



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de l'allaitement maternel sur la croissance et la fonction  
respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose diagnostiquée  
en période néonatale**

Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2016 à 18h00  
au Pôle Formation  
**Par Juliette ROUSSEL DESCAMPS**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Madame le Docteur Nathalie WIZLA**

**Madame le Docteur Caroline THUMERELLE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Dominique TURCK**

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Sommaire

<b>Sommaire .....</b>	<b>8</b>
<b>Sommaire et légende des figures et tableaux .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations utilisées.....</b>	<b>11</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>14</b>
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>17</b>
1. Sélection de la population .....	17
2. Définitions.....	17
3. Considérations éthiques .....	17
4. Données recueillies .....	17
a. Caractéristiques générales des patients .....	18
b. Mode d'alimentation.....	18
c. Antécédents et symptômes digestifs.....	18
d. Mesures anthropométriques .....	18
e. Antécédents et symptômes respiratoires .....	19
5. Analyse statistique .....	19
<b>Résultats .....</b>	<b>21</b>
1. Population étudiée.....	21
2. Caractéristiques de la population .....	22
3. Prévalence et durée moyenne d'allaitement .....	23
4. Croissance staturo-pondérale .....	24
5. Cures antibiotiques et infections respiratoires .....	29
6. Explorations fonctionnelles respiratoires .....	30
7. Facteurs de mauvais pronostic sur la croissance staturo-pondérale.....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>34</b>
1. Principaux résultats .....	34
2. Comparaison aux données de la littérature .....	34
• Prévalence et durée moyenne d'allaitement .....	34
• Croissance staturo-pondérale .....	35

• Infections respiratoires à PA et cures antibiotiques.....	37
• Explorations fonctionnelles respiratoires .....	38
• Statut socio-économique.....	39
3. Forces et limites de l'étude.....	39
4. Perspectives.....	40
<b>Conclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>42</b>
<i>Annexe 1. Algorithme du dépistage de la mucoviscidose .....</i>	<i>42</i>
<i>Annexe 2. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100.000 habitants) .....</i>	<i>43</i>
<i>Annexe 3. Fiche de recueil des données .....</i>	<i>44</i>
<i>Annexe 4. Le projet de nomenclature socio-économique européenne ESeC....</i>	<i>48</i>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>49</b>

## Sommaire et légende des figures et tableaux

Figure 1. Diagramme de flux des enfants suivis pour mucoviscidose diagnostiquée en période néo-natale depuis 2002 au CRCM pédiatrique du CHU de Lille (Hôpital Jeanne de Flandre). .....	21
Figure 3a. Z-score poids/âge selon le type d'alimentation .....	26
3b. Z-score poids/âge selon la durée de l'allaitement.....	26
Figure 4a. Z-score de la taille/âge selon le type d'alimentation .....	27
4b. Z-score de la taille/âge selon la durée de l'allaitement.....	27
Figure 5a. Z-score de l'IMC/âge selon le type d'alimentation .....	28
5b. Z-score de l'IMC/âge selon la durée de l'allaitement .....	28
Figure 6a. Z-score P/T selon le type d'alimentation .....	29
6b. Z-score P/T selon la durée de l'allaitement.....	29
Figure 7. Z-score poids/âge et Z-score taille/âge selon le statut socio-économique de la mère. ....	32
Figure 8. Z-score poids/âge et Z-score taille/âge selon le statut socio-économique du père. ....	33
Tableau I. Caractéristiques générales de la population. ....	23
Tableau IIa. Nombre d'infections par enfant en fonction du type d'alimentation .....	30
IIb. Nombre d'infections par enfant en fonction de la durée d'allaitement .....	30
Tableau IIIa. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (% prédictif de la normale) en fonction du type d'alimentation. ....	31
Tableau IIIb. EFR (% prédictif de la normale) en fonction de la durée de l'allaitement.....	31

## Liste des abréviations utilisées

ADN : Acide désoxyribonucléique

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

CVF : Capacité vitale forcée

DEM 25-75 : Débit expiratoire médian entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée

DEP : Débit expiratoire de pointe

ECBC : Examen cyto-bactériologique des crachats

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

IMC : Indice de masse corporelle

IV : Intra-veineuse

P/T : Rapport poids sur taille

*Pa* : *Pseudomonas aeruginosa*

PO : Per os

*Sa* : *Staphylococcus aureus*

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

## Résumé

**Introduction :** L'état nutritionnel et la fonction respiratoire sont deux facteurs pronostiques essentiels chez les patients atteints de mucoviscidose. L'allaitement maternel fait partie des recommandations des sociétés savantes durant la première année de vie en population générale, mais peu de données concernent l'enfant atteint de mucoviscidose. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et la durée de l'allaitement chez les enfants atteints de mucoviscidose et d'évaluer son impact sur leur croissance pendant les deux premières années de vie et leur fonction respiratoire à l'âge de six ans.

**Patients et méthodes :** Tous les enfants suivis au Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHU Lille), diagnostiqués en période néonatale depuis janvier 2002, le plus souvent par l'intermédiaire du dépistage néonatal, âgés d'au moins 6 ans au moment du recueil, étaient inclus. L'allaitement éventuel et le cas échéant sa durée, les caractéristiques du patient (mode de révélation, statut pancréatique, iléus méconial), les mesures anthropométriques (Z-score poids, Z-score taille, Z-score IMC et Z-score poids/taille), les infections respiratoires, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), le nombre de cures antibiotiques pendant les 2 premières années de vie et les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à 6 ans étaient recueillies de manière rétrospective à partir du dossier médical du patient. Les comparaisons des deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, du test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et du test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

**Résultats :** Soixante-quatorze enfants étaient inclus. La prévalence de l'allaitement à la naissance était de 59,5%, dont 54% d'allaitement exclusif et 5,5% d'allaitement partiel. La durée moyenne ( $\pm$  DS) de l'allaitement (exclusif ou partiel) était de  $5,0 \pm 2,0$  mois. Seule la durée de l'allaitement avait un impact positif sur la croissance staturo-pondérale à 18 mois et à 24 mois. Les enfants ayant été allaités avaient en moyenne  $0,43 (\pm 0,82)$  infection à *Pa* pendant les 2 premières années de vie contre  $1,20 (\pm 1,67)$  chez les enfants nourris au biberon ( $p=0,04$ ). A l'âge de 6 ans, les résultats des EFR, exprimés en pourcentage des valeurs prédites, étaient les suivants, respectivement chez les enfants ayant été allaités et ceux ayant été nourris

au biberon : VEMS : 102,9% et 90,7% ( $p=0,0019$ ) ; CVF : 103,5% et 93,3% ( $p=0,084$ ) ; DEM 25-75 : 85,1% et 69,4% ( $p=0,008$ ) ; DEP : 95,4% et 84,3% ( $p=0,04$ ).

**Conclusion :** La prévalence de l'allaitement à la naissance est faible chez l'enfant atteint de mucoviscidose, mais peu différente de celle dans la population générale. Un allaitement prolongé doit être encouragé chez les enfants dépistés en période néo-natale pour la mucoviscidose. Notre étude montre que l'allaitement est associé à une meilleure croissance staturo-pondérale à 18 mois et 2 ans, à une moindre prévalence des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* les 2 premières années et à une meilleure fonction respiratoire (VEMS, et DEM 25-75 et DEP) à 6 ans.

# Introduction

La mucoviscidose, de transmission autosomique récessive, est la maladie héréditaire la plus fréquente dans les pays européens. En France, le nombre de patients suivis en 2014 était de 6412 dont 48% d'enfants ; le nombre de nouveaux patients était de 125 (1). Le gène responsable de cette maladie, découvert en 1989, est situé sur le chromosome 7 et code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), qui intervient dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2000 mutations ont été identifiées, dont la plus fréquente est la mutation F508del, retrouvée chez 75 % des malades en Europe du Nord. L'anomalie de fonctionnement de CFTR a pour conséquence la déshydratation des sécrétions muqueuses, notamment au niveau de l'appareil respiratoire et digestif.

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic de la maladie. L'augmentation de la viscosité du mucus favorise son accumulation dans les voies respiratoires et fait le lit d'infections respiratoires récidivantes. Sur le plan digestif, l'obstruction des canaux pancréatiques avec destruction du tissu acineux est responsable d'une insuffisance pancréatique exocrine, présente chez 70 à 80% des patients à la naissance. Cette insuffisance pancréatique est responsable d'une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles (A, D, E et K) (2). L'expression de la maladie est très hétérogène d'un patient à l'autre, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de la maladie (3). Il n'y a pas *une* mucoviscidose mais *des* mucoviscidoses.

Le dépistage néo-natal de la mucoviscidose a été généralisé en France en 2002 (4), dans le but d'améliorer le pronostic grâce à la prise en charge plus précoce des nourrissons par des professionnels de santé expérimentés (5-7). Il repose sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR), enzyme pancréatique, à partir de sang séché recueilli lors du prélèvement (« test de Guthrie ») effectué à 3 jours de vie. Un taux élevé n'est pas spécifique de la mucoviscidose ; une recherche des 29 mutations génétiques les plus fréquentes est effectuée dans un 2<sup>ème</sup> temps, sous réserve de l'accord des parents, chez tous les nouveau-nés dont le taux de TIR est supérieur au 99,5<sup>ème</sup> percentile. La conduite à tenir en fonction de la présence d'aucune, une, ou deux mutations du gène CFTR est indiquée dans l'annexe 1. Le dépistage néo-natal de la mucoviscidose permet un diagnostic à l'âge médian de 1,3

mois (1). L'éducation des parents à la maladie, les suppléments en sel, en vitamines, en extraits pancréatiques et l'introduction de suppléments nutritionnels si nécessaire contribuent au maintien d'un état nutritionnel optimal (5–8). La fonction respiratoire est a priori mieux préservée par la prévention et le traitement précoce des infections respiratoires. Un état nutritionnel correct améliore la fonction respiratoire et vice-versa (9-12). Le Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille est l'un des 45 centres de soins métropolitains et l'un des 16 centres exclusivement pédiatriques (1). La maladie est fréquente dans le Nord-Pas de Calais avec une prévalence estimée entre 10 et 15 patients pour 100 000 habitants (annexe 2).

Les bénéfices de l'allaitement maternel (dénommé allaitement dans la suite de cette thèse) sont nombreux pour l'enfant : diminution des infections, en particulier des otites, des diarrhées aiguës et des infections respiratoires sévères, justifiant une hospitalisation ; diminution du risque d'asthme et d'eczéma dans les 2 à 3 premières années de vie chez les enfants à risque ; diminution du risque d'obésité pendant l'enfance et l'adolescence et de diabète de type 1 et 2 quel que soit l'âge (13,14). Bien que l'allaitement soit recommandé pour les enfants en bonne santé, on a longtemps pensé qu'il ne l'était pas pour les enfants atteints de mucoviscidose. En effet, le lait maternel a une teneur moins riche en protéines et en sel que les préparations pour nourrissons (lait « 1<sup>er</sup> âge ») et a été rendu responsable d'hypoprotéïnémie, d'hyponatrémie et d'œdèmes dus à la maldigestion pancréatique (15-18). Ce point de vue a changé dans les dix dernières années. La poursuite de l'allaitement durant la première année de vie fait partie des recommandations des autorités de santé et des sociétés savantes pour les enfants atteints de mucoviscidose (19–22).

