



Lait maternel et neuro-développement du prématuré à moyen et long terme

ADLF

Rennes - 15 Juin 2013

Laure SIMON (CHU Nantes)

Clair-Yves Boquien (INRA - PHAN)

Contexte

- **Empreinte nutritionnelle**
croissance et nutrition périnatales
➔ **Conséquences à long terme**



Barker . Lancet. 1989

Contexte



- Objectif du néonatalogue : **croissance** du prématuré identique à celle du fœtus en **gain pondéral** et **composition de ce gain**
- **Recommandations** d'alimenter les prématurés avec **LM enrichi en protéines**
 - Augmentation gain pondéral et stockage protéique
G Putet. Biol Neonate. 1987
 - ESPGHAN

Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition

*C. Agostoni, †G. Buonocore, ‡V.P. Carnielli, §M. De Curtis, ||D. Darmaun, ¶T. Decsi,
#M. Domellöf, **N.D. Embleton, ††C. Fusch, ††O. Genzel-Boroviczeny, §§O. Goulet, ||||S.C. Kalhan,
¶¶S. Kolacek, ###B. Koletzko, ***A. Lapillonne, †††W. Mihatsch, †††L. Moreno, §§§J. Neu,
|||||B. Poindexter, ¶¶¶J. Puntis, ####G. Putet, ****J. Rigo, ††††A. Riskin, ††††B. Salle, §§§§P. Sauer,
||||||R. Shamir, ¶¶¶¶H. Szajewska, #####P. Thureen, *****D. Turck, †††††J.B. van Goudoever,
and †††††E.E. Ziegler, for the ESPGHAN Committee on Nutrition

Agostoni. JPGN. 2010

Croissance et neuro-développement



Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants

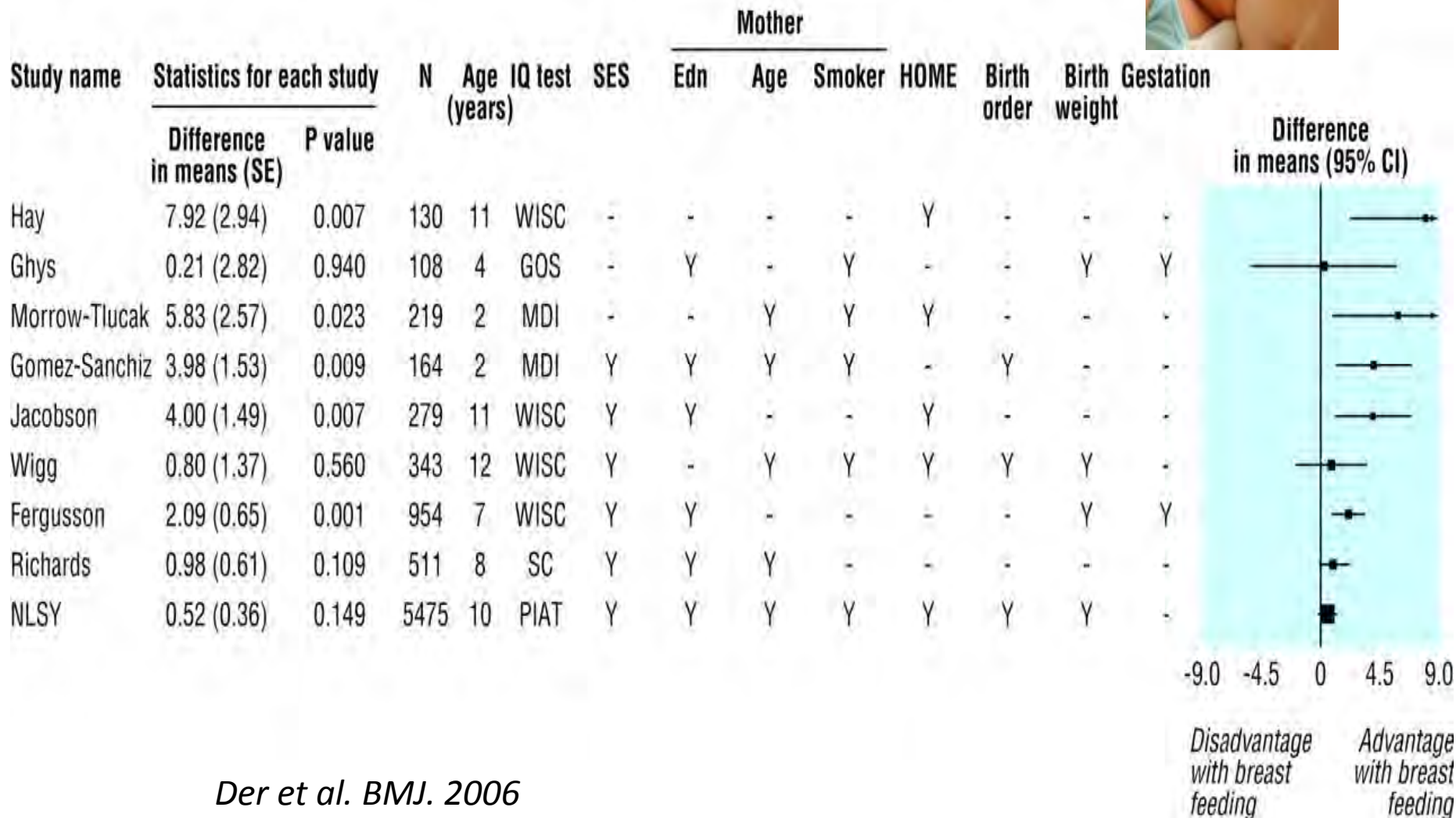
Richard A. Ehrenkranz, Anna M. Dusick, Betty R. Vohr, Linda L. Wright, Lisa A.

