

Association des lactariums de France (ADLF) 20-21 Mai 2011, Nantes

Projet de recherche multidisciplinaire et lactarium : Exemple de « LACTACOL »

Clair-Yves BOQUIEN



Impact du **Lait Maternel** sur le **Neuro-**
développement du Nouveau-Né **Prématuré.**
Etude Interventionnelle Prospective Monocentrique en Soins
Courants.
LACTACOL 01.

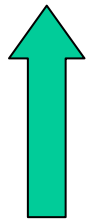
Dirc Grand - Ouest

aux origines de **Lactacol?**

Infrastructure

**Lait
maternel**

Ressource
Biologique

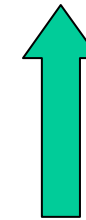


Echantillon
biologique



© INRA

Bio-banque
CRB



Bio-collection

**Lactathèque
2009**

- Contexte

60% des enfants reçoivent le même aliment à la naissance :

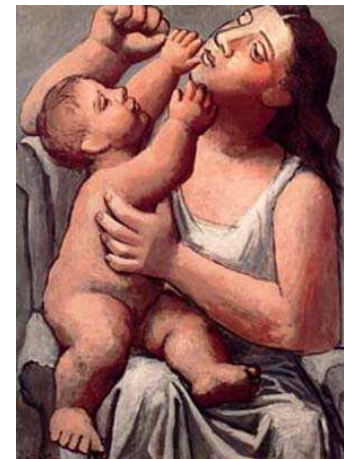
le lait maternel (étalon « or » pour les néonatalogistes)

Bénéfices de l'allaitement: certains avérés (diminution des infections respiratoires et gastro-intestinales), d'autres plus controversés (réduction de l'obésité à l'adolescence).

Plus d'allaitement ==) Réduction des coûts de santé



Situation complexe des **prématurés** (7% des naissances et en augmentation constante): nourris exclusivement au **lait maternel** (De la mère ou d'une donneuse)



Une croissance correcte des prématurés Avec le lait maternel?

Preterm infants (randomised study)



Trial A (BBM or PTF as sole diet)



	BBM	PTF
Total enrolled	83	76
Deaths <18 months	7	9
Follow up (% survivors)	72 (95)	64 (96)
Cerebral palsy cases	4	8
Boys	31	24
Small for gestation (<10th centile)	27	22
Apgar score <4 at 5 min)	2	2
Social class ≥ 3	58	44
Ventilated		
>5 days	7	11
>10 days	2	4
Mean (SE) gestation (weeks)	31.5 (0.4)	31.0 (0.4)
Mean (SE) birth weight (g)	1414 (37)	1386 (40)
Mean (SE) steady state weight gain while on diet (g/kg/day)	12.6 (0.4)	17.2 (0.6)†
Mean (SE) head circumference gain while on diet (mm/day)	1.28 (0.05)	1.49 (0.08)*
Median days in study (quartiles)	31 (22, 47)	30 (20, 39)

18
months

Un bon développement psycho-moteur des prématurés avec le lait maternel ?

Preterm infants

Developmental test		Diet			Advantage for PTF (95% CI)
		BBM	PTF		
Trial A*		n=62	n=52		
MDI		94.8 (2.1)	95.3 (2.7)		0.5 (-6.2 to 7.1)
PDI		93.0 (1.8)	94.2 (2.2)		1.2 (-4.4 to 6.8)

BBM donor milk – PTF preterm formula

MDI & PDI = Mental & Psycho-motor Development Index

Lucas et al, 1994

Preterm infants

(A) All infants

MDI

Three centre study

BBM

$n=62$

94.8 (2.1)

PTF

$n=52$

95.3 (2.7)

Two centre study

TF

$n=55$

92.6 (2.7)

PTF

$n=59$

98.6 (2.4)

Advantage for BBM over TF (95% CI) 2.1 (−4.4 to 8.7)

PDI

Three centre study

BBM

$n=62$

93.0 (1.8)

PTF

$n=52$

94.2 (2.2)

Two centre study

TF

$n=55$

84.2 (2.1)

PTF

$n=59$

98.9 (2.2)

Advantage for BBM over TF (95% CI) 8.8 (3.3 to 14.3)§

Lucas et al, 1994

BBM donor milk – PTF preterm formula

TF Term formula

Allaitement corrélé avec un meilleur QD à 2 ans
mais avec une croissance ralentie

Une vitesse de croissance élevée sur les 4 premiers mois a-t-elle des conséquences à moyen terme (7 ans)?