Peu d'études ont évalué les bénéfices de l'allaitement dans cette population (23,24). Il nous a semblé intéressant d'étudier son impact sur la croissance et la fonction respiratoire dans une cohorte d'enfants atteints de mucoviscidose, dont le diagnostic a été effectué après la mise en place du dépistage néo-natal dans le Nord-Pas de Calais en janvier 2002.

L'objectif principal de ce travail était de déterminer la prévalence et la durée moyenne de l'allaitement, exclusif et partiel, chez les enfants atteints de mucoviscidose dont le diagnostic a été effectué en période néo-natale.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- évaluer l'état nutritionnel pendant les deux premières années de vie et à l'âge de 6 ans ;
- déterminer la prévalence des infections respiratoires, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), et des cures antibiotiques orales (PO) et intraveineuses (IV) pendant les deux premières années de vie ;
- évaluer la fonction respiratoire sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à l'âge de 6 ans ;
- préciser les facteurs anamnestiques de mauvais pronostic sur l'état nutritionnel et la fonction respiratoire (niveau socio-économique, insuffisance pancréatique,...).

# Patients et méthodes

## 1. Sélection de la population

Notre étude était rétrospective, monocentrique, observationnelle et réalisée au CRCM de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHRU de Lille).

Les enfants suivis au CHRU de Lille pour une mucoviscidose dont le diagnostic a été effectué en période néo-natale depuis janvier 2002 et âgés d'au moins 6 ans au moment du recueil étaient inclus. Les critères d'exclusion étaient les enfants perdus de vue durant le suivi.

## 2. Définitions

D'après la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'allaitement maternel correspond à l'alimentation du nouveau-né et du nourrisson par le lait de sa mère. L'allaitement est dit exclusif lorsque l'enfant n'absorbe que du lait maternel et ne reçoit aucun autre aliment liquide ou solide, pas même de l'eau, à l'exception des solutions de réhydratation orale ou des gouttes/sirops de vitamines, minéraux ou médicaments. L'allaitement est dit partiel lorsqu'il est associé à une autre alimentation comme des substituts du lait, des céréales, de l'eau sucrée, ou toute autre nourriture.

## 3. Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis au Comité de protection des personnes Nord-Ouest IV le 6 novembre 2015 qui l'a considéré comme une étude non interventionnelle, ne nécessitant donc pas un consentement écrit signé des parents, mais une information écrite. Les parents reçoivent une note d'information écrite, remise lors d'une consultation.

## 4. Données recueillies

Les données étaient recueillies de manière rétrospective à partir du dossier médical du patient (dossier papier et logiciel informatique Sillage) grâce à un questionnaire standardisé (Annexe 3), complété par un seul investigateur.

#### a. Caractéristiques générales des patients

- Mode de révélation du diagnostic : dépistage néonatal, diagnostic anté-natal ou iléus méconial ;
- Diagnostic positif : test de la sueur anormal (chlore sudoral > 60 mmol/L) et/ou présence de deux mutations identifiées du gène CFTR ;
- Niveau socio-économique des parents, selon le projet européen de classification économique (Annexe 4) (25) :
  - Bon niveau (comprenant les catégories professionnelles 1, 2, 3, 4) ;
  - Niveau moyen (comprenant les catégories professionnelles 5, 6, 7) ;
  - Bas niveau (comprenant les catégories professionnelles 8, 9, 10).

#### b. Mode d'alimentation

- Initiation d'un allaitement à la naissance ;
- Durée de l'allaitement (exclusif et partiel) :

Les patients inclus étaient divisés en 3 groupes selon la durée d'allaitement :

- Groupe 1a : allaitement d'une durée inférieure ou égale à 4 mois ;
  - Groupe 1b : allaitement d'une durée supérieure à 4 mois ;
  - Groupe 2 : alimentation au biberon dès la naissance.
- Initiation d'un enrichissement de l'alimentation orale ;
  - Initiation et durée d'une nutrition entérale associée ;
  - Initiation et durée d'une nutrition parentérale associée.

#### c. Antécédents et symptômes digestifs

- Iléus méconial nécessitant une intervention chirurgicale ;
- Insuffisance pancréatique exocrine associée, définie par un taux d'élastase fécale < 200 µg/g de selles ;
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique et traité ou diagnostiqué par une ph-métrie.

#### d. Mesures anthropométriques

Les valeurs du poids, de la taille et du périmètre crânien étaient relevées à la naissance et aux âges suivants : 1 mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an, 18 mois, 2 ans et 6 ans. Les paramètres suivants étaient ensuite calculés : Z-score poids, Z-score

taille, Z-score de l'indice de masse corporelle (IMC) et Z-score du rapport poids sur taille (P/T).

#### e. Antécédents et symptômes respiratoires

- Nombre et étiologie des infections respiratoires au cours des 2 premières années de vie, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) et *Staphylococcus aureus* (Sa). Était considérée comme infection toute manifestation directe ou indirecte (toux, majoration de l'encombrement respiratoire, fièvre, rhinite), associée une culture positive à l'ECBC.
- Nombre des cures antibiotiques orales (PO) et intra-veineuses (IV) au cours des 2 premières années de vie ;
- EFR à l'âge de 6 ans : volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ; capacité vitale forcée (CVF) ; débit expiratoire médian entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée (DEM 25-75) ; et débit expiratoire de pointe (DEP).

## **5. Analyse statistique**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, du test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et du test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Les comparaisons de trois groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, d'une analyse de variance pour les paramètres continus gaussiens, et d'un test de Kruskal-Wallis pour les paramètres continus non gaussiens.

L'évolution de l'état nutritionnel de la naissance et l'âge de 6 ans a été comparée entre les groupes d'alimentation à l'aide d'un modèle linéaire mixte en tenant compte des mesures répétées au cours du temps.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Une analyse multivariée est prévue en cas de significativité des résultats.

# Résultats

## 1. Population étudiée

Depuis la mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose dans la région Nord-Pas de Calais en janvier 2002, 117 enfants ont été diagnostiqués et suivis au CRCM de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHRU de Lille). Nous avons inclus tous les enfants âgés d'au moins 6 ans au moment du recueil. Le diagramme de flux des patients est représenté par la figure 1 ; 74 enfants étaient inclus dans l'analyse et 2 enfants étaient exclus par manque de données suite à un déménagement vers un autre centre.

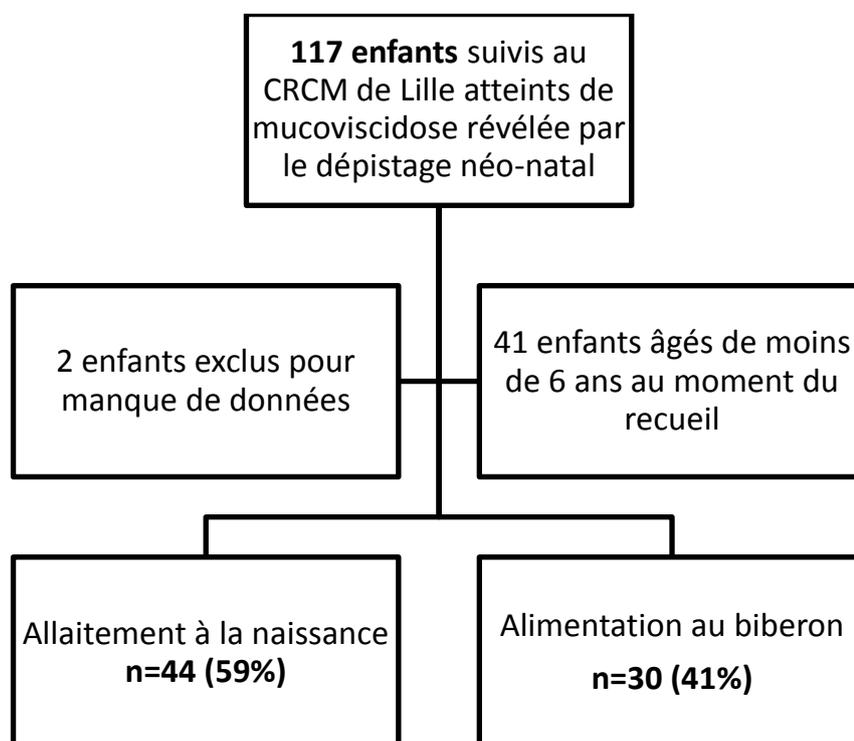


Figure 1. Diagramme de flux des enfants suivis pour mucoviscidose diagnostiquée en période néo-natale depuis 2002 au CRCM pédiatrique du CHU de Lille (Hôpital Jeanne de Flandre).

## 2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques générales de la population figurent dans le tableau I.

Le ratio filles/garçons était de 0,62.

Le diagnostic était révélé par le dépistage néonatal dans 55 cas (74%), après un iléus méconial dans 13 cas (18%), et en raison d'antécédents familiaux de mucoviscidose dans 6 cas (8%).

La mutation  $\Delta$  508 est présente chez 60 patients (81%), dont 35 (47%) à l'état homozygote et 25 (34%) à l'état hétérozygote.

Une insuffisance pancréatique exocrine est présente au diagnostic chez 59 enfants (80%).

Caractéristiques démographiques et cliniques	N = 74
<b>Sexe [n (%)]</b>	
Masculin	46 (62)
Féminin	28 (38)
<b>Mode de révélation</b>	
Dépistage néo-natal	55 (74)
Ileus méconial	13 (18)
Antécédents familiaux	6 (8)
<b>Mutation</b>	
Δ F508	60 (81)
Autres	14 (19)
<b>Allaitement à la naissance</b>	44 (59)
<b>Alimentation au biberon dès la naissance</b>	30 (41)
<b>Durée moyenne d'allaitement</b>	
Exclusif (mois) [minimum-maximum]	1,7 [0,1-12]
Partiel	3,2 [0,5-7]
Total	5,0 [2-9]
Durée ≤ 0-4mois	25 (34)
Durée > 4 mois	19 (26)
<b>Atteinte digestive</b>	
Ileus méconial	13 (18)
Insuffisance pancréatique exocrine	59 (80)
Reflux gastro-oesophagien	40 (54)
<b>Statut socio-économique de la mère</b>	
Bon	18 (30)
Moyen	10 (16)
Bas	33 (54)
<b>Statut socio-économique du père</b>	
Bon	11 (18)
Moyen	23 (38)
Bas	27 (44)
<b>Enrichissement de l'alimentation orale</b>	
Allaitement	20 (45%)
Alimentation au biberon	22 (73%)
<b>Support nutritionnel</b>	
Nutrition entérale	5 (7%)
Nutrition parentérale	9 (12%)

Tableau I. Caractéristiques générales de la population.