TABLE 3 Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age According to Weight Gain Quartile

Outcome ^a	Quartile 1 (n = 124)	Quartile 2 (n = 122)	Quartile 3 (n = 123)	Quartile 4 (n = 121)	p ^b
Weight gain, mean (SD), g/kg per d	12.0 (2.1)	15.6 (0.8)	17.8 (0.8)	21.2 (2.0)	—
Normal neurologic examination	70	77	76	86	<.01
CP, %	21	13	13	6	<.01
MDI	75.7 (18)	77.7 (18)	79.7 (18)	80.9 (15)	.32
MDI < 70, %	39	37	34	21	<.01
PDI	74.8 (19)	77.5 (19)	81.5 (17)	83.3 (14)	<.01
PDI < 70, %	35	32	18	14	<.001

Breast is best!

Lait maternel et neuro-développement

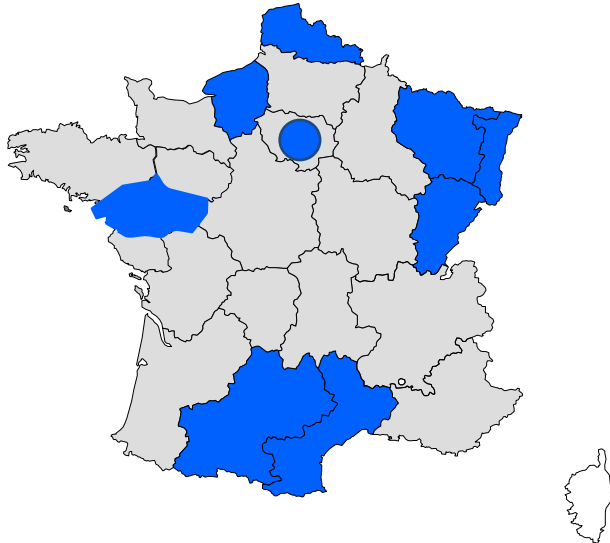


Der et al. BMJ. 2006

« Breastfeeding paradox »

- EPIPAGE 1**

2282 prématurés
nés en 1997
22-32 SA

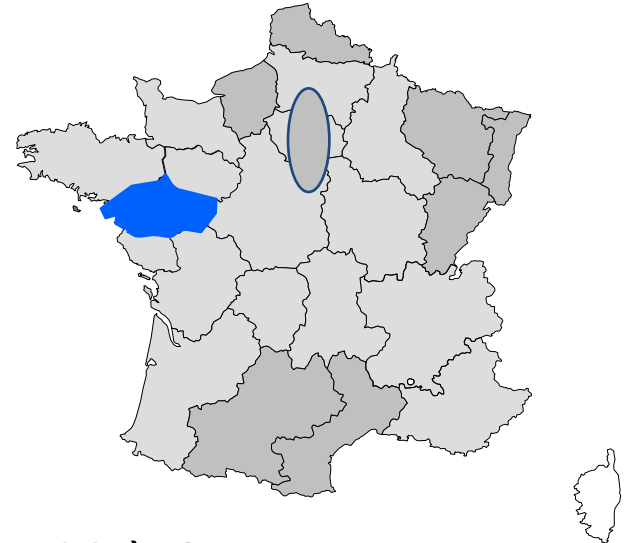


• Kabc à **5 ans**



- Réseau Grandir Ensemble (LIFT)**

1733 prématurés
nés entre 2003 et 2008
<33SA



• ASQ à **2 ans**

« Breastfeeding paradox »