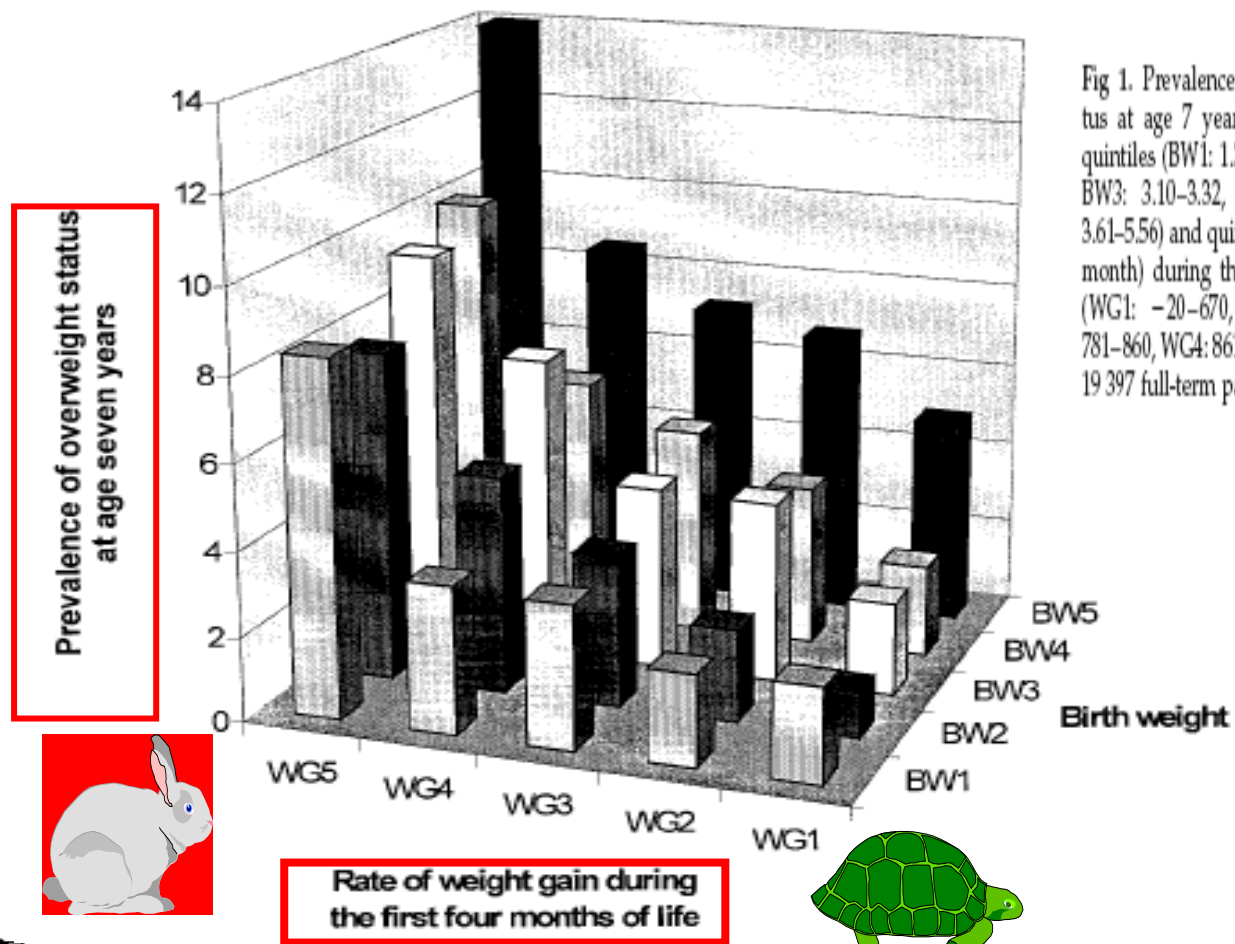
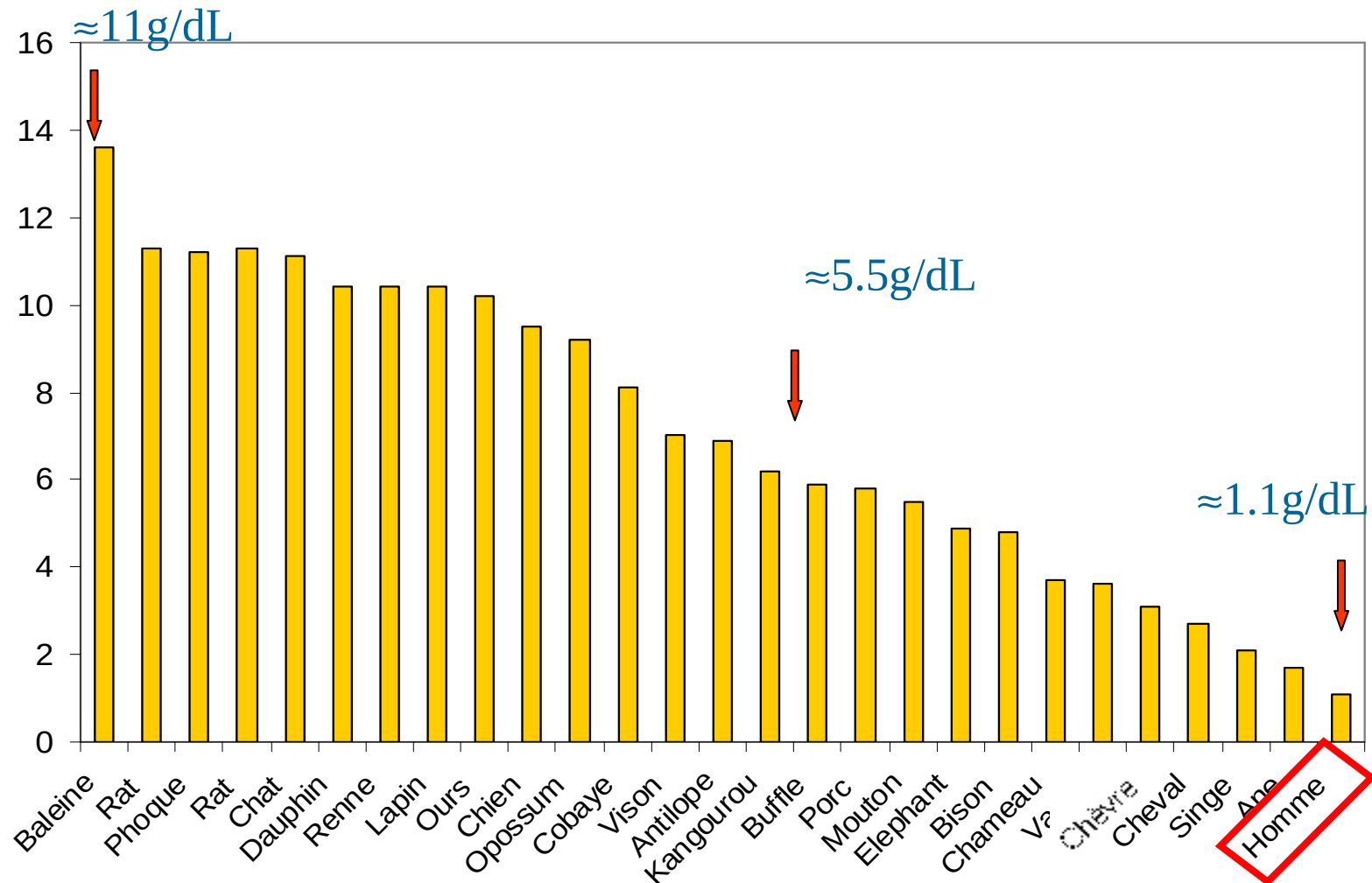
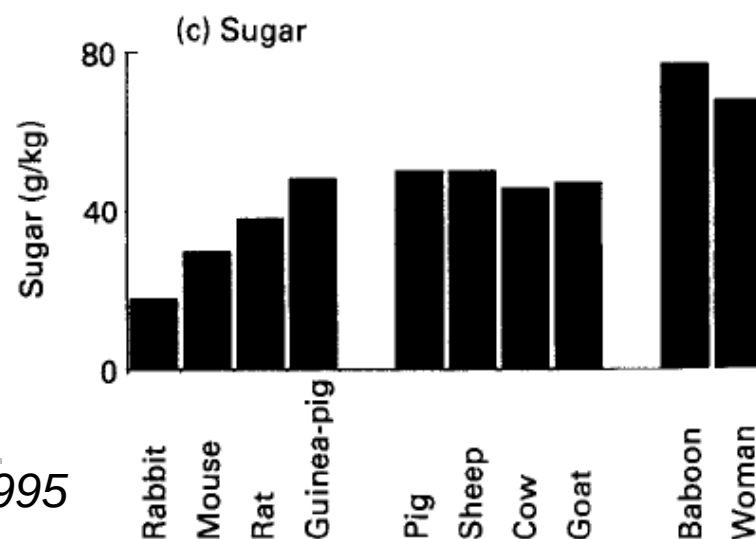