### 3. Prévalence et durée moyenne d'allaitement

La prévalence de l'allaitement à la naissance était de 59% (44 enfants) (IC : 0,47-0,69). Parmi eux, 40 enfants (91%) bénéficiaient à la naissance d'un allaitement exclusif (IC : 0,53-0,78).

La durée moyenne ( $\pm$  DS) d'allaitement (exclusif + partiel) était de  $5,0 \pm 2,0$  mois (minimum : 2 mois - maximum : 9 mois).

Les durées moyennes d'allaitement sont représentées dans la figure 2.

Parmi les 117 enfants diagnostiqués depuis 2002, 70 enfants (60%) bénéficiaient d'un allaitement maternel à la naissance et 47 (40%) étaient nourris au biberon.

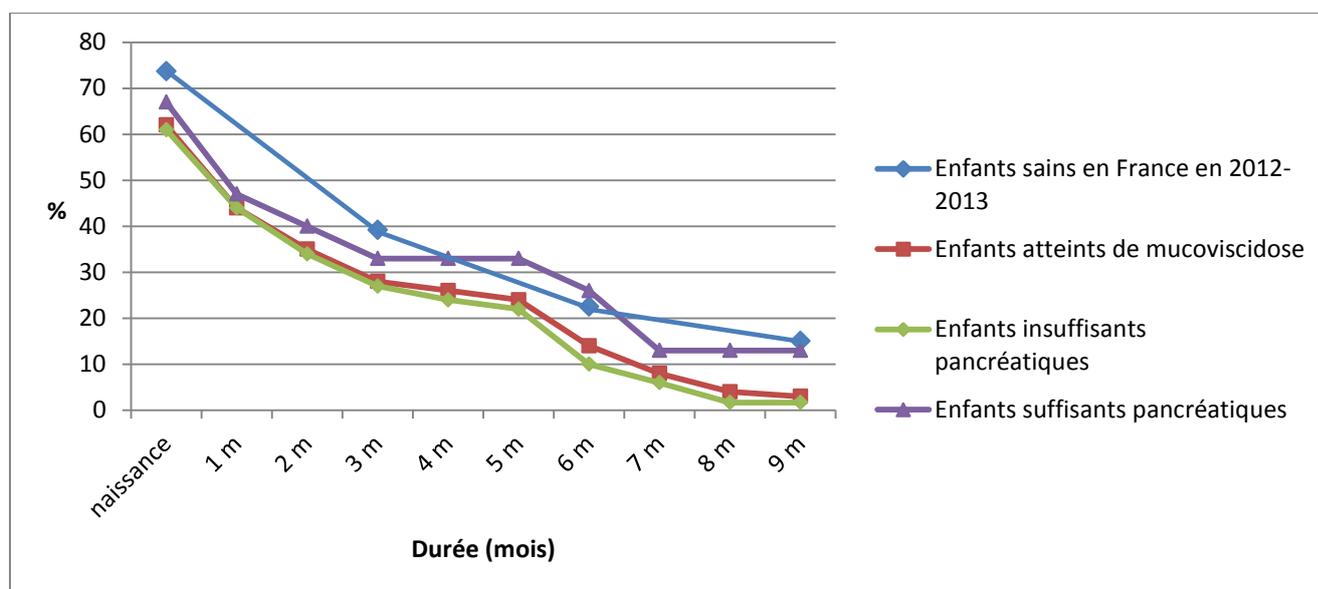


Figure 2. Prévalence et durée d'allaitement

#### 4. Croissance staturo-pondérale

A la naissance, le Z-score moyen ( $\pm$  DS) du poids/âge était de  $-0,40 \pm 0,93$  (minimum :  $-2,6$  ; maximum :  $0,3$ ) pour les enfants allaités et de  $-0,47 \pm 0,95$  (minimum :  $-1,9$  ; maximum :  $0,40$ ) pour les enfants nourris au biberon (Figure 3a). A l'âge de 2 ans, il était (moyenne  $\pm$  DS) de  $-0,10 \pm 1,22$  (minimum :  $-2,60$  ; maximum :  $0,60$ ) pour les enfants allaités et de  $-0,45 \pm 0,94$  (minimum :  $-2,6$  ; maximum :  $0$ ) pour les enfants nourris au biberon (Figure 3a).

Le Z-score poids/âge est plus élevé de la naissance à l'âge de 6 ans chez l'enfant allaité que chez l'enfant nourri au biberon mais les différences ne sont pas significatives (Figure 3a). En revanche, le Z-score poids/âge est plus élevé dans le groupe allaité plus de 4 mois que dans le groupe allaité moins de 4 mois aux âges suivants : 2 mois ( $1,88$  vs  $1,06$  ( $p=0,049$ )) ; 3 mois ( $0,41$  vs  $-0,54$  ( $p=0,019$ )) ; 12 mois ( $0,21$  vs  $-0,51$  ( $p=0,039$ )) et 24 mois ( $0,41$  vs  $-0,5$  ( $p=0,019$ )) (Figure 3b).

A la naissance, le Z-score moyen ( $\pm$  DS) de la taille/âge était de  $-0,49 \pm 1,10$  (minimum :  $-3,6$  ; maximum :  $0$ ) pour les enfants allaités et de  $-0,09 \pm 0,92$  (minimum :  $-1,6$  ; maximum :  $0,5$ ) pour les enfants nourris au biberon (Figure 4a). A l'âge de 2 ans, il était de  $0,64 \pm 1,17$  (minimum :  $-1,5$  ; maximum :  $1,5$ ) pour les enfants allaités et de  $0,17 \pm 1,24$  (minimum :  $-3$  ; maximum :  $1$ ) pour les enfants nourris au biberon (Figure 4a).

Le Z-score moyen de la taille/âge est plus élevé de la naissance à l'âge de 6 ans chez l'enfant allaité que chez l'enfant nourri au biberon mais les différences ne sont pas significatives (Figure 4b). En revanche, le Z-score de la taille/âge est plus élevé dans le groupe allaité plus de 4 mois que dans le groupe allaité moins de 4 mois à 18 mois ( $1,03$  vs  $-0,10$  ( $p=0,023$ )) et 24 mois ( $1,09$  vs  $0,29$  ( $p=0,048$ )) (Figure 4b).

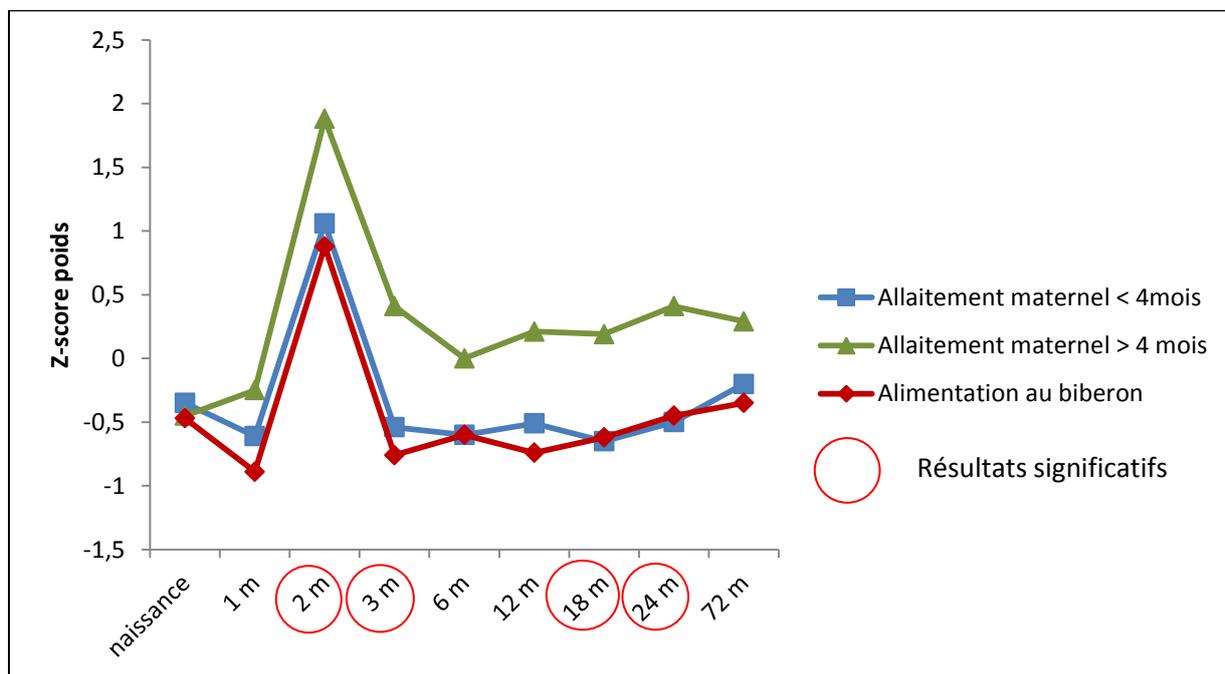
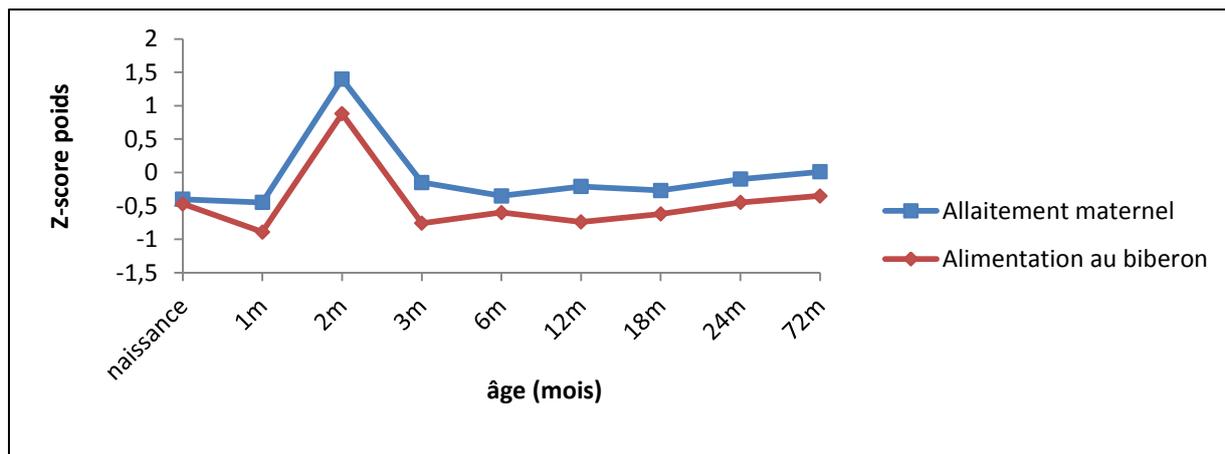