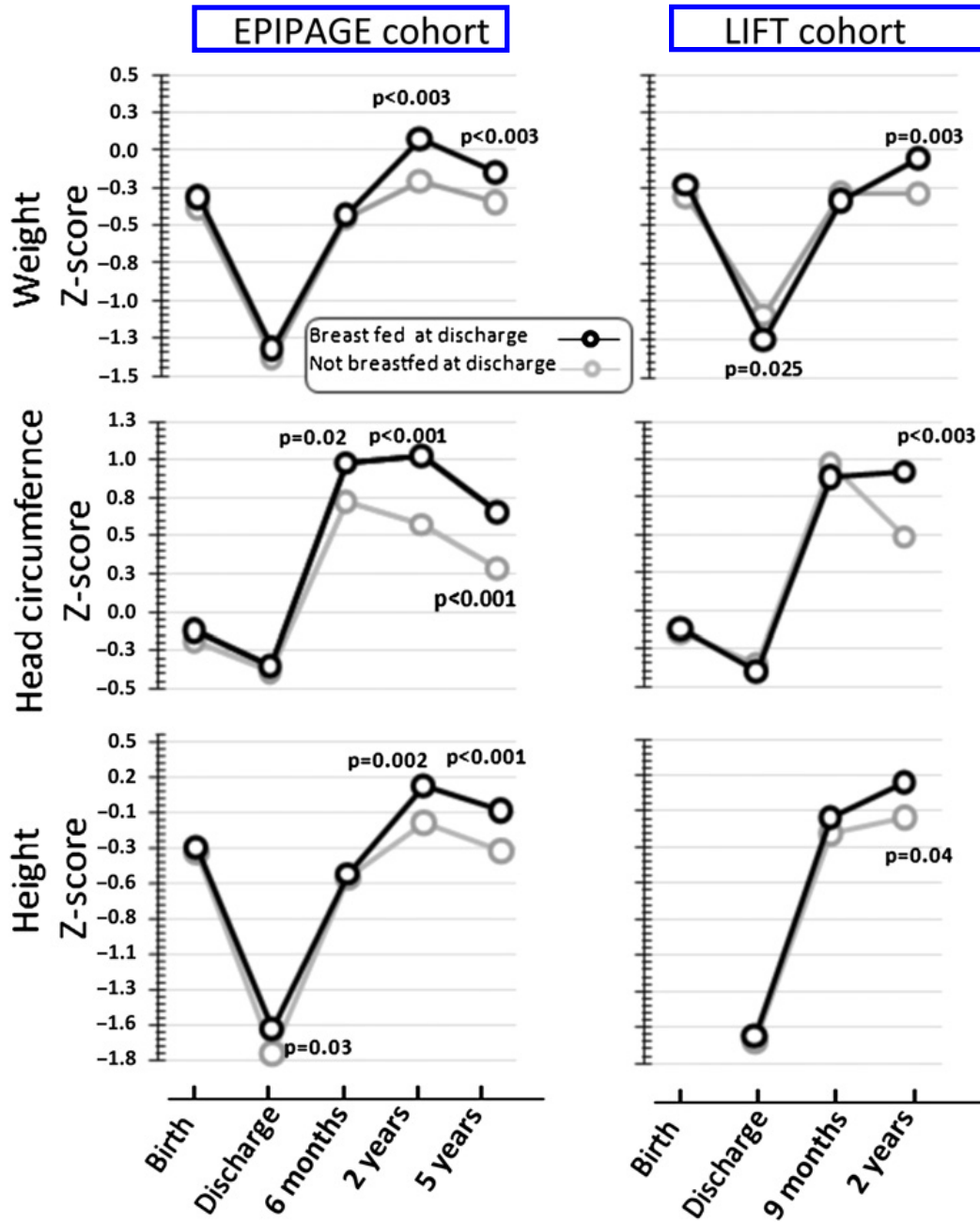
Table 4 Association between breast feeding at time of discharge and slow postnatal growth defined as a loss of one Z-score unit for weight during neonatal hospitalisation

Adjustment	EPIPAGE cohort (n=1430)		LIFT cohort (n=1463)	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
No adjustment	1.12 (0.87 to 1.43)	0.38	1.92 (1.49 to 2.49)	0.001
Adjusted for gestational age, sex, birthweight Z-score	1.32 (0.98 to 1.76)	0.07	2.66 (1.99 to 3.52)	0.001
Adjusted for gestational age, sex, birthweight Z-score and propensity score*	1.55 (1.14 to 2.12)	0.006	2.51 (1.87 to 3.36)	0.001

*n=1417.

LIFT, Loire Infant Follow-up Team.

Moins bonne croissance initiale des prématurés allaités...



mais rattrapage par la suite ...