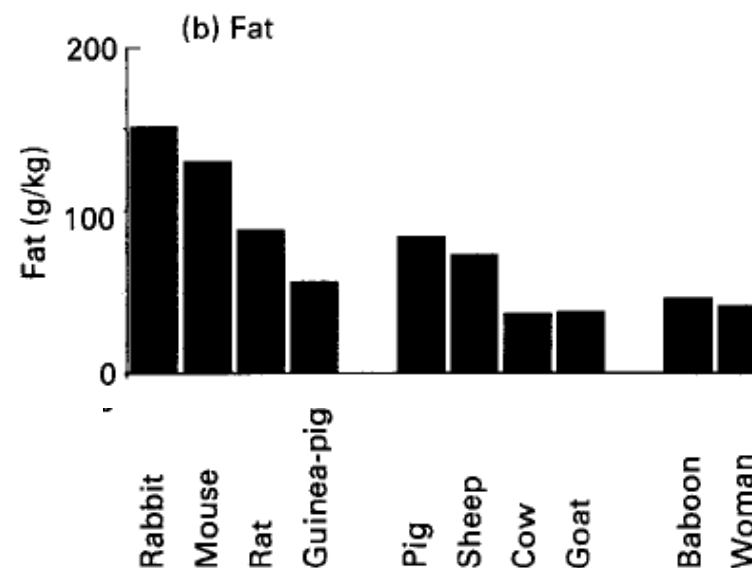
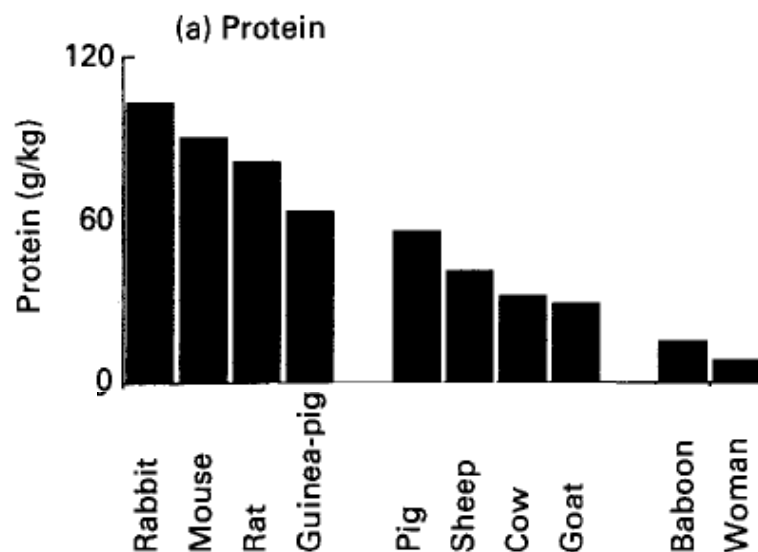