Figure 3a. Z-score poids/âge selon le type d'alimentation

3b. Z-score poids/âge selon la durée de l'allaitement

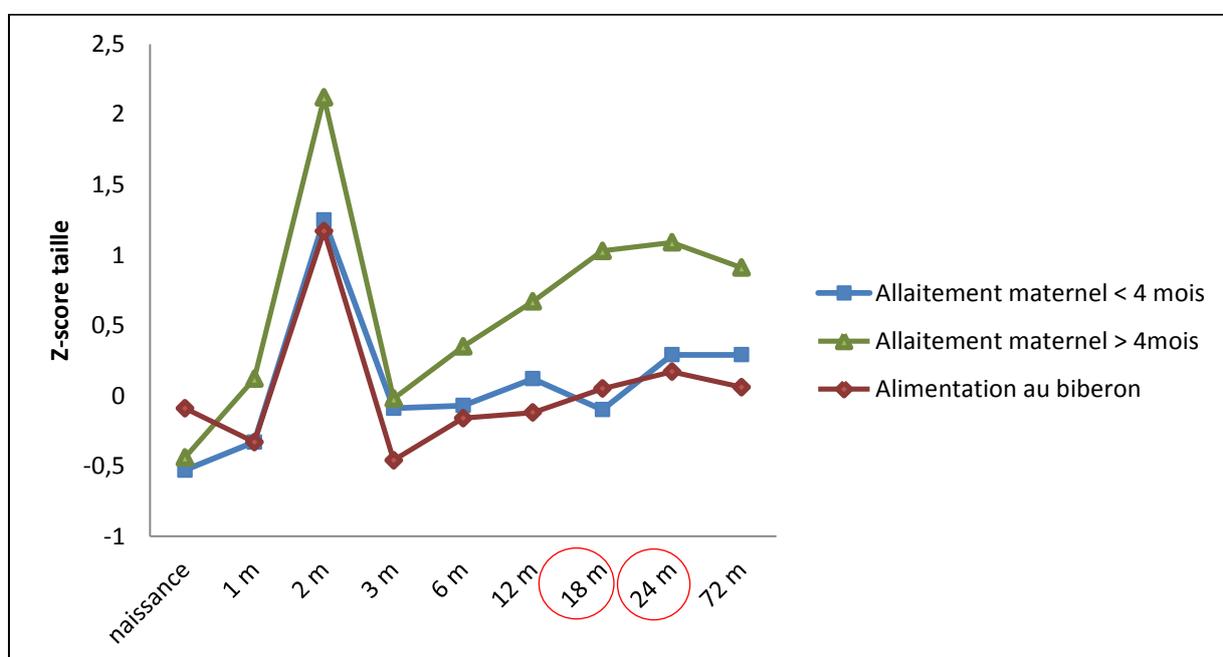
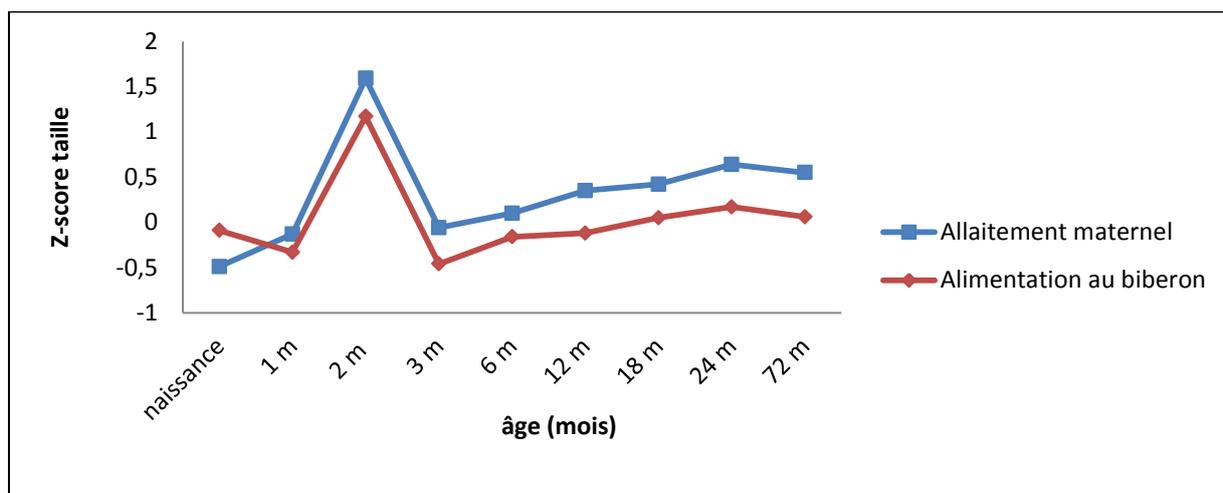
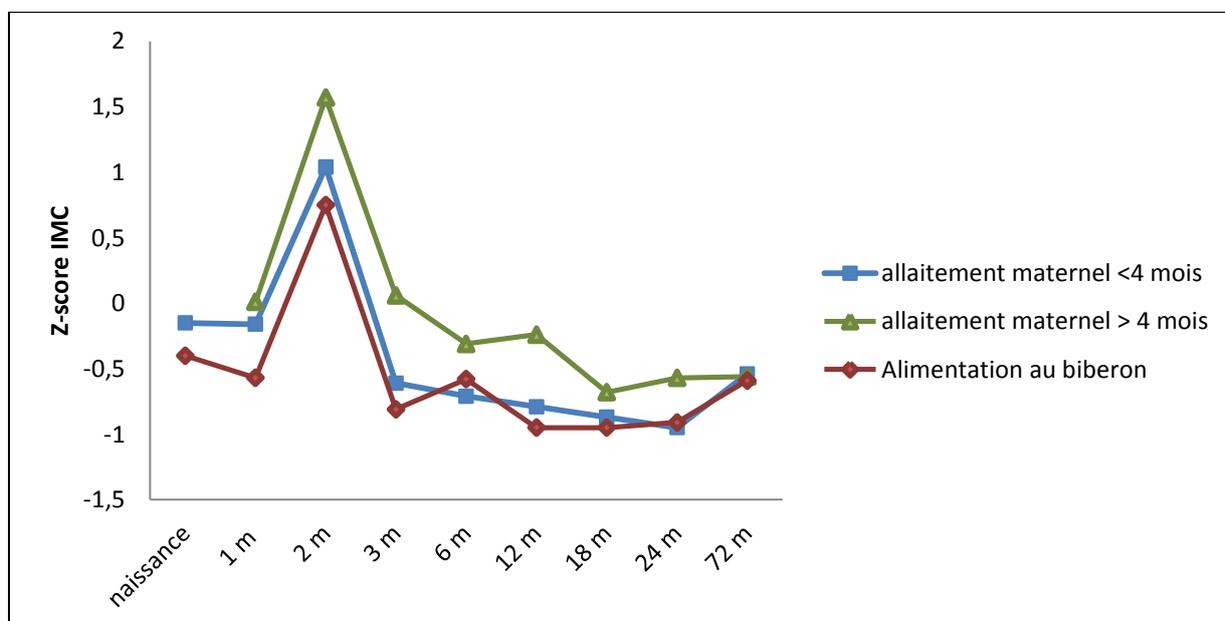
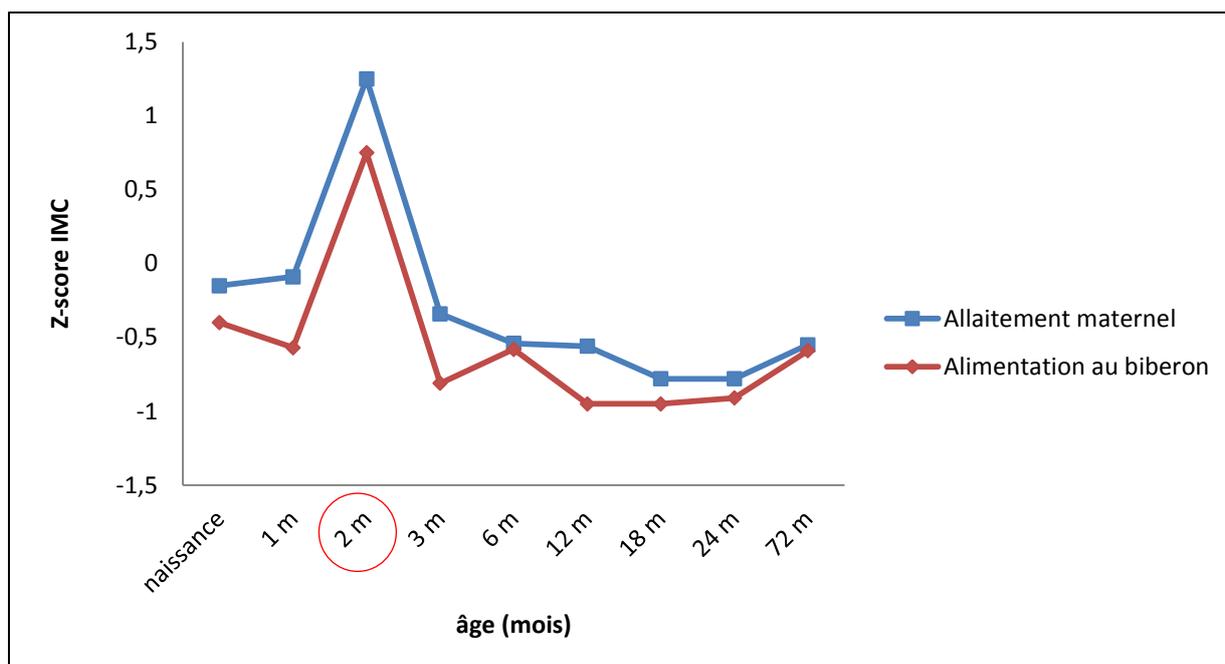


Figure 4a. Z-score de la taille/âge selon le type d'alimentation

4b. Z-score de la taille/âge selon la durée de l'allaitement

La relation entre le Z-score IMC et l'allaitement maternel est représenté dans les figures 5a et 5b. Le Z-score IMC est plus élevé dans le groupe allaitement maternel que dans le groupe alimentation au biberon uniquement à l'âge d'un mois (-0,09 vs -0,57 ( $p=0,043$ )) (Figure 5a). Il n'y a pas de différence du Z-score IMC selon la durée de l'allaitement (Figure 5b).