« Breastfeeding paradox »

Table 3 Association between breast feeding at time of discharge and non-optimal neurodevelopmental performance

Adjustment	EIPAGE cohort (n = 1462)		LIFT cohort (n = 1463)	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
No adjustment	0.44 (0.33 to 0.60)	0.001	0.53 (0.39 to 0.73)	0.001
Adjusted for gestational age, birthweight Z-score and sex	0.46 (0.34 to 0.62)	0.001	0.57 (0.41 to 0.78)	0.001
Adjusted for gestational age, birthweight Z-score, sex and propensity score*	0.65 (0.47 to 0.89)	0.008	0.63 (0.45 to 0.87)	0.005

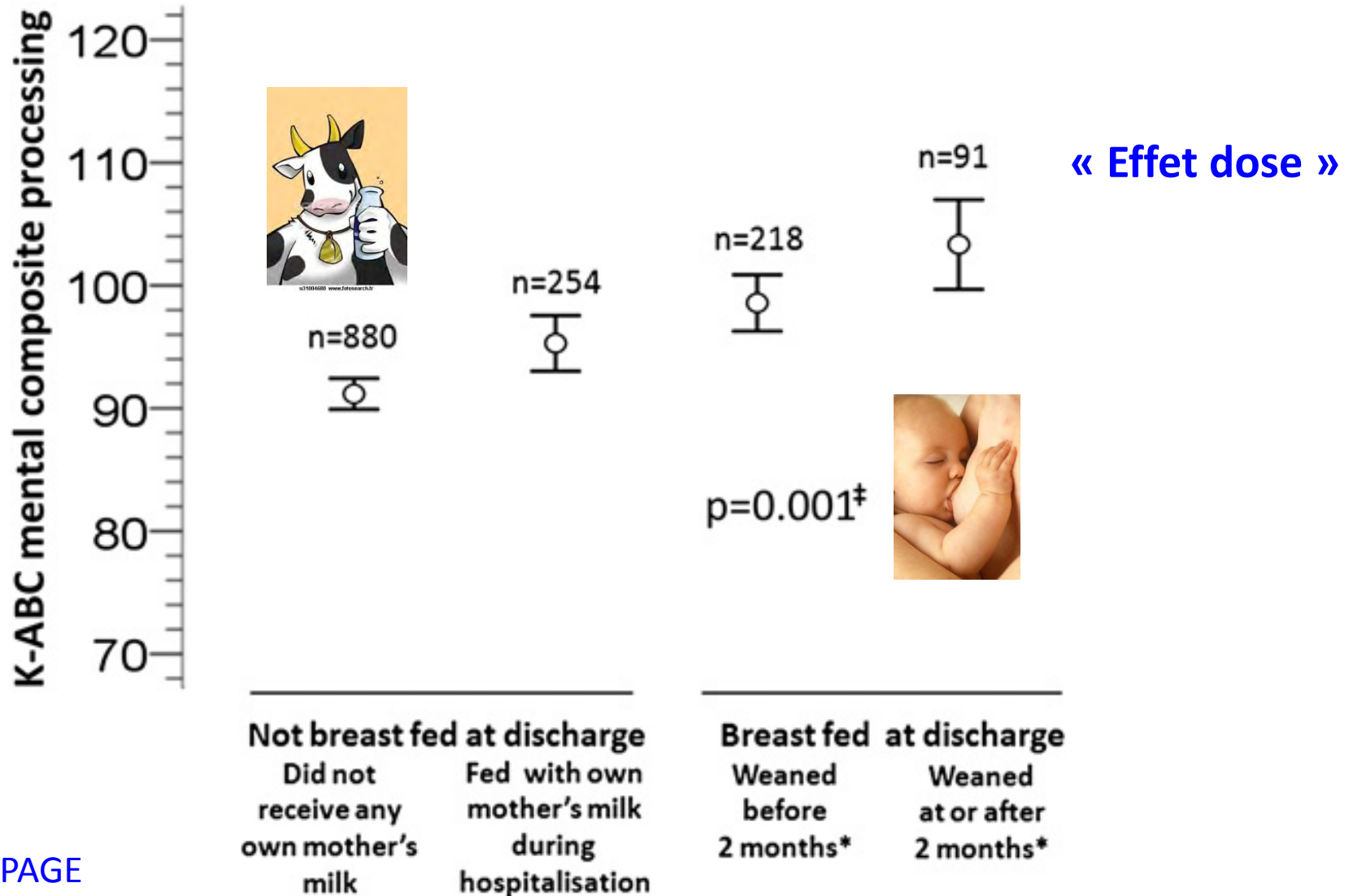
Non-optimal neurodevelopment was defined as Kaufman Assessment Battery for Children Mental Composite Processing <85 at 5 years in EIPAGE cohort and Age and Stages Questionnaires score <220 at 2 years of corrected age in LIFT cohort.

*n=1443.

LIFT, Loire Infant Follow-up Team.

...et meilleur développement neurologique (à 5 ans ou 2 ans)

« Breastfeeding paradox »



EIPAGE
KABC à 5 ans

Rozé, Darmaun, Boquien. *BMJ Open*. 2012

Effet-dose du bénéfice de l'allaitement maternel

- **Pendant l'hospitalisation** du prématuré, la **quantité** de lait maternel reçu (**par 10mL/kg/j**) influence le développement psycho-moteur de l'enfant à 30 mois

TABLE 5 Breast Milk Feeding Measures, Developmental Outcomes, and Rehospitalization by Quintiles of Breast Milk Intake During Hospitalization

	No Breast Milk	Percentile					Adjusted <i>P</i>
		≤20th	20th–40th	40th–60th	60th–80th	>80th	
Total breast milk (mL/kg per day) for every day of hospitalization	0.0	1.0	7.3	24.0	63.8	110.6	—
Total breast milk (mL/kg per day) on days breast milk received	0.0	22.1	45.0	66.8	95.3	124.0	—
% Discharged on breast milk	0.0	0.7	2.1	8.6	40.2	85.1	—
Mean MDI score	75.8	74.2	76.9	78.3	80.4	87.3 ^a	<.0044
Mean PDI score	81.3	80.6	82.7	84.2	84.4	89.4 ^a	.0027
Mean total BRS percentile score	45.6	44.8	52.1	50.1	51.8	58.8 ^a	.0281
Rehospitalized <1 y	30.2	25.2	32.2	26.0	23.2	12.7 ^a	.0460

^a Value significantly different from no breast milk value at $P < .01$.

Vohr. Pediatrics. 2006

- **Après la sortie d'hospitalisation**, la **durée** de l'allaitement (et de l'AM exclusif) est associée à un meilleur développement neurologique

Bernard. J of Ped. 2013

Lait de la propre mère vs lait de donneuse



- **Meilleure croissance hospitalière** des prématurés recevant du **lait cru de leur propre mère** vs lait de donneuse pasteurisé

Montjoux-Régis. Acta Paediatrica. 2012

- **Pasteurisation ?**

- Inactivation de la lipase par la pasteurisation
- Moins bonne absorption des graisses

Andersson. Acta Paediatr. 2007

- **Composition particulière du lait de mère d'enfant prématuré?**

- Lipides
- Protéines

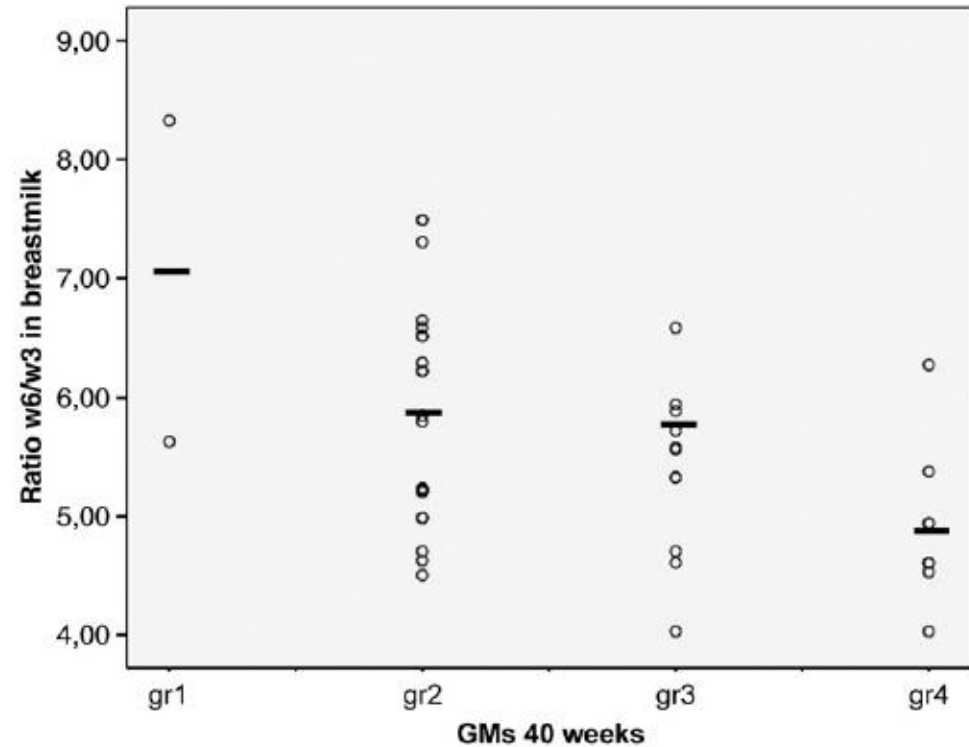
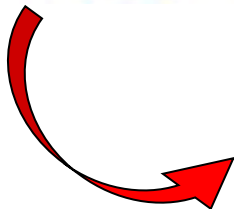


Lipides

Les laits maternels de mères d'enfants nés prématurés sont riches en **acides gras polyinsaturés** bien corrélés au neuro-développement (en particulier le rapport $\omega 6/\omega 3$)



Les AGPI dépendent fortement du régime alimentaire de la mère



$r = -0.42$, $p = 0.006$, $n = 41$.

Protéines

Les laits maternels de mères d'enfants nés prématurés sont **plus riches en protéines**

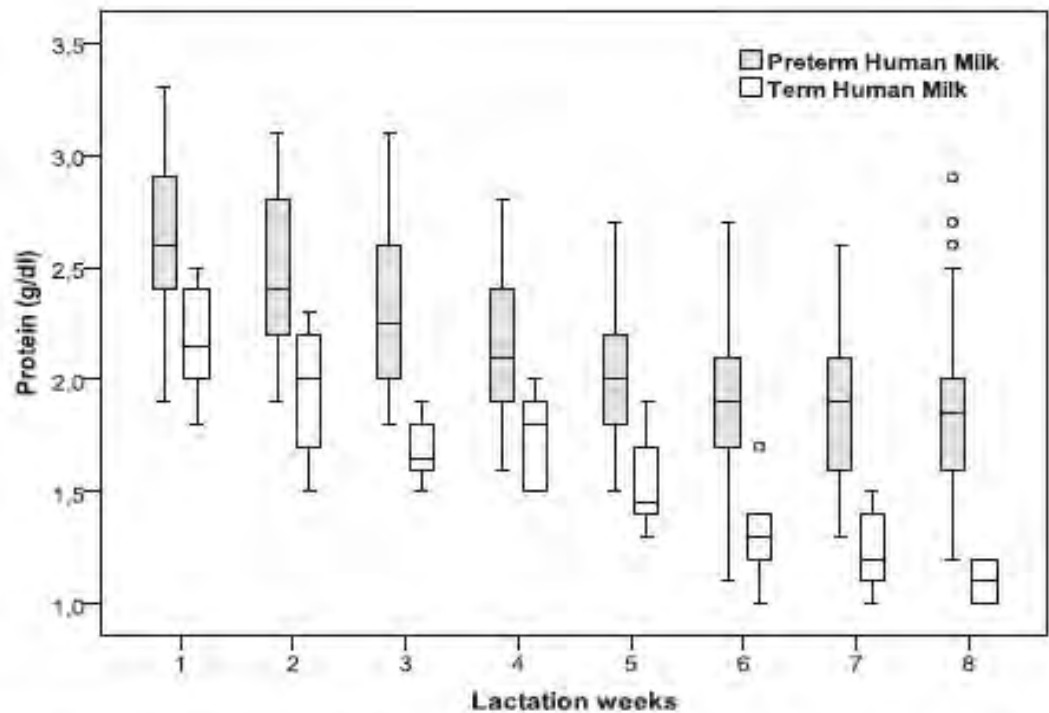


Fig. 1. Protein concentration (g/dl) in preterm and term milk during lactation. Box plots illustrating median, quartiles, range and outliers (○) and extremes (*).

	Préma			A Terme
	<28SA	28-31SA	32-33SA	
Protéines (g/dL)	2,3***	2,1	1,9	1,6
Glucides (g/dL)	7,6	7,5	7,5	6,2*
Lipides (g/dL)	4,4	4,4	4,8	4,1*
Energie (kcal/dL)	77,8	77,6	76,7	67,7*

* p<005

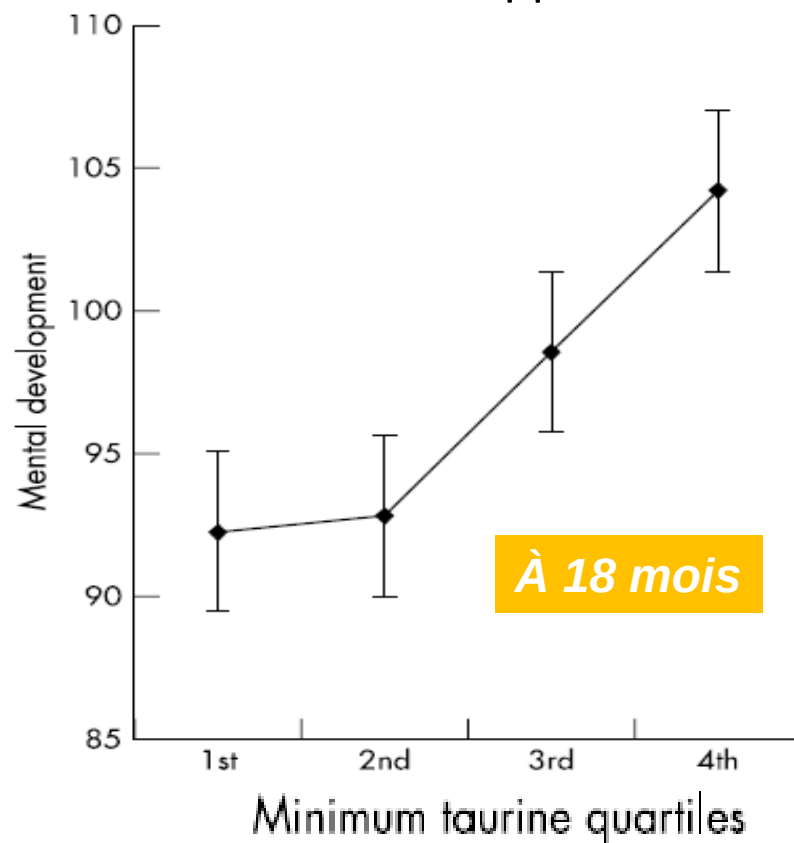


Protéines

Les laits maternels de mères d'enfants nés prématurés sont riches en **taurine** ...

Glu	1184	1419	699
Taurine	301	555	173
Ala	227	273	128
Asp	183	141	23
Ser	274	117	22
Phosphoserine		111	20
Lys	39	110	13
Thre	98	104	22
Val	73	100	26
Gly	125	97	41
Leu	56	64	11
Gln	285	20	59
Citrulline		10	
Total	3021	3621	1365
	Agoston i et al 2000	Chuang et al 2005	Pambl anco et al 1998

...elle-même bien corrélée au neuro-développement



Wharton. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2004

Enrichissement en protéines

- Grande variation du contenu en protéines du lait maternel

➔ **Enrichissement à la carte**



De Halleux. Arch Ped. 2007

Mac Leod. J Ped Child Health. 2012

- Controverse sur l'enrichissement dans les unités lorsque l'enfant boit au sein
- **Pas de recommandation** d'enrichissement en protéines **après le retour à domicile...**

Young. Cochrane Library. 2013

Impact du niveau socio-culturel familial?

- **Biais** : développement neurologique de l'enfant est corrélé au niveau d'étude de la mère

Fily. Pediatrics. 2005

- Allaitement maternel prépondérant chez les femmes avec niveau d'études plus élevé

- **Bénéfice de l'allaitement maternel** mis en évidence **après ajustement** du niveau d'étude des parents

Bernard. J Pediatrics. 2013





Conclusion



- Meilleure croissance associée à un meilleur développement neurologique
- Prématurés allaités ont **croissance initiale plus faible** mais **meilleur développement neurologique, cognitif et moteur**

➔ **“Breastfeeding paradox”**

- Liée à certains **composants** du lait maternel
 - Lipides : AGPI à chaîne longue
 - Protéines : taurine, ...
- Lait maternel **adapté au terme** de l'enfant
- Enrichissement en protéines après la sortie d'hospitalisation ?
- Autres enrichissements à envisager ?
- **Favoriser l'allaitement maternel** pour tous les enfants
- Soutenir un allaitement dans sa **durée +++**

Projet LACTACOL



Question :

La composition du lait maternel a-t-elle un effet sur :

- le développement psycho-moteur à 2 ans des nouveau-nés prématurés allaités ?
- la composition corporelle du nouveau-né en sortie d'hospitalisation ?

Financements



150 prématurés
CHU Nantes

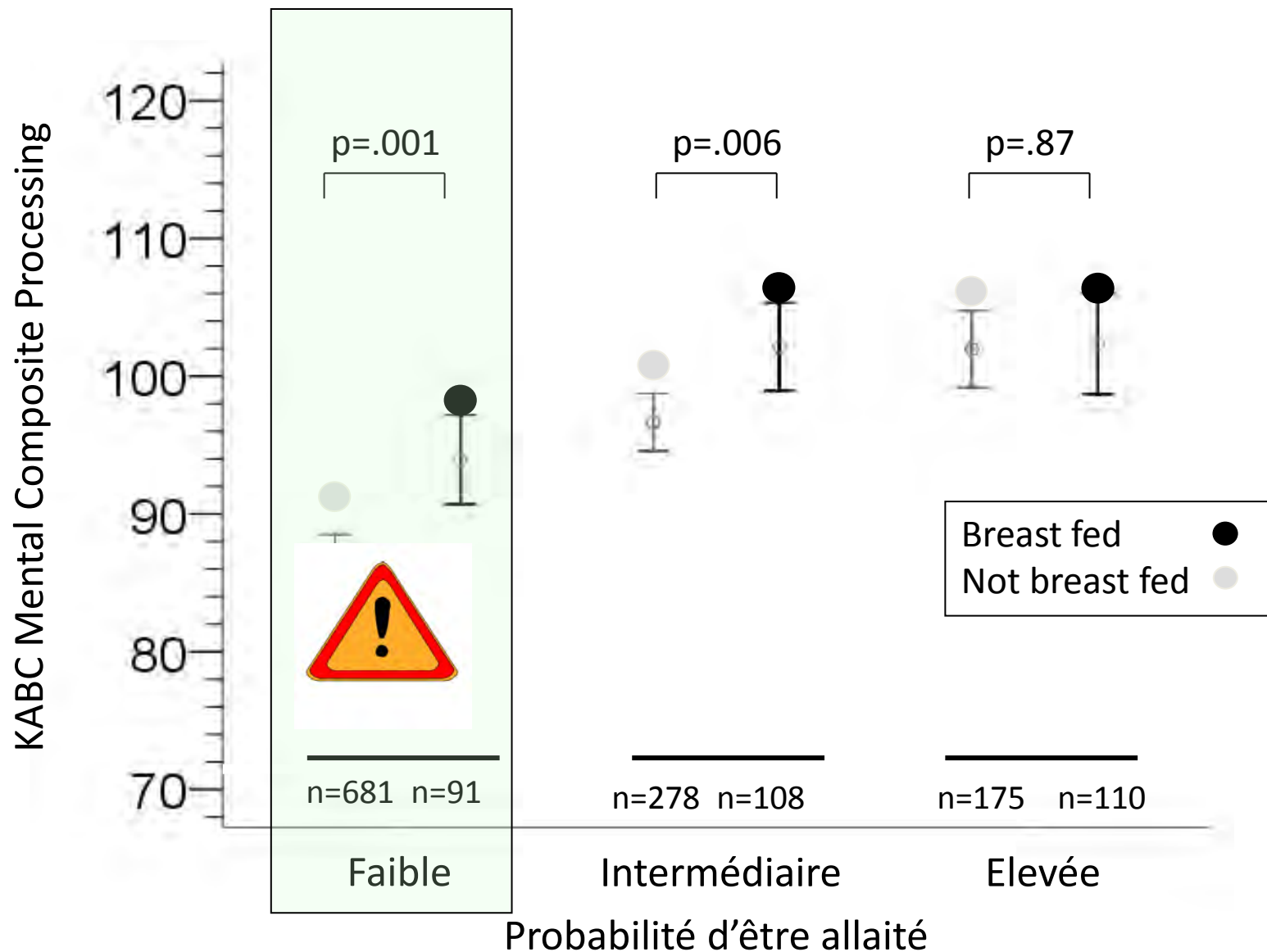




Merci de votre attention



Bénéfices du lait maternel sont d'autant plus marqués que la probabilité d'être allaité était faible.



Terme

Préma

Protéines

Les laits maternels de mères d'enfants nés prématurés sont plus riches en **acides aminés libres**



Amino acid ($\mu\text{mol/L}$)	FTHM (N = 44)	PTHM (N = 23)
Phosphoserine	111 (47)	173 (87)
Taurine	555 (170)	683 (274)
Phosphoethanolamine	125 (49)	107 (36)
Aspartic acid	141 (63)	400 (368)
Hydroxyproline	1 (1.3)	0 (1)
Threonine	104 (42)	325 (324)
Serine	117 (54)	319 (257)
Asparagine	1 (2)	2 (4)
Glutamic acid	1419 (831)	1461 (555)
Glutamine	20 (22)	2 (2)
Proline	55 (35)	1521 (1718)
Glycine	97 (51)	212 (140)
Alanine	273 (111)	738 (552)
Citruline	10 (12)	14 (18)
α -amino-n-butyric acid	28 (8)	28 (9)
Valine	100 (31)	625 (583)
Cystine	24 (11)	33 (19)
Methionine	13 (9)	148 (182)
Cystathionine	0.5 (0.7)	3 (7)
Isoleucine	25 (12)	305 (308)
Leucine	64 (29)	935 (1037)
Tyrosine	30 (13)	359 (365)
Phenylalanine	23 (9)	153 (161)
Homocystine	13 (4)	23 (14)
Ethanolamine	53 (29)	92 (31)
Tryptophan	18 (11)	24 (15)
Ornithine	23 (15)	86 (96)
Lysine	110 (57)	715 (677)
Histidine	31 (11)	126 (119)
Arginine	39 (21)	218 (205)
Total AA	3627	9787
Total Protein (g/dL)	1.19 (0.27)	1.11 (0.12)