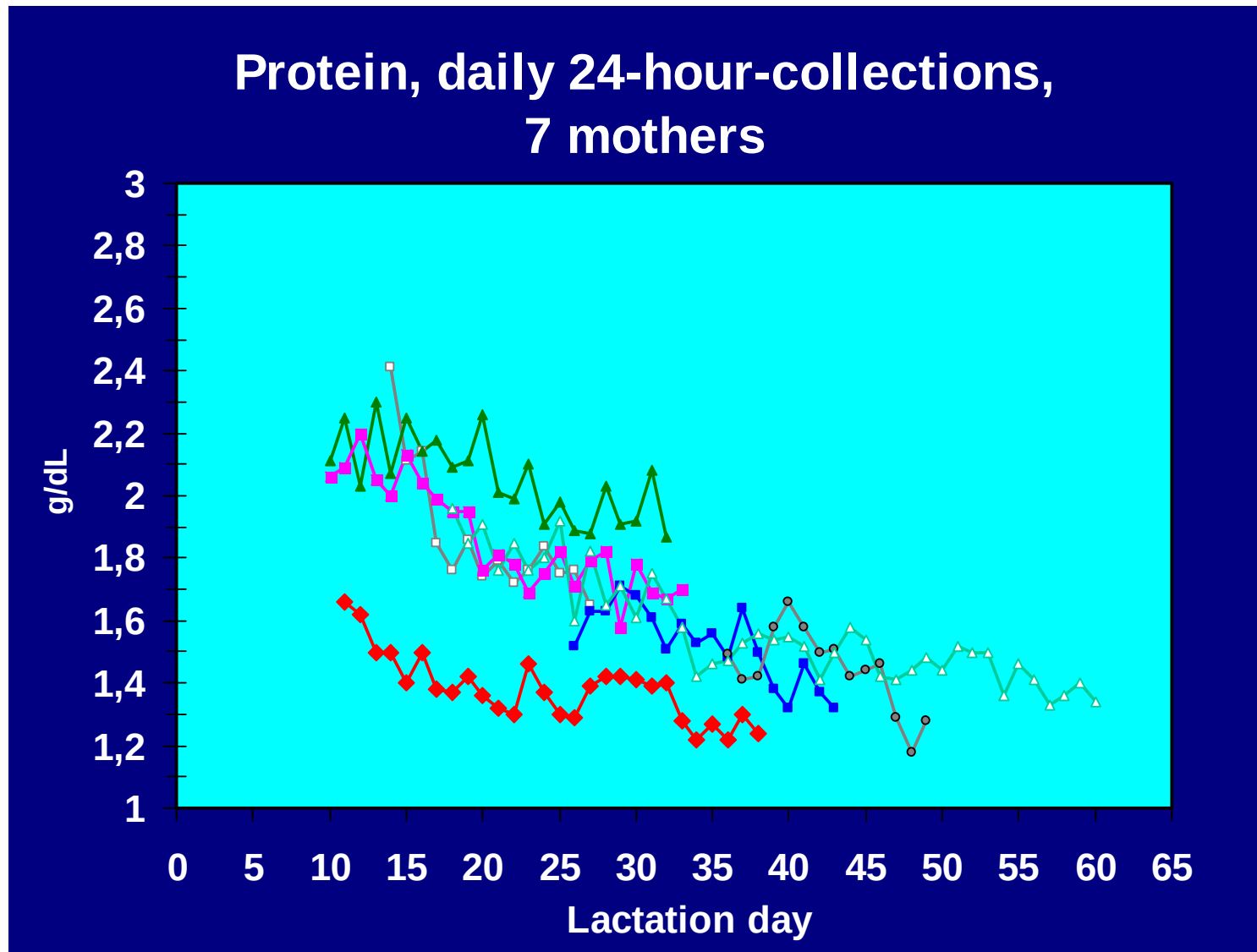
Fig 1. Prevalence (%) of overweight status at age 7 years by birth weight (kg) quintiles (BW1: 1.30–2.86, BW2: 2.87–3.09, BW3: 3.10–3.32, BW4: 3.33–3.60, BW5: 3.61–5.56) and quintiles of weight gain (g/month) during the first 4 months of life (WG1: –20–670, WG2: 671–780, WG3: 781–860, WG4: 861–980, WG5: 981–1860) in 19 397 full-term participants.

Teneur en protéines du lait des mammifères



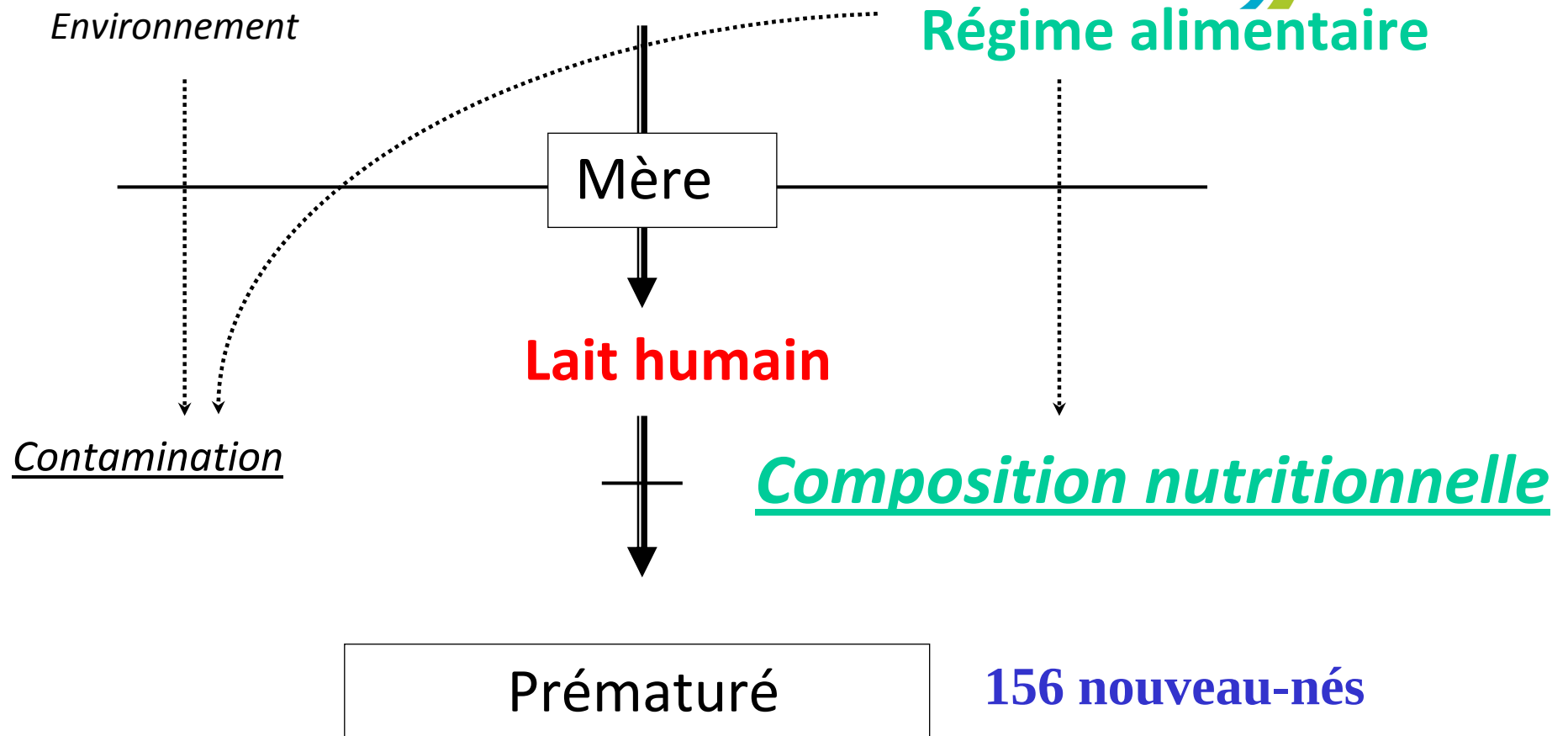


Data from Oftedal (1984).
Prentice & Prentice, 1995



Hypothèse : variations de la composition du **lait**
maternel associées à des différences dans le devenir des
enfants **prématurés allaités**.





Quel impact pour le nouveau-né?

QD à 2 ans
Masse grasse en SH

- Critères d'inclusion:

- Décision Maternelle d'Allaitement
- Nouveau-né prématuré sous allaitement maternel exclusif
- Age gestationnel supérieur ou égal à 28SA et inférieur à 34SA (28+0 à 33+6 SA)
- Absence de pathologie congénitale grave hors prématurité.
- Allaitement maternel exclusif pressenti ≥ 3 semaines par l'investigateur à l'inclusion
- Informations des 2 parents ou de l'autorité parentale (Non opposition Lactacol 01)

- Critères de non-inclusion:
 - Décision Maternelle de Non Allaitement
 - Nouveau-né prématuré bénéficiant de compléments nutritionnels à l'inclusion
 - Efficience de l'allaitement jugée incompatible avec la recherche
 - Age gestationnel inférieur à 28 SA ou supérieur ou égal à 34SA
 - Pathologie congénitale grave
 - Recours à des compléments nutritionnels pressentis par l'investigateur
 - Opposition des parents ou de l'autorité parentale à la Recherche.

Pas de consentement Deux non-oppositions

Recherche Clinique LACTACOL 01

« Notice d'Information concernant | **LACTACOL 01** remise aux
parents le à Recueil de
leur Non-Opposition par le Dr
le à en présence de Mr »
Signature Investigateur Signature du témoin

Biocollection LACTATHEQUE

« Notice d'Information concernant | **LACTATHEQUE** remise aux
parents le à Recueil de
leur Non-Opposition par le Dr
le à en présence de Mr »
Signature Investigateur Signature du témoin

Evaluation de l'impact de la teneur en protéines du lait maternel sur le neuro-développement à 2 ans chez le nouveau-né prématuré

Mesure de **QD (Quotient de Développement)** à 2 ans d'âge du nouveau-né prématuré.

Evaluation de l'impact de la teneur en protéines du lait maternel sur la composition corporelle (% FM) du nouveau-né prématuré et sur sa vitesse de croissance staturo-pondérale.

1. Mesure de **composition corporelle (%FM)** du nouveau-né prématuré, en sortie d'hospitalisation, d'une part, vitesse de croissance staturo-pondérale, d'autre part.



PEA - POD

1. Dosage, dans le **lait maternel**, de la teneur en macro-nutriments (**protéines, lipides, glucides**), **acides gras, acides aminés libres, oligo-saccharides** et identification de **peptides libres** et de protéines mineures
2. Etat d'innocuité du lait maternel par dosage de **contaminants chimiques**
3. Marqueurs identifiés par **métabolomique** dans le sérum des nouveau-nés prématurés et dans le lait maternel qu'ils ont reçus

HMA - Human Milk Analyzer

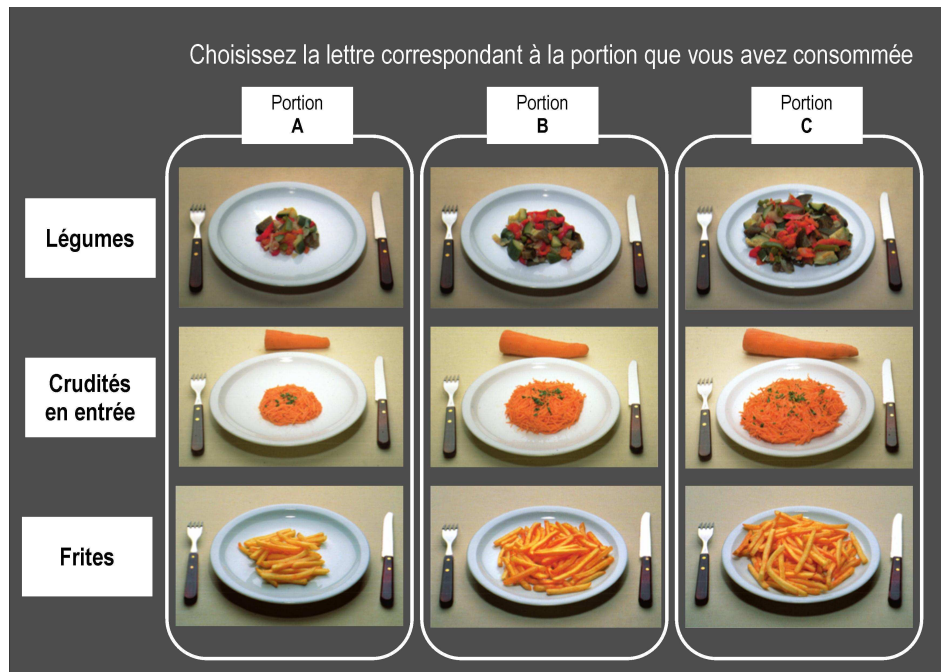
**Protéines,
Lipides,
Glucides,
Énergie**

**Mesure
rapide**



Objectifs Etudes ancillaires :

Mesure de l'association entre **comportement alimentaire maternel** (régime alimentaire pendant la lactation évalué par le questionnaire ELFE) et qualité nutritionnelle du lait maternel.



Questionnaire alimentaire
ELFE

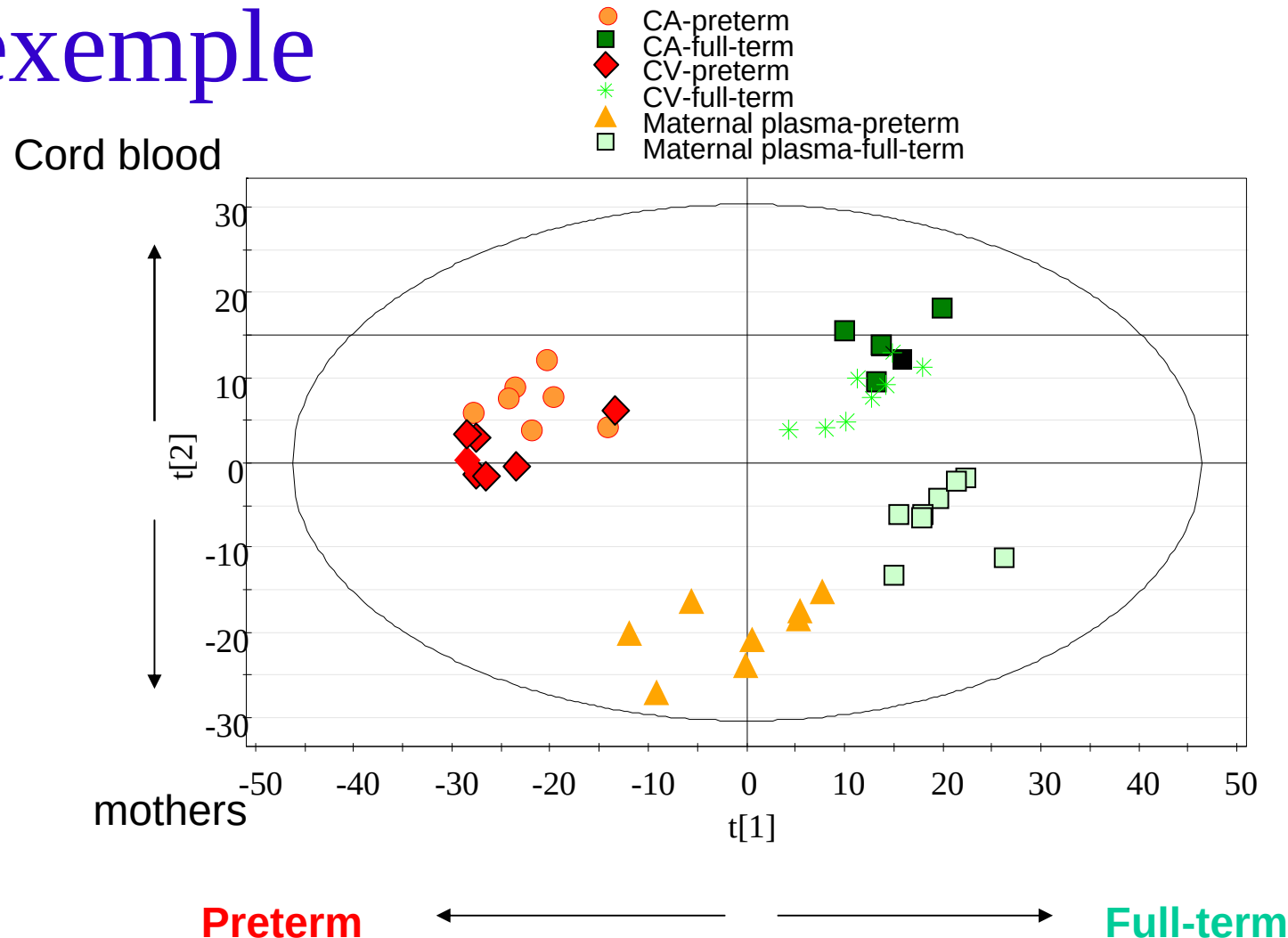
Objectifs Etudes ancillaires :

Etat **d'innocuité chimique du lait maternel** : d'une part, identification de paramètres nutritionnels et environnementaux susceptibles d'expliquer la présence de contaminants chimiques (notamment à l'aide du questionnaire ELFE) ; d'autre part, croisement des données biologiques avec les données cliniques de l'enfant et de la mère.

Evaluation de l'impact de l'allaitement maternel sur certains **bio-marqueurs métaboliques** de l'enfant prématuré, pendant ses premières semaines de vie... **grâce à la métabolomique**

La métabolomique (MS)...

un exemple



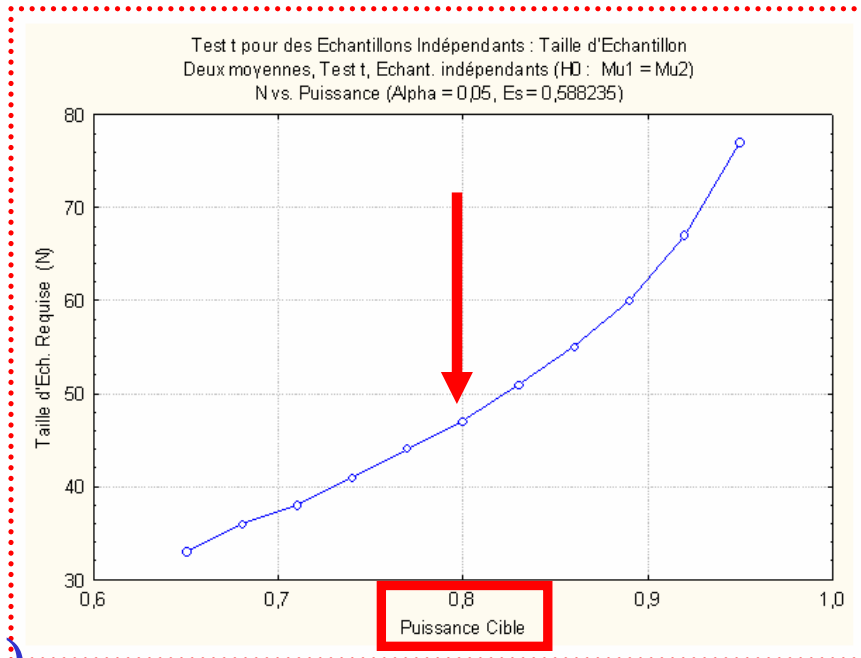
Quelle taille de cohorte?

La moyenne du QD à 2 ans (BLR) chez les nouveau-nés prématurés entre 28SA et 34SA, est de
100 +/- 8.5 points de QD (Rozé et al., 2010).

Mettre en évidence une diminution d'au moins 5 pts de QD pour des enfants exposés à une nutrition « pauvre » en apports protidiques (1^{er} Tercile de Population) ; soit 95 +/- 8.5.

	Calculs de taille d'échantillon STATISTICA 6.1 Deux moyennes, Test t, Echant. indépendants H0 : Mu1 = Mu2
	Valeur
Moyenne de la Population Mu1	100,0000
Moyenne de la Population Mu2	95,0000
Ecart-Type Population (Sigma)	8,5000
Effet Centré-Réduit (Es)	0,5882
Risque 1° espèce (Alpha)	0,0500
Valeur Critique de t	1,9861
Puissance Cible	0,8000
Puissance correspondant au N Souhaité	0,8056
N nécessaire (par groupe)	47,0000

Bilatéral
Alpha = 5%
Puissance de 80%

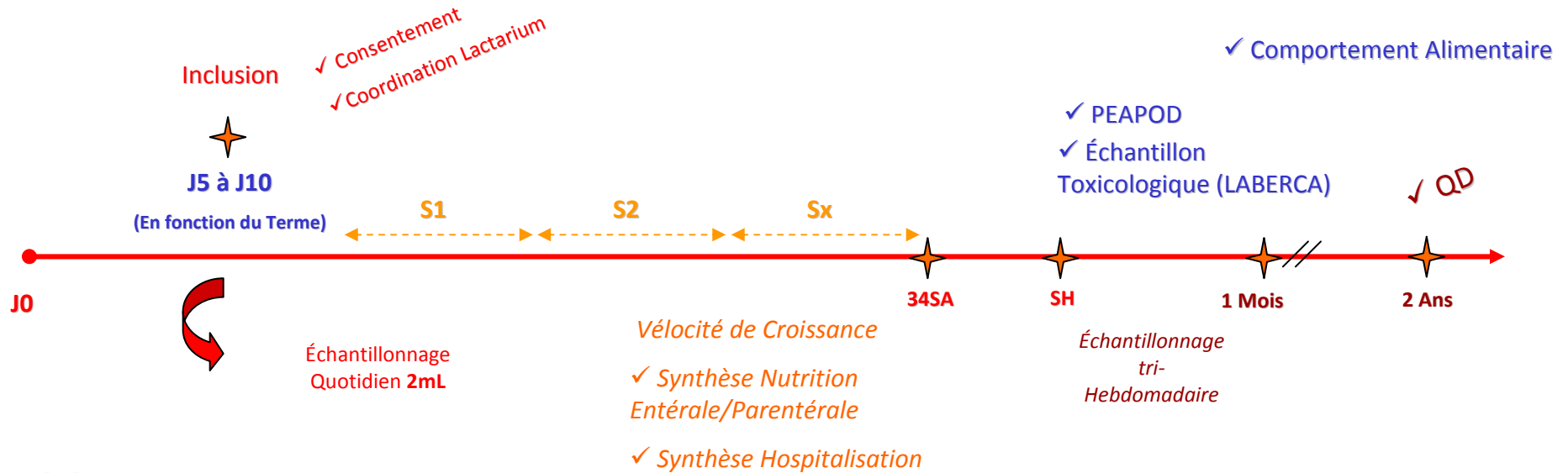


52 avec perdus de vue (10%)

L'approche par Tercile de Population étant privilégiée (3 x 52),

une cohorte de 156 patients est donc visée.

Biocollection LACTATHEQUE



Prélèvement de lait
ne dépassant **jamais**
plus de 10%
de la quantité produite
sur une journée de collecte

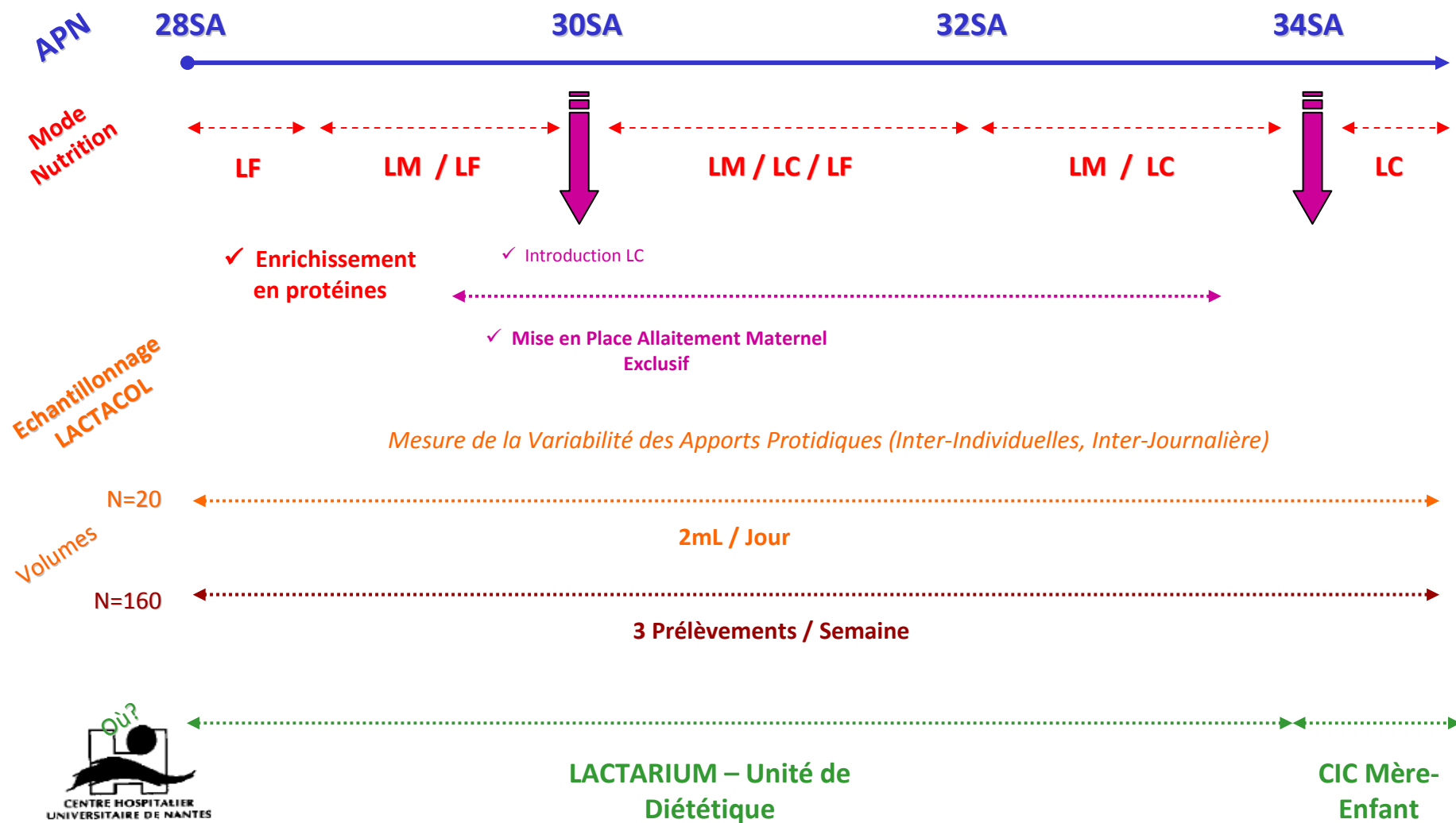
- ✓ Échantillonnage quotidien sur N=20 pour préciser la variabilité inter-journalière du régime nutritionnel et définir la stratégie d'échantillonnage (1 prélèvement/ semaine) et d'analyses biostatistiques (Analyse MIRIS des apports protidiques sur pool d'échantillons).
- ✓ Échantillonnage sur Lots Maternels Hebdomadaire à Domicile = 20mL / semaine.
- ✓ Recueil des Données Cliniques:— eCRF LACTACOL 001

Nomenclature des laits

L Pré	Lait pour prématuré (formule infantile)
L F	Lait de femme donneuse
L C	Lait crû
L M	Lait de la mère - pasteurisé

Echantillonnage LACTACOL 001

Simulation Patient 28SA



LACTACOL 001 - CRF

CRF Diététique



CRF Prélèvements de sérum
Enfant (« fond de tube »)

Patient J

Pool n°

Sérum - LACTACOL 01

Patient J

Date :

LACTACOL 01

T0



Fax d'Inclusion

LACTACOL 001

FAX D'INCLUSION
(Partie à remplir par l'investigateur)
A faxer au Service de Diététique 87XXX

Je soussigné(e) Docteur vous informe de l'inclusion du nouveau-né :

Nom :

Prénom :

UF Hospitalisation : ☐ Soins Intensifs Néonataux ☐ Réanimation Néonatale

Code Patient

1^{re} lettre du Nom 1^{re} lettre du Prénom

Consentement Maternel : ☐ Oui ☐ Non Date de signature :



Exploration
34SA



30mL LABERCA + 20mL PHAN

**3 Mois
Max.**

6 Mois



MIRIS

CRF Néonatalogie

Semaine	J
Croissance Staturo-Pondérale	✓ Poids: g ✓ Taille: cm ✓ PC: cm
Composition LM MIRIS	✓ Glucides: g/L ✓ Lipides: g/L ✓ Protides: g/L ✓ Lactose: g/L
Nutrition Parentérale	✓ Glucides: g/Kg/j ✓ Lipides: g/Kg/j ✓ Protides: g/Kg/j ✓ Eau: g/Kg/j

Calendrier

- 2009 Création de la lactathèque
- 2010 Début de LACTACOL
- Mai 2011 Passage du protocole au CPP
- Été 2011 Début recrutement nouveau-nés prématurés
- Été 2013 Premiers tests QD
- Fin projet 2014

- Une collaboration avec le CIC Poitiers (Prof. Régis HANKARD)... cohorte enfants nés à terme
- Des collaborations à mettre en place avec d'autres équipes pour tous les dosages envisagés...

- Remerciements aux équipes :

CIC Mère Enfant (Cécile Boscher, Jean-Christophe Rozé, Arnaud Legrand, pédiatres et ARC)

Lactarium (Catherine Lanet et Christelle Ribourg)

INRA – Univ. Nantes PhAN

Equipe ONIRIS LABERCA (Jean-Philippe Antignac)

Et à la Région pour le financement!

Et pourquoi pas...

à très bientôt...

à Nantes?...



SYMPOSIUM 9 - 6th JUNE 2011

AN UPDATE ON NUTRITIONAL PROGRAMMING

NANTES (FR)

Encore quelques places disponibles...
Avec la présence de STERIFEED, MIRIS, CAIR LGL et BELDICO