**Figure 5a. Z-score de l'IMC/âge selon le type d'alimentation**

**5b. Z-score de l'IMC/âge selon la durée de l'allaitement**

La relation entre le Z-score du rapport P/T et l'allaitement est donnée dans les figures 6a et 6b. Il n'existe pas de différence significative entre les Z-score P/T selon le type d'alimentation (Figure 6a). En revanche, le Z-score moyen du rapport P/T est plus élevé dans le groupe allaité plus de 4 mois que dans le groupe allaité moins de 4 mois à l'âge de 12 mois (-0,02 vs -0,76 (p=0,036)) (Figure 6b).

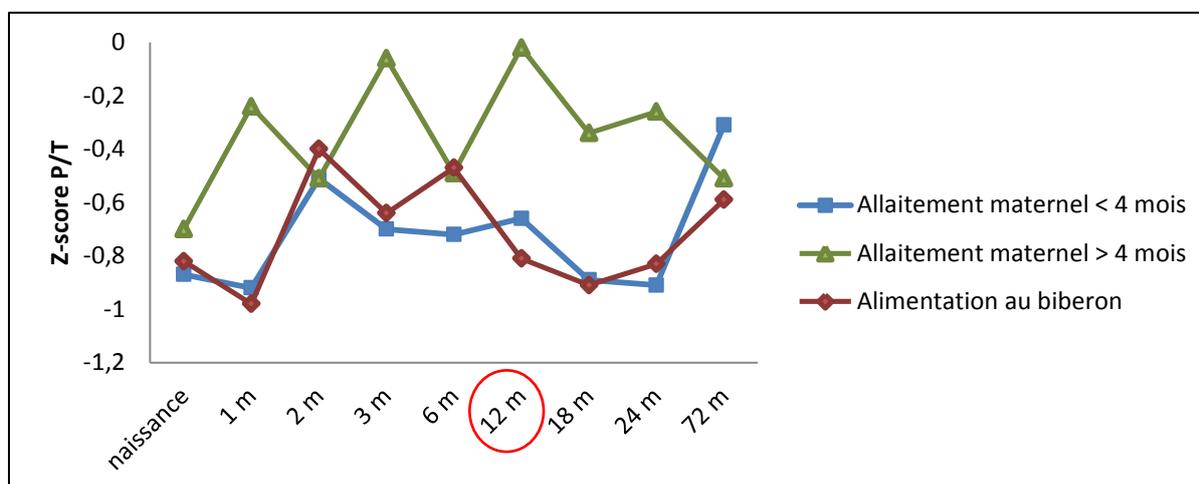
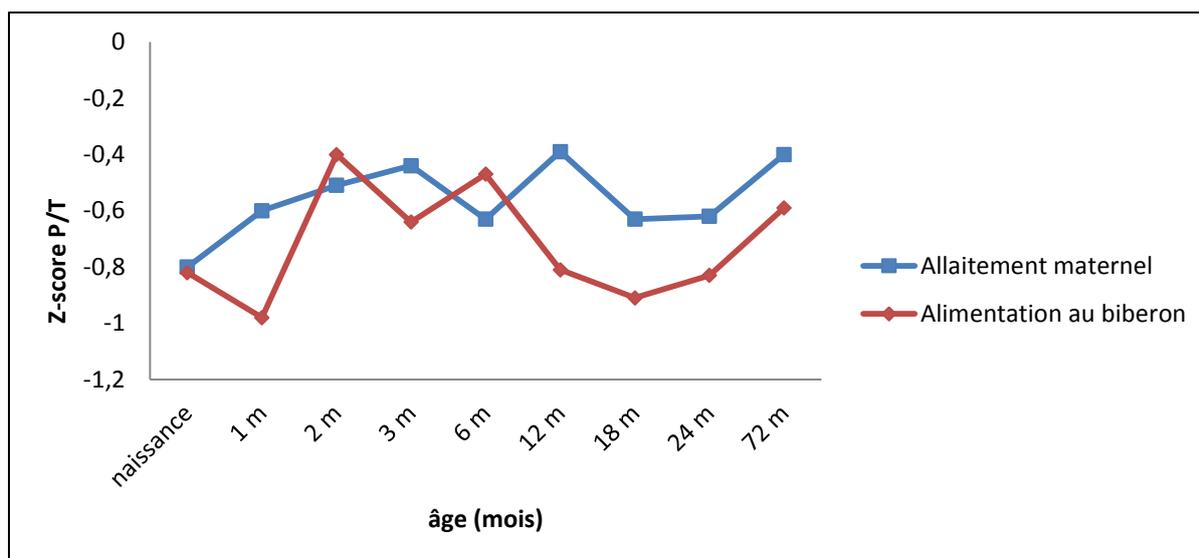


Figure 6a. Z-score P/T selon le type d'alimentation

6b. Z-score P/T selon la durée de l'allaitement

## 5. Cures antibiotiques et infections respiratoires

Les données relatives aux infections respiratoires et aux cures antibiotiques sont représentées dans le tableau II.

25% des enfants allaités étaient infectés au moins une fois par le *Pseudomonas aeruginosa* contre 47% des enfants nourris au biberon ( $p=0,01$ ).

Il n'existait pas de différence significative pour la fréquence des cures antibiotiques PO ou IV entre les enfants allaités et ceux nourris au biberon, ni en fonction de la durée d'allaitement.

	Allaitement maternel	Alimentation au biberon	Valeur de p	
<b>Infections</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,43	1,20	0,04	
<b>Infections</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,68	1,77	0,01	
<b>Cures antibiotiques PO</b>	3,98	4,87	0,12	
<b>Cures antibiotiques IV</b>	0,68	1,20	0,15	
	Allaitement maternel ≤ 4 mois	Allaitement maternel > 4 mois	Alimentation au biberon	Valeur de p
<b>Infections</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,52	0,32	1,20	0,09
<b>Infections</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,6	2,79	1,77	0,04
<b>Cures antibiotiques PO</b>	3,84	4,16	4,87	0,25
<b>Cures antibiotiques IV</b>	0,72	0,63	1,20	0,26

Tableau IIa. Nombre d'infections par enfant en fonction du type d'alimentation

## IIb. Nombre d'infections par enfant en fonction de la durée d'allaitement

## 6. Explorations fonctionnelles respiratoires

Les données concernant les EFR à l'âge de 6 ans sont représentées dans les tableaux IIIa et IIIb.

Les valeurs du VEMS ne sont pas différentes selon le statut socio-économique des parents. Le VEMS est de 101%, 98% et 99% de la théorique selon un statut socio-économique de la mère bon, moyen ou mauvais respectivement ( $p=0,78$ ). Il est de 102%, 101% et 97% de la théorique selon le statut socio-économique du père bon, moyen et mauvais respectivement ( $p=0,47$ ).

	Allaitement maternel	Alimentation au biberon	Valeur de p
<b>VEMS</b>	102,9	90,7	0,002
<b>CVF</b>	103,5	93,3	0,084
<b>DEM 25-75</b>	85,1	69,4	0,008
<b>DEP</b>	95,4	84,3	0,04

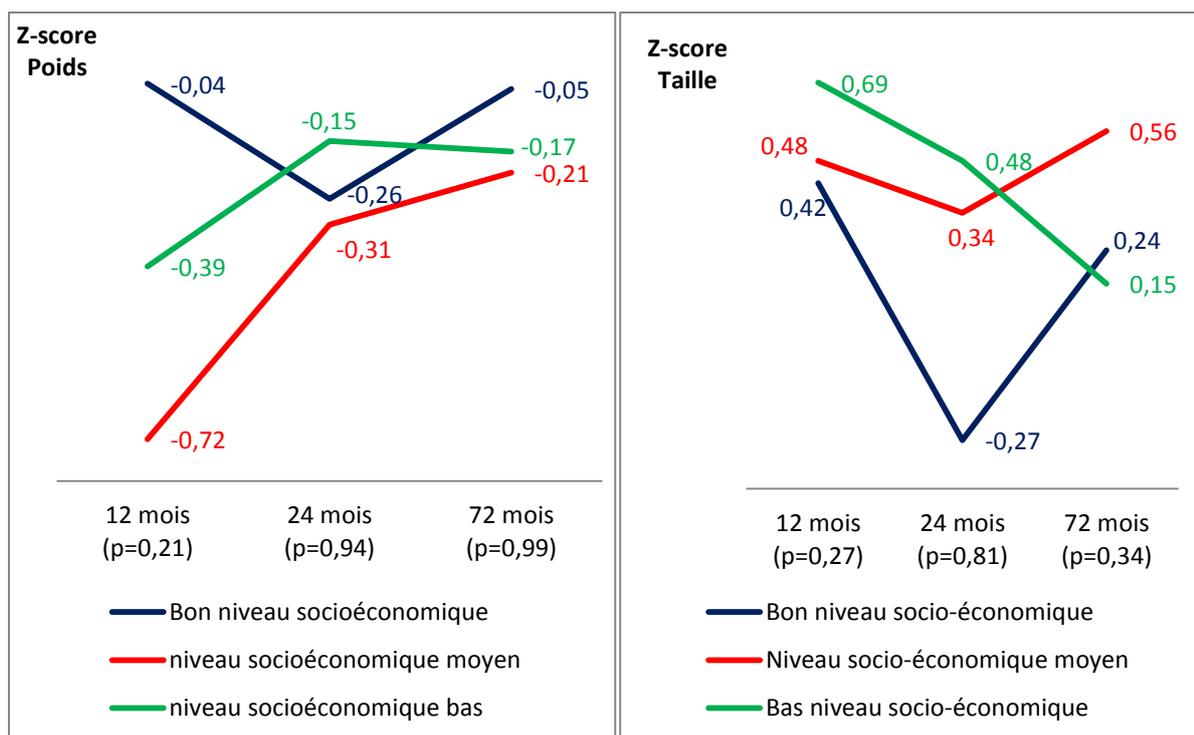
**Tableau IIIa. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (% prédictif de la normale) en fonction du type d'alimentation.**

	Allaitement maternel ≤ 4 mois	Allaitement maternel > 4 mois	Alimentation au biberon	Valeur de p
<b>VEMS</b>	103,3	102,3	90,7	0,008
<b>CVF</b>	102,7	104,4	93,3	0,03
<b>DEM 25-75</b>	85,0	85,2	69,4	0,03
<b>DEP</b>	94,8	96,3	84,3	0,12

**Tableau IIIb. EFR (% prédictif de la normale) en fonction de la durée de l'allaitement.**

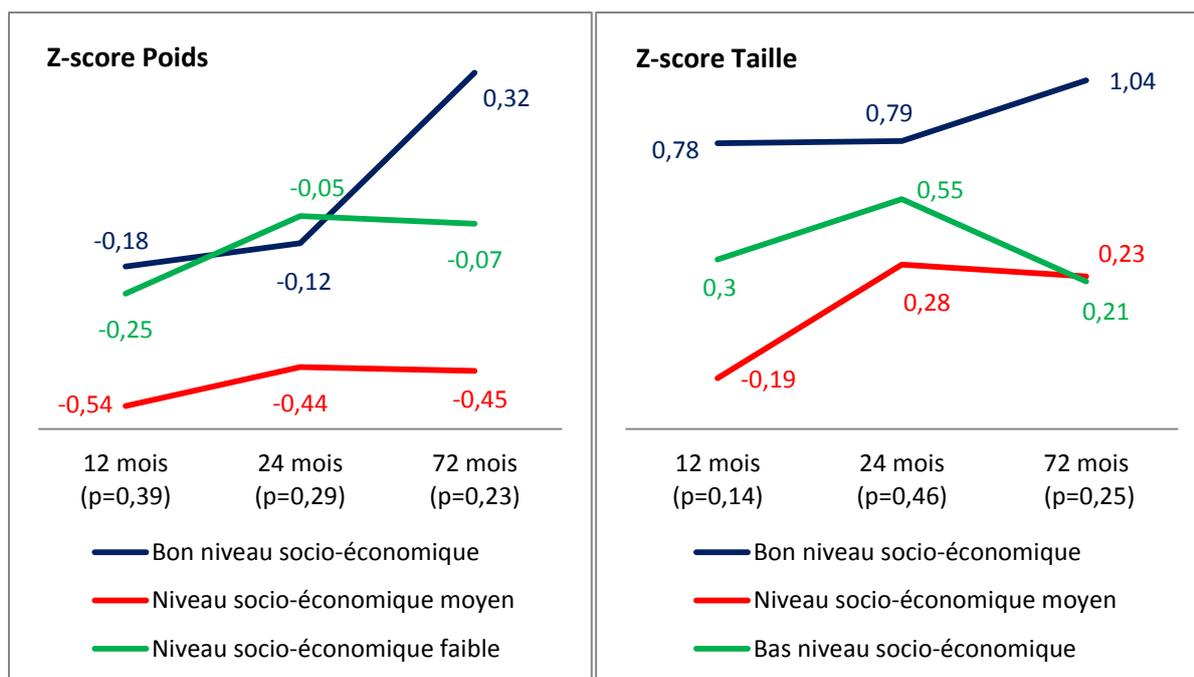
## 7. Facteurs de mauvais pronostic sur la croissance staturo-pondérale

Les données relatives au statut socio-économique de la mère sont présentées dans la figure 7. Le statut socio-économique de la mère n'avait pas d'influence significative sur la croissance pondérale et la croissance staturale à 12, 24 et 72 mois.



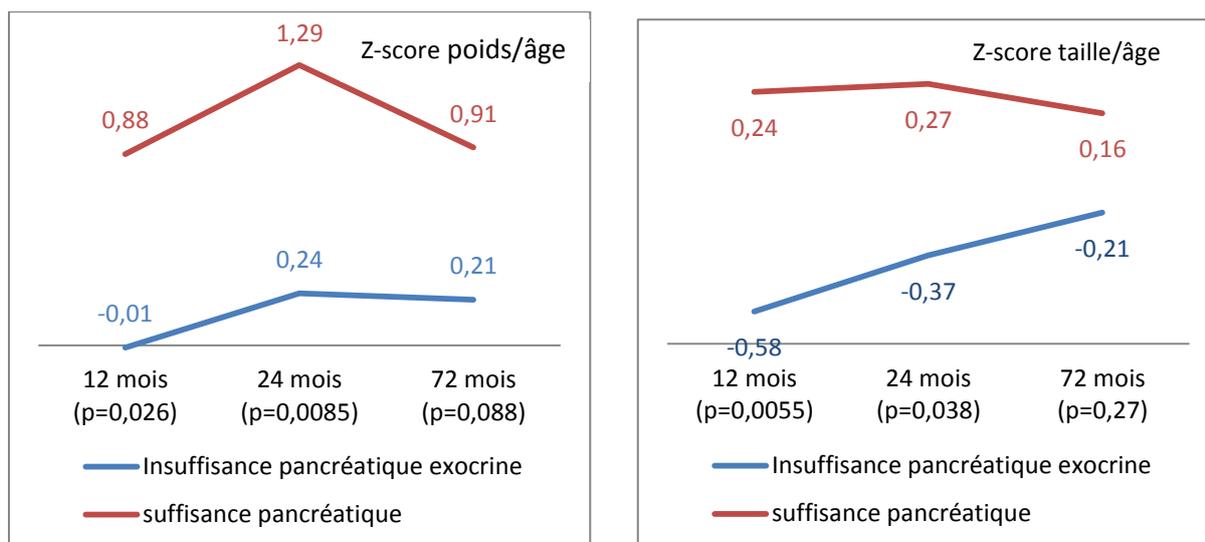
**Figure 7. Z-score poids/âge et Z-score taille/âge selon le statut socio-économique de la mère.**

Les données relatives au statut socio-économique du père sont présentées dans la figure 8. Le statut niveau socio-économique du père n'avait pas d'influence significative sur la croissance pondérale et la croissance staturale à 12, 24 et 72 mois.



**Figure 8. Z-score poids/âge et Z-score taille/âge selon le statut socio-économique du père.**

Les données relatives à la croissance staturo-pondérale en fonction du statut pancréatique sont présentées dans la figure 9. L'insuffisance pancréatique exocrine est associée à une moins bonne croissance staturo-pondérale des enfants atteints de mucoviscidose. En effet, il existe une différence significative sur le Z-score du poids/âge à 12 et 24 mois et sur le Z-score de la taille/âge à 12, 24 et 72 mois.



**Figure 9. Z-score poids/âge et Z-score taille/âge selon le statut pancréatique**

# Discussion

## 1. Principaux résultats

Dans cette étude rétrospective, la prévalence de l'allaitement à la naissance chez les enfants atteints de mucoviscidose s'élève à 59,5%, dont 54% d'allaitement exclusif et 5,5% d'allaitement partiel. Ces résultats sont éloignés des recommandations des sociétés savantes qui préconisent l'allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois et l'allaitement partiel jusqu'à 2 ans (19–22). La durée moyenne ( $\pm$  DS) de l'allaitement (exclusif ou partiel) est de  $5,0 \pm 2,0$  mois.

Le mode d'alimentation (allaitement ou alimentation au biberon) n'a pas d'impact significatif sur la croissance staturo-pondérale (Z-score poids/âge et Z-score taille/âge) de ces enfants. Si on prend en compte la durée de l'allaitement, un allaitement d'une durée  $> 4$  mois est associé à une meilleure croissance staturo-pondérale à 18 mois et 24 mois par rapport à un allaitement d'une durée  $\leq 4$  mois.

Les infections à PA sont moins fréquentes pendant les 2 premières années chez les enfants allaités.

Les résultats des EFR à l'âge de 6 ans sont meilleurs chez les enfants qui ont été allaités, avec un gain de VEMS de 12%, un gain de CVF de 10% et un gain de DEP de 11% par rapport aux enfants nourris au biberon.

## 2. Comparaison aux données de la littérature

- **Prévalence et durée moyenne d'allaitement**

Il n'y a pas d'autre étude française disponible dans la littérature pour cette population d'enfants atteints de mucoviscidose.

L'étude italienne de Colombo publiée en 2007, réalisée chez 146 enfants, retrouvait une prévalence de l'allaitement à la naissance de 62% (23). Cette prévalence était beaucoup plus faible que celle de l'allaitement dans la population générale italienne, estimée à 91% (26). La durée moyenne de l'allaitement dans cette étude était de 3 mois alors que l'allaitement durait en moyenne 5,8 mois chez les enfants sains en Italie (26).

L'étude américaine de Jadin de 2011 réalisée dans le Wisconsin chez 103 enfants, retrouvait une prévalence de l'allaitement à la naissance de 51%, et 49% étaient allaités exclusivement à la naissance (24).

L'étude de Parker publiée en 2003, réalisée chez 768 enfants suivis dans 30 centres américains spécialisés dans la mucoviscidose, retrouvait une prévalence de l'allaitement de 48,5% à la naissance (27) alors qu'elle était estimée à 65% chez les enfants en bonne santé aux Etats-Unis (28). Parmi les enfants allaités, 41,5% étaient allaités pendant plus de 6 mois.

La prévalence de l'allaitement dans notre population est légèrement plus faible que dans la population générale française. La prévalence de l'allaitement en France est l'une des plus faibles d'Europe. L'enquête Elfe maternité, réalisée en France métropolitaine en 2011 retrouvait une prévalence de l'allaitement en maternité à 70,5%, dont 59% d'allaitement exclusif et 11,5% d'allaitement partiel (29). Dans l'étude EPIFANE (2012-2013), le taux d'allaitement en maternité s'élevait à 74% (30). Dans la région Nord-Pas de Calais, la prévalence de l'allaitement à la naissance, recueillie à partir du certificat du 8<sup>ème</sup> jour, était estimée à 53% en 2002, 55% en 2003, 57% en 2004, 58% en 2005, 61% en 2006, 62% en 2007, 65% en 2008, 66% en 2009, 66% en 2010, 61% en 2011, 61% en 2012 et 62% en 2013. Dans notre population d'enfants nés entre 2002 et 2009, il semble donc que le taux d'allaitement ne soit pas différent de façon nette de celui dans la population générale du Nord-Pas de Calais.

Dans la cohorte Elfe de 2011, avec 18300 enfants recrutés, parmi les 70% de mères ayant initié un allaitement, la médiane de la durée totale d'allaitement était de 17 semaines et celle de l'allaitement prédominant était de 7 semaines. Seuls 19% des enfants recevaient encore du lait maternel à 6 mois (29).

Dans l'étude EPIFANE, 54% des enfants étaient encore allaités à 1 mois, 39% à 3 mois, 23% à 6 mois et 9% à 12 mois (30).

- **Croissance staturo-pondérale**

Dans l'étude de Jadin, les enfants allaités plus de 2 mois avaient un Z-score poids/âge à la naissance plus élevé que dans les autres groupes (allaitement < 1mois, > 1mois, lait artificiel ou lait enrichi) mais leur Z-score déclinait de la naissance jusque 6 mois alors que dans les autres sous-groupes, les Z-scores fluctuaient sans différence significative. Ces résultats diffèrent de notre étude et des

autres données de la littérature (23,27,31) mais peuvent s'expliquer par 2 raisons : 1) seuls les enfants insuffisants pancréatiques et n'ayant pas d'antécédents d'iléus méconial étaient pris en compte dans l'analyse. Les enfants suffisants pancréatiques qui ont une meilleure croissance étant plus nombreux que les enfants ayant un antécédent d'iléus méconial avec une mauvaise croissance, il s'agit ici d'un biais de sélection ; 2) l'évolution des Z-scores était ajustée au poids de naissance, ce qui n'a pas été fait dans les autres études.

Dans l'étude de Colombo de 2007, les Z-score poids/âge et taille/âge n'ont été étudiés qu'à l'âge de 12 mois et il n'y avait pas de différence significative entre les Z-score selon la durée de l'allaitement (> 4mois, 1 à 4 mois ou absence d'allaitement).

Le statut insuffisant pancréatique était associé comme dans notre étude à un Z-score poids/âge au recueil significativement plus bas : -0,29 (minimum : -0,48 ; maximum : -0,10) chez l'enfant insuffisant pancréatique et 0,14 (minimum : -0.17 ; maximum : 0.47) chez l'enfant suffisant pancréatique (p=0.022). Les enfants avaient au recueil un âge médian de 7,9 ans pour ceux allaités plus de 4 mois, 10,1 ans pour ceux allaités entre 1 et 4 mois et 9,4 ans pour ceux non allaités.

Dans l'étude de Parker, l'IMC le plus récent était calculé chez 703 enfants avec un âge médian de 11 ans. Il n'y avait pas de différence significative sur l'IMC selon le type d'alimentation (p=0,67).

Dans l'étude de Holiday, 78 enfants atteints de mucoviscidose diagnostiqués par le dépistage néonatal en Australie étaient analysés. Il n'y avait pas de différence entre les Z-score poids/âge et taille/âge pendant les 2 premières années de vie selon qu'il y avait eu un allaitement maternel (exclusif ou partiel) ou une alimentation au biberon (31).

Dans notre étude, il n'y a pas de différence de la croissance staturo-pondérale selon le type d'alimentation, mais il est à noter que les enfants nourris au biberon ont un enrichissement du lait qui débute plus tôt et qui est plus fréquent que chez les enfants allaités.

On peut conclure de notre étude et des données de la littérature que la croissance des enfants atteints de mucoviscidose allaités n'est pas inférieure à celle des enfants atteints de mucoviscidose nourris au biberon.

- **Infections respiratoires à PA et cures antibiotiques**

Dans notre étude, les infections à PA sont moins fréquentes chez les enfants allaités pendant les 2 premières années. Des travaux antérieurs ont également montré le rôle protecteur de l'allaitement maternel contre les infections chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Dans l'étude de Colombo, les enfants allaités plus de 4 mois présentaient pendant les 3 premières années de vie en moyenne 5 infections respiratoires, tous germes confondus, contre 7 infections lorsque l'allaitement durait moins de 4 mois et 8 infections en cas d'alimentation au biberon ( $p=0,015$ ) (23). Le nombre d'infections était recueilli à partir du dossier clinique du patient ainsi que l'interrogatoire des parents. Les signes directs et indirects d'infections étaient pris en compte (toux, fièvre, maux de gorge, rhinite). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de cures antibiotiques et le nombre d'hospitalisations.

Dans l'étude de Jadin, les enfants allaités de manière exclusive pendant un mois et ceux allaités pendant plus de 2 mois avaient moins d'infections à PA que les enfants nourris au biberon durant les 2 premières années de vie ( $p=0,026$ ). Le diagnostic d'infection à PA était effectué à partir des ECBC retrouvés dans les dossiers médicaux.

Dans l'étude de Parker, parmi les enfants ayant été allaités plus de 6 mois de manière exclusive, 84% avaient 0 ou 1 cure antibiotique IV, 10% avaient 2 ou 3 cures antibiotiques IV et 6 % avaient 4 cures ou plus dans les 2 ans précédant le recueil (âge médian de 11 ans) contre 72%, 16% et 12% respectivement chez les enfants non allaités ( $p=0,03$ ).

L'allaitement maternel est associé à une réduction du risque infectieux (otites moyennes aiguës, diarrhées aiguës, infections respiratoires graves nécessitant une hospitalisation) en population générale, surtout s'il est exclusif et poursuivi au moins 3 mois (14). Le lait maternel contient toutes les cellules immunocompétentes (lymphocytes, macrophages), immunoglobulines, cytokines anti-inflammatoires nécessaires à une réponse immunitaire efficace (13,32–34), qui se poursuit quelques mois après l'arrêt de l'allaitement. Cet effet, rapporté aux enfants atteints de mucoviscidose, pourrait jouer un rôle dans la diminution de la prévalence des infections.

- **Explorations fonctionnelles respiratoires**

Les différences observées dans notre étude sur les EFR à l'âge de 6 ans sont considérables quand on sait que la fonction respiratoire conditionne le pronostic de la maladie.

Ces différences peuvent s'expliquer par différentes raisons : 1) les enfants allaités présentent moins d'infections à PA, or on sait que l'infection à PA est un tournant pronostique dans le devenir des enfants atteints de mucoviscidose (35–37) ; 2) la durée de l'allaitement est associée à une meilleure croissance staturo-pondérale à 18 et 24 mois, or un état nutritionnel correct améliore la fonction respiratoire (10-12) ; 3) les parents choisissant l'allaitement comme mode d'alimentation sont plus impliqués dans la santé de leur enfant, et les femmes qui allaitent fument moins. Nous regrettons de ne pas avoir fait l'analyse avec la notion de tabagisme chez l'un des 2 parents.

Dans l'étude de Colombo, le VEMS et la CVF mesurés au recueil, étaient significativement plus élevés chez les enfants ayant été allaités et d'autant plus quand la durée d'allaitement maternel était longue : VEMS à 112% de la valeur théorique si allaitement > 4mois, 98% si allaitement < 4 mois et 91 % en cas d'alimentation au biberon ; et CVF à 111% si allaitement maternel > 4mois, 98% si allaitement < 4 mois et 91% en cas d'alimentation. Les enfants avaient alors un âge médian de 9.8 ans pour ceux nourris au biberon, 10.1 ans pour ceux allaités moins de 4 mois et 7.9 ans pour ceux allaités plus de 4 mois. Le tabagisme maternel était associé en analyse multivariée à une moins bonne fonction respiratoire : le VEMS était de 92% en cas de tabagisme maternel et 102% en l'absence de tabagisme maternel (23).

Dans l'étude de Parker, 502 enfants étaient en âge de faire des EFR au recueil (32% âgés de 6 à 15 ans ; 41.8% âgés de 16 à 25 ans et 10.1% âgés de plus de 25 ans). Parmi les enfants ayant été allaités > 6 mois, 53% avaient un VEMS > 90% des valeurs prédites, 31% un VEMS entre 71 et 90% et 10% un VEMS <70% contre 47%, 33% et 20% respectivement chez les enfants non allaités ou bénéficiant d'un allaitement maternel < 6 mois. Ces différences n'étaient néanmoins pas significatives.

- **Statut socio-économique**

Dans l'étude de Colombo, le statut-socio-économique des parents était lié au Z-score taille/âge à 12 mois ( $-1,47 \pm 0,96$ ,  $-0,75 \pm 1,24$ ,  $-0,76 \pm 1,26$  pour les groupes bas, moyen et bon niveau socio-économique respectivement,  $p=0,03$ ). Nos résultats concernant le statut socio-économique des parents n'étaient pas significativement différents mais les effectifs de nos sous-groupes de patients étaient faibles et les données manquaient dans 16% des cas.

Dans l'étude de Schechter, réalisée en 1998 chez 261 patients âgés de moins de 21 ans, il n'y avait pas de différence concernant les Z-scores poids/âge et taille/âge (meilleur Z-score pris sur l'année précédant le recueil) selon le statut socio-économique. De même, il n'y avait pas de différence entre les VEMS des patients présentant un bon niveau socio-économique ou un bas niveau-socioéconomique (38).

### **3. Forces et limites de l'étude**

Notre étude est originale puisqu'il s'agit à notre connaissance de la seule étude consacrée à la prévalence et à la durée de l'allaitement en France chez l'enfant atteint de mucoviscidose dont le diagnostic a été réalisé en période néo-natale.

#### **Faiblesses de l'étude**

L'effectif de la population reste faible bien que l'on ait inclus tous les patients suivis pour une mucoviscidose au CRCM de Lille depuis le diagnostic en période néonatale, avec des EFR réalisées à l'âge de 6 ans. Plusieurs analyses de l'étude ont été limitées en raison d'effectifs faibles de patients.

Le groupe allaitement incluait l'allaitement partiel et l'allaitement exclusif. Il aurait été intéressant de séparer ces 2 groupes dans l'analyse, ce qui n'a pu être réalisé par manque de puissance de l'étude.

Le recueil étant rétrospectif, la durée moyenne d'allaitement était retrouvée à partir des courriers des patients. Bien que les patients soient vus en consultation chaque mois pendant au moins les 6 premiers mois, on ne peut pas écarter un biais de mémorisation concernant la durée exacte de l'allaitement exclusif ou partiel, surtout quand celui-ci est prolongé et que le suivi s'espace.

Nous regrettons de ne pas connaître le statut tabagique des mères.

Au jour où nous écrivons ce travail, nous n'avons pas encore les résultats de l'analyse multivariée.

### **Forces de l'étude**

Cette étude est monocentrique, avec l'avantage d'avoir une prise en charge homogène des patients. Les enfants suivis au CRCM de Lille bénéficient d'un suivi mensuel jusque l'âge de 6 mois puis au moins trimestriel ensuite. Le recueil de données a donc pu être exhaustif puisque 92% des données étaient recueillies pour le poids et 88% pour la taille.

## **4. Perspectives**

Cette étude peut être un point de départ à une étude multicentrique, prospective qui permettrait un recueil précis de l'historique alimentaire. Il serait également utile de recueillir l'ensemble des facteurs de confusion qui peuvent influencer l'état nutritionnel et/ou respiratoire (infections, EFR) : tabagisme parental, niveau d'étude maternel, mode de garde.

Il restera néanmoins des limites pour ces études :

- les enfants atteints de mucoviscidose ne pourront jamais être inclus dès leur naissance car malgré un dépistage néonatal précoce, le diagnostic est toujours retardé, effectué en moyenne à l'âge de 35 jours ;
- pour des raisons éthiques évidentes, ces études ne pourront pas être randomisées en comparant l'allaitement à l'alimentation au biberon.

## Conclusion

Notre étude ainsi que les données de la littérature montrent que les bénéfices de l'allaitement maternel chez les enfants atteints de mucoviscidose ne sont pas négligeables.

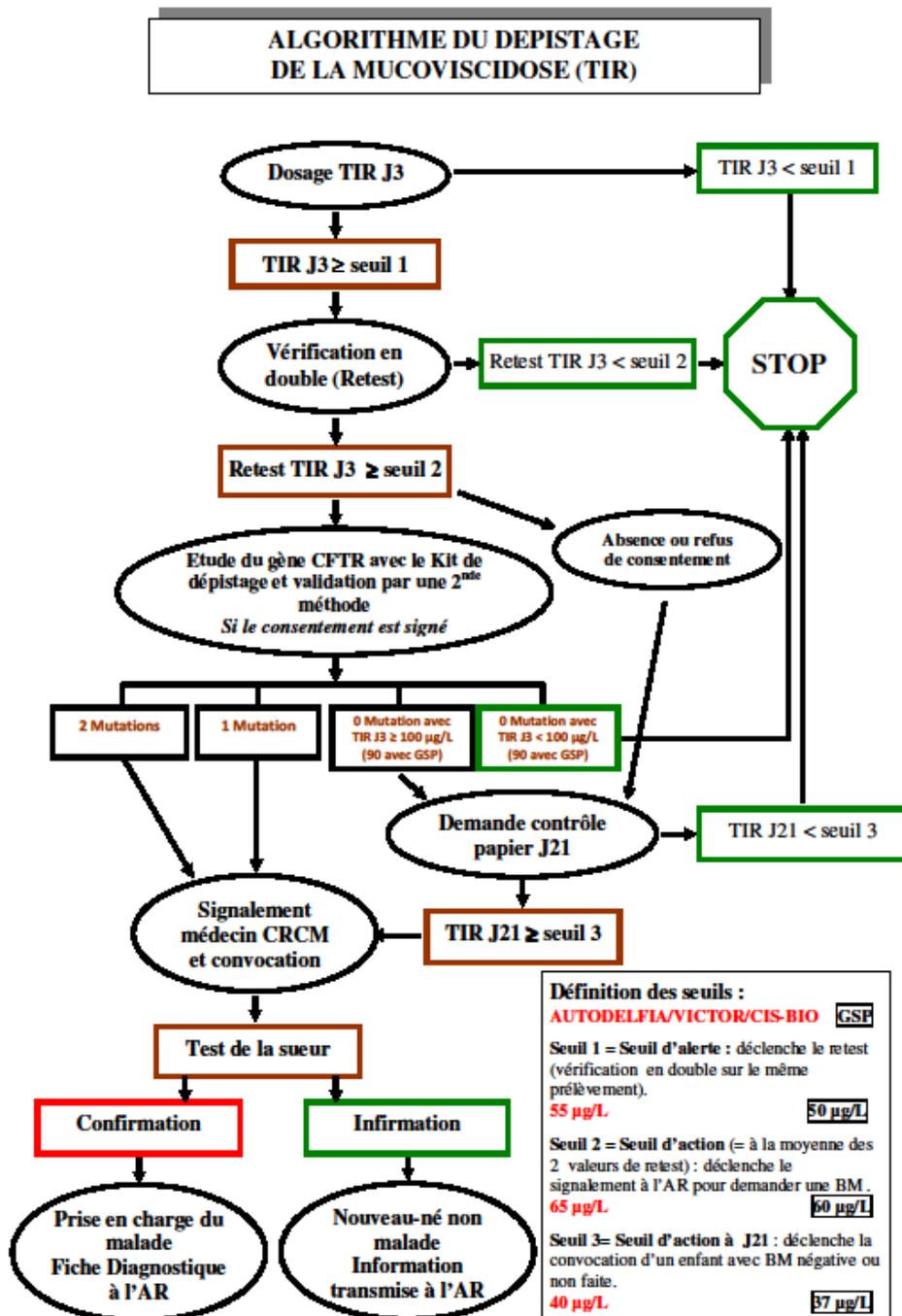
En effet, l'impact majeur concerne la fonction respiratoire avec une réduction du nombre d'infections en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie dont la colonisation des voies respiratoires marque un tournant évolutif majeur dans la maladie. Même si les données ne peuvent pas être rattachées avec certitude à l'allaitement maternel, on retrouve des résultats d'épreuves fonctionnelles respiratoires nettement supérieurs à l'âge de 6 ans, avec un gain de VEMS de 12% chez les enfants allaités.

Concernant la croissance staturo-pondérale, si peu de différences ont été mises en évidence, on retient que l'allaitement n'est pas délétère dans cette population et que la promotion de l'allaitement doit être encouragée pour tous les enfants atteints de mucoviscidose.

# Annexes

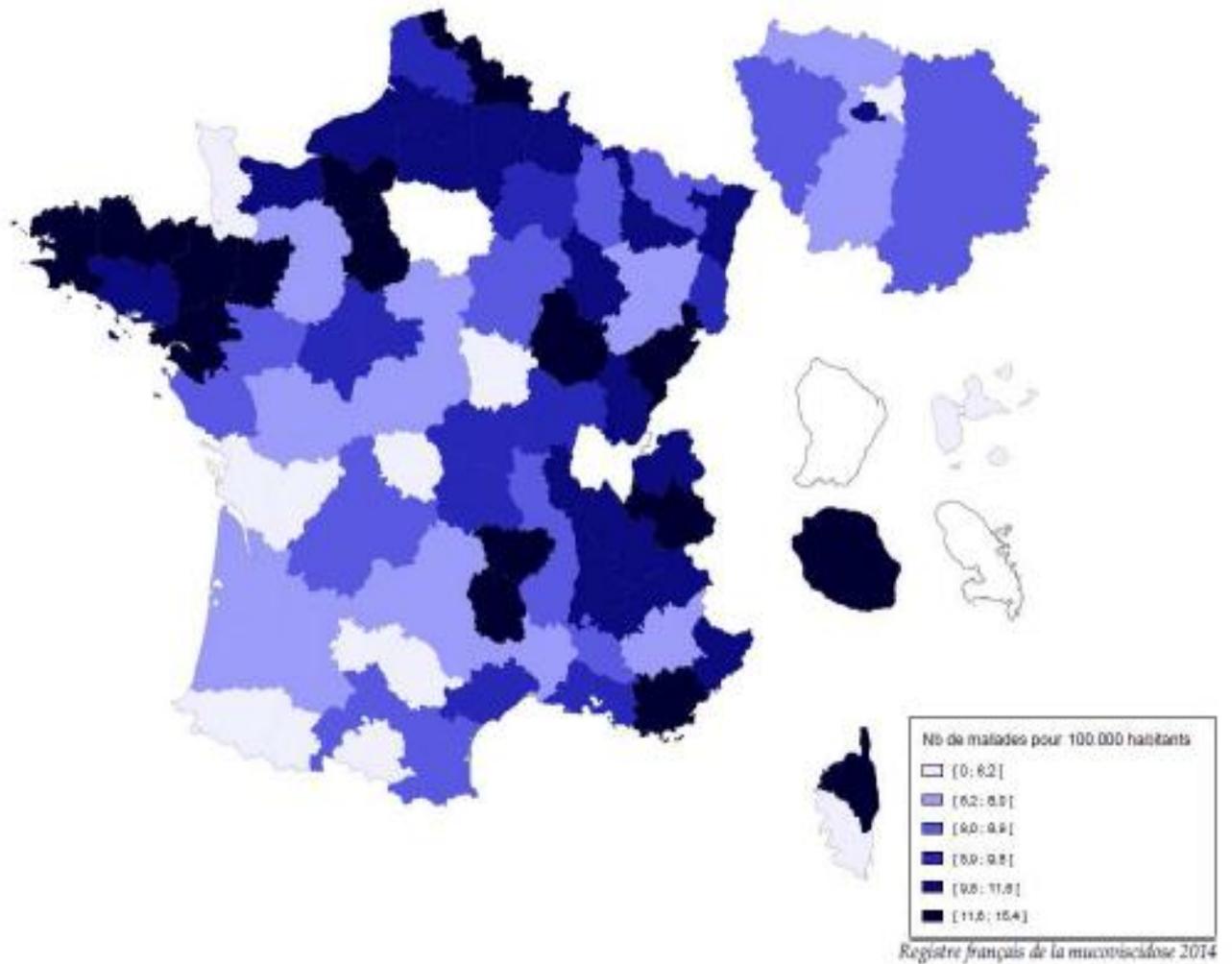
## Annexe 1. Algorithme du dépistage de la mucoviscidose (Novembre 2013).

AR : association régionale de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant ; CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; CRCM : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose ; TIR : trypsine immuno-réactive.



Novembre 2013

**Annexe 2. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100.000 habitants (Registre français de la mucoviscidose, 2014).**



**Annexe 3. Fiche de recueil des données****Fiche de recueil mucoviscidose**

N°inclusion :

Nom : Prénom :

Sexe : DDN :

**1. Caractéristiques générales :**

- Mode de révélation :

DNN 1 DAN 2 Ileus méconial 3

- Diagnostic positif :

Test de la sueur : Mutation :

- Niveau social :  
 Profession mère : Profession père :  
 Nb année étude mère : Nb année d'étude père :

**2. Alimentation :**

	Allaitement maternel	Allaitement partiel	Allaitement artificiel
Age au début			
durée			
Type de lait			
enrichissement			

- Nutrition entérale associée OUI 1 NON 2

Si OUI âge du début et durée :

- Nutrition parentérale associée OUI 1 NON 2

Si OUI âge du début et durée :

### 3 . ATCD et symptômes digestifs :

- Ileus méconial traité par chirurgie : OUI 1 NON 2
- Insuffisance pancréatique exocrine OUI 1 NON 2

→ taux d'élastase fécale :

- RGO OUI 1 NON 2

### 4 . Evaluation nutritionnelle :

- Mesures anthropométriques

	naissance	1mois	2ans	3mois	6mois	12mois	18mois	2ans
Poids								
Z-score poids								
Taille								
Z-score taille								
IMC								
Z score IMC								
PC								
PB/PC								
P/T								
Z-score P/T								
Z-score P/âge								

Evaluation à 6ans :

Poids : Z-score poids :  
 Taille : Z-score taille :  
 IMC : Z-score IMC :  
 Poids/Taille : Z-score P/T :  
 Z-score poids/âge :

## - Examens paracliniques :

	Naissance-3mois	3 à 6-mois	6 à 12mois	12 à 18mois	18 mois à 2ans
Natriurèse					
Albumine					

4 . ATCD et symptômes respiratoires :

	0-6mois	6mois-1an	1an-18mois	18 mois-2ans
<b>Nombres d'exacerbations au cours de l'année :</b> Cure ATB PO Cure ATB IV Hospitalisations				
<b>ECBC :</b> Flore (1), haemophilus				

(2), SASM (3), SARM (4), pseudomonas aeruginosa (4)				
Sérologie anti-pyo				
Scanner thoracique				

Evaluation à 6ans :

Scanner thoracique: OUI 1 NON 2

EFR:

	Valeur abs	% VA
<b>VEMS (l)</b>		
<b>CVF (l)</b>		
<b>DEMM 25-75 (l/s)</b>		
<b>DEP(l/s)*</b>		

## Annexe 4. Le projet de nomenclature socio-économique européenne ESeC

Classes (**)	Type de relations d'emploi	Intitulés destinés aux chercheurs (en anglais)	Traduction des intitulés destinés aux chercheurs	Intitulés destinés au grand public (en anglais)	Traduction des intitulés destinés au grand public	Professions les plus courantes
1	Relation de service	<i>Large employers, higher grade professional, administrative and managerial occupations</i>	Chefs de grandes entreprises, cadres dirigeants et membres des professions libérales de niveau supérieur	<i>Higher salariat</i>	Terme sans équivalent en français	Ingénieur, médecin, pharmacