats-Unis, les dernières recommandations en matière d'allaitement maternel et d'utilisation du lait humain de l'*American Academy of Pediatrics* stipulent que « la valeur du lait cru des mères d'enfants prématurés séropositives au CMV l'emporte sur les risques de maladie clinique, en particulier parce que aucune anomalie neuro-développementale à long terme n'a été observée » (55). En Suède, les banques de lait distribuant le lait cru, ont la même analyse de la balance bénéfique / risque. Lombardi *et al.* 2012 (58), auteurs italiens, relèvent que la plupart des auteurs encouragent le don de lait cru car ses bénéfices surpassent le risque d'infection au CMV transitoire sans séquelles, mais ajoutent que la décision de donner le lait cru doit être prise au cas par cas.

D. Freins au don de lait cru en France

Comme nous venons de le montrer, la pratique de don de lait cru en France est moins développée que dans d'autres pays. Nous proposons ici quelques pistes pour expliquer cette observation.

- La question de la **virologie du CMV** est un frein important à l'utilisation généralisée de lait cru (cf. les risques précédemment décrits),
- La **Crainte de la contamination bactériologie** est un second frein important. Cependant, cette crainte est-elle justifiée au regard des propriétés anti-bactérienne du lait maternel maintenant bien démontrées ? Les restrictions sur le temps de conservation, édictées par les recommandations de 1997 et 2005, sont très strictes. Des voix s'élèvent contre celles-ci, jugées trop strictes (27), privant ainsi les nouveau-nés du lait de leur mère. Ce ne sont cependant que des recommandations, qui sont outrepassées dans de nombreux centres privilégiant le don de lait cru. De nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration, qui iront peut-être dans le sens d'un don plus facile et plus répandu de lait cru,
- La **densité énergétique du lait maternel** jugée trop faible, et la nécessité de la fortifier pourrait également constituer un frein au don de lait cru. Le lait cru, bien que plus adapté, plus digeste, ayant un taux d'absorption des lipides supérieur au lait du lactarium, reste majoritairement enrichi. Cette fortification est-elle toujours nécessaire ? Quelques auteurs remettent en question le postulat disant que le taux de croissance du prématuré doit être égal au taux de croissance intra-utérin, soit 15g/kg/j qui justifie la fortification. Menon et Williams 2013 (37), exposent le paradoxe du lait le mère cru non fortifié, comparé aux formules lactées, associé à de meilleurs résultats dans tous les domaines, y compris le développement neurologique, pour des enfants dont la croissance est moins bonne et qui seraient classifiés dans la catégorie des enfants « sous-alimentés ». Ce questionnement est partagé par Tully *et al.* (31). Cependant, la pratique de fortification est basée sur des études ayant montré que les enfants ayant été dénutris ont à long terme un développement neurologique moins bon (77). Cette question est-elle un réel débat ouvert ou un épiphénomène ?
- **Le frein culturel en France** : En France, nous pouvons également relever un frein culturel. Nous avons cité en introduction les taux d'allaitement en France qui sont plus bas que dans

la plupart des pays d'Europe. Le féminisme à la française, qui relègue la maternité au rang d'asservissement de la femme à son enfant, la peur des personnels de santé de culpabiliser les mères qui décideraient de ne pas allaiter sont autant de raisons à ce taux d'allaitement maternel bas. La peur de culpabiliser les mères pourrait notamment avoir pour effet de donner une information édulcorée sur les bénéfices du lait maternel.

Dans son service de néonatalogie à Valenciennes, faisant partie de la première maternité de niveau 3 à avoir obtenu le label HAB (Hôpital Ami des Bébé) en France, Dr. Fabrice Lapeyre, pédiatre chef de service, présente le lait maternel lors de la première entrevue avec les parents d'un enfant né prématurément ainsi : « le lait pour votre enfant est un médicament unique que nous ne possédons pas dans notre pharmacie ». Cette attitude rejoint, nous semble-t-il, le changement de paradigme proposé par Rodriguez *et al.* (44), en conclusion de leur étude sur les perspectives théoriques du don oropharyngé de colostrum au grands et très grands prématurés, de voir le colostrum et le lait maternel en général, non plus comme une simple aliment, mais comme une immunothérapie potentielle.

- La **disponibilité du lait de mère** est certainement un frein majeur au don de lait cru en France et ailleurs dans le monde. D'ailleurs le développement de stratégies de soutien aux mères est proposé dans nombreuses revues de la littérature (21,31,32,37,38,55).

L'accompagnement et le soutien des mères est certainement insuffisant. En effet, le fait d'accoucher prématurément de son enfant représente toujours un traumatisme en soi pour une mère. Pourtant, le fait de commencer à lancer sa lactation en tirant son lait le plus tôt possible et le plus souvent possible (au moins 8 fois par 24 heures et une fois la nuit), est parfois considéré par les personnels de santé comme une charge supplémentaire qu'ils ont peur d'imposer à la mère. Pour elle, cela peut au contraire, représenter un acte pour son enfant pour lequel elle se sent inévitablement à la fois coupable et impuissante face à la médicalisation que nécessite l'état du prématuré.

La mise en route de cette lactation demande cependant un accompagnement particulier. Or, l'organisation des services de soins dans les hôpitaux est peu propice à cet accompagnement. La mère est le plus souvent hospitalisée dans un autre service de suite de couche où les mêmes soins lui sont prodigués qu'aux autres mères. Le suivi de la lactation de la mère, l'écoute de ses difficultés, ne sont pas attribuées à l'un ou l'autre de deux services (maternité ou pédiatrie). Aucun personnel n'est le plus souvent dédié en particulier à ces mères. Dans le pôle mère-enfant du CHU de Valenciennes par exemple, cet accompagnement est assuré par une consultante en lactation transversale à tous les services de maternité.

Nous suggérons ici de créer un circuit patient autour de cette question, définissant quel personnel de santé, à quel fréquence, et selon quelle modalité, informerait, accompagnerait et soutiendrait la mère désireuse de nourrir son enfant avec son propre lait. Sa double compétence, à la fois sur la femme et l'allaitement et sur le nouveau-né confère à la sage-femme une bonne place pour réaliser cet accompagnement.

Pour finir, la place des soins de développement et notamment du peau-à-peau est encore modeste en France. Le peau-à-peau serait pratiqué dans des proportions plus proches d'une heure par jour dans nos services, alors que dans les pays scandinaves, la durée serait plus proche de 12 heures par jour. Bien sûr, le modèle scandinave n'est pas directement transposable dans notre pays, en particulier à cause des conditions matérielles différentes. Là-bas, les chambres parentales (voir familiales) sont la norme en soins intensifs et en réanimation néonatale, bien loin des chambres de 2 à 4 lits des services de réanimation néonatale français. Ce temps de peau-à-peau relativement court n'est pas seulement lié aux conditions matérielles difficiles, mais également au côté culturel décrit ci-dessus : une heure de peau-à-peau par jour, c'est déjà bien ! L'effet du peau-à-peau sur la lactation et sur l'évolution favorable sont largement démontrés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La balance bénéfique / risque du don de lait cru aux prématurés de petit poids de naissance ne bénéficie pas d'un consensus. Les principaux avantages de donner le lait cru aux prématurés de petit poids de naissance sont de conserver toutes les propriétés intrinsèques du lait (ses propriétés immunologiques et anti-bactériennes) et, avec un niveau de preuve plus faible, de diminuer les risques d'infection, d'améliorer la prise de poids et de diminuer le temps d'hospitalisation. Les principaux risques à donner le lait cru sont les risques bactériens et les risques virologiques.

La balance bénéfique / risque est très différemment perçue d'un pays à un autre, et même d'une région, voire d'un service hospitalier à un autre en France. Elle est aussi en constante évolution, au gré des nouvelles publications de la littérature scientifique. En France, l'utilisation du lait cru est moins développée que dans d'autres pays, mais c'est une pratique qui se développe.

Pour terminer, nous donnons ici quelques propositions d'actions et axes de recherche.

Axe de recherche :

- Le don précoce de colostrum oropharyngien nous semble être un axe de recherche intéressant et prometteur. C'est une pratique qui commence à se développer dans plusieurs centres en France (Valenciennes, Toulouse, ...). De plus, la cinétique du mécanisme de réactivation du CMV assure un risque minimal de transmission pendant les premiers jours de vie, permettant de généraliser cette pratique chez tous les grands prématurés.
- Les études isolant les bénéfices du lait cru par rapport au lait pasteurisé de la propre mère sont encore peu nombreuses et sur des cohortes très petites. Le type d'étude que nous avons rapporté dans ce mémoire bénéficierait à être effectuées sur des cohortes conséquentes d'enfants.

Propositions d'action :

- L'un des principaux freins du don de lait cru est la disponibilité du lait maternel. Organiser le soutien aux mères désireuses d'allaiter, en proposant un « circuit patient » spécifique est certainement une lacune de l'organisation des soins dans la plupart des centres hospitaliers. Cela nous semble un axe de développement intéressant, dans lequel la sage-femme aurait toute sa place, au vu de ses compétences complémentaires dans les domaines de la pédiatrie, de l'obstétrique et surtout de l'allaitement maternel.
- Enfin, le peau-à-peau est une pratique qui gagnerait à être développée plus encore, en étant plus intimement incluse dans l'organisation des soins dans les services.

REFERENCES

1. Salanave B, de Launay C, Guerrisi C, Castetbon K. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épipane, France, 2012. Bull Épidémiologique Hebd. 2012 Sep 18;(34):383–7.
2. Cattaneo A, Yngve A, Koletzko B, Guzman LR, Promotion of Breastfeeding in Europe project. Protection, promotion and support of breast-feeding in Europe: current situation. Public Health Nutr. 2005 Feb;8(1):39–46.
3. Turck D. Proposition d'actions pour la promotion de l'allaitement maternel. "Plan d'action : Allaitement maternel" [Internet]. 2010 juin p. 40. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Plan_daction_allaitement_Pr_D_Turck.pdf
4. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e18–25.
5. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003517.
6. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid Reporttechnology Assess. 2007 Apr; (153):1–186.
7. Salone LR, Vann WF Jr, Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. J Am Dent Assoc 1939. 2013 Feb;144(2):143–51.
8. Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: a review of recent evidence. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Dec;11(6):508–12.
9. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. Early Hum Dev. 2013 Jun;89 Suppl 1:S51–57.
10. Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. Arch Dis Child. 2007 Jun;92(6):483–5.
11. Khedr EMH, Farghaly WMA, Amry S el-D, Osman AAA. Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2004 Jun;93(6):734–8.
12. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Touwen BC, Boersma ER. Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. Lancet. 1994 Nov 12;344(8933):1319–22.
13. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Yücesan K, Sauerland C, et al. Does Breastfeeding Reduce the Risk of Sudden Infant Death Syndrome? Pediatrics. 2009 Mar 1;123(3):e406–e410.
14. McNiel ME, Labbok MH, Abrahams SW. What are the risks associated with formula feeding?

A re-analysis and review. *Breastfeed Rev Prof Publ Nurs Mothers Assoc Aust.* 2010 Jul;18(2):25–32.

15. Ma P, Brewer-Asling M, Magnus JH. A case study on the economic impact of optimal breastfeeding. *Matern Child Health J.* 2013 Jan;17(1):9–13.
16. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2012 Feb;7(1):29–37.
17. Arnold LDW. The Cost-effectiveness of Using Banked Donor Milk in the Neonatal Intensive Care Unit: Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *J Hum Lact.* 2002 May 1;18(2):172–7.
18. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol.* 2012 Feb;29(2):121–6.
19. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, Vagnarelli F, Mosca F, Pugni L, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev.* 2013 Jun;89 Suppl 1:S64–68.
20. 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.* 2005 Aug;116(2):400–6.
21. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor Human Milk for Preterm Infants: Current Evidence and Research Directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct;57(4):535–42.
22. 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.
23. De Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):529S–35S.
24. Circulaire DGS/SP 2 n°97-785 du 16 décembre 1997 relative au don de lait personnalisé d'une mère à son enfant hospitalisé et rappel des dispositions en vigueur en matière d'allaitement maternel.
25. Bultel C, Turk D. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA); 2005 juillet.
26. Arrêté du 25 août 2010 relatif aux tests de dépistage réalisés pour les dons de lait maternel et à leurs conditions de réalisation.
27. Laurent C, Nimubona L, Bruel H, Chabrolle JP. Des nouveau-nés hospitalisés, malades ou prématurés ne sont pas exclusivement nourris avec le lait de leur mère à cause d'une circulaire trop sécuritaire ! *Arch Pédiatrie.* 2004 Dec;11(12):1509.
28. Tackoen M. [Breast milk: its nutritional composition and functional properties]. *Rev Médicale Brux.* 2012 Sep;33(4):309–17.

29. Silvestre D, Ruiz P, Martínez-Costa C, Plaza A, López MC. Effect of pasteurization on the bactericidal capacity of human milk. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc.* 2008 Nov;24(4):371–6.
30. Gysel MV, Cossey V, Fieuws S, Schuermans A. Impact of pasteurization on the antibacterial properties of human milk. *Eur J Pediatr.* 2012 Aug 1;171(8):1231–7.
31. Tully DB, Jones F, Tully MR. Donor Milk: What's in It and What's Not. *J Hum Lact.* 2001 May 1;17(2):152–5.
32. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):189–207.
33. 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 Jun 1;141(6):1181–7.
34. Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta M da C, Cunha H, Cardoso ML, Morais SS, et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2005 Oct;9(5):357–62.
35. Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 2012 Mar 1;129(3):e827–e841.
36. Turck D. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pédiatrie.* 2005 Dec;12, Supplément 3:S145–S165.
37. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2013 Jul 26;98(6):F559–F562.
38. Morales Y, Schanler RJ. Human Milk and Clinical Outcomes in VLBW Infants: How Compelling Is the Evidence of Benefit? *Semin Perinatol.* 2007 Apr;31(2):83–8.
39. Stein H, Cohen D, Herman AA, Rissik J, Ellis U, Bolton K, et al. Pooled pasteurized breast milk and untreated own mother's milk in the feeding of very low birth weight babies: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 Apr;5(2):242–7.
40. 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.* 2011 Dec;100(12):1548–54.
41. Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Cresi F, Di Nicola P, Raia M, et al. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 Sep;26(3 Suppl):19–24.
42. Andersson Y, Sävman K, Bläckberg L, Hernell O. Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2007 Oct;96(10):1445–9.
43. Lapillonne A. Nutrition précoce et devenir neurologique du prématuré. *Arch Pédiatrie.* 2010 Jun;17(6):711–2.

44. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol*. 2009 Jan;29(1):1–7.
45. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A Pilot Study to Determine the Safety and Feasibility of Oropharyngeal Administration of Own Mother's Colostrum to Extremely Low-Birth-Weight Infants: *Adv Neonatal Care*. 2010 Aug;10(4):206–12.
46. Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, King BA, et al. Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2013 Jun 27;
47. Haute Autorité de Santé. Favoriser l'allaitement maternel : processus, évaluation [Internet]. 2006. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/doc.chem.al_22-11-07.pdf
48. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford GW, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996
49. Alain S, Denis F, Rogez S. CANCER - Cancers et virus. *Encyclopédie Universalis*.
50. Carles G, Tortevoeye P, Tuppin P, Ureta-Vidal A, Peneau C, El Guindi W, et al. HTLV1 infection and pregnancy. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 Feb;33(1):14–20.
51. Lebas A. HTLV1 et grossesse dans les maternités de Guyane [Mémoire pour l'obtention du DU de prise en charge des soins en médecine tropicale]. [Cayenne]: Université des Antilles Guyane; 2005.
52. Haÿs S. Cytomegalovirus, breast feeding and prematurity. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2007 Sep;14 Suppl 1:S2–4.
53. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *The Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):513–8.
54. Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, Kato Y, Yasuda A, Suzuki C, et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2011 Jun;31(6):440–5.
55. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1937–1945.
56. Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, et al. Very Low Birth Weight Infants Born to Cytomegalovirus-Seropositive Mothers Fed with Their Mother's Milk: A Prospective Study. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):842–8.
57. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008 Mar;41(3):198–205.

58. Lombardi G, Garofoli F, Manzoni P, Stronati M. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Oct;25 Suppl 3:57–62.
59. Ligi I. *Hématologie, immunologie et infections nosocomiales du prématuré*. EMC. Elsevier Masson SAS; 2012.
60. Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1800.
61. 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 Pædiatrica*. 2005;94(1):53–8.
62. Jim W-T, Shu C-H, Chiu N-C, Chang J-H, Hung H-Y, Peng C-C, et al. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Oct;28(10):891–4.
63. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Aug;16(8):1172–8.
64. Croly-Labourdette S, Gagneur A, Vallet S, Gremmo-Feger G, Legrand-Quillien M-C, Ansquer H, et al. Transmission du cytomégalovirus chez les enfants prématurés par le lait maternel cru. *Cah Nutr Diététique*. 2006 Jun;41(3):181–7.
65. Jim W-T, Shu C-H, Chiu N-C, Kao H-A, Hung H-Y, Chang J-H, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep;23(9):848–51.
66. Van der Strate BW, Harmsen MC, Schäfer P, Swart PJ, The TH, Jahn G, et al. Viral load in breast milk correlates with transmission of human cytomegalovirus to preterm neonates, but lactoferrin concentrations do not. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Jul;8(4):818–21.
67. Buxmann H, Falk M, Goelz R, Hamprecht K, Poets CF, Schloesser RL. Feeding of very low birth weight infants born to HCMV-seropositive mothers in Germany, Austria and Switzerland. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 Dec;99(12):1819–23.
68. Nijman J, de Vries LS, Koopman-Esseboom C, Uiterwaal CSPM, van Loon AM, Verboon-Maciolek MA. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jul;97(4):F259–263.
69. Yeager AS, Palumbo PE, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DK. Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Pediatr*. 1983 Jun;102(6):918–22.
70. Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 May;25(5):299–303.
71. 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. 2011 Apr;36(2):175–82.

72. Cossey V, Vanhole C, Eerdeken A, Rayyan M, Fieuws S, Schuermans A. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology*. 2013;103(3):170–6.
73. Takci S, Gulmez D, Yigit S, Dogan O, Dik K, Hascelik G. Effects of freezing on the bactericidal activity of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug;55(2):146–9.
74. Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) Inactivation in Breast Milk: Reassessment of Pasteurization and Freeze-Thawing. *Pediatr Res*. 2004 Oct;56(4):529–35.
75. Larroque B, Samain H, Groupe Epipage. [Epipage study: mortality of very premature infants and state of progress at follow up]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2001 Oct;30(6 Suppl):S33–41.
76. Grøvslien AH, Grønn M. Donor Milk Banking and Breastfeeding in Norway. *J Hum Lact*. 2009 May 1;25(2):206–10.
77. Fanaro S. Which is the ideal target for preterm growth? *Minerva Pediatr*. 2010 Jun;62(3 Suppl 1):77–82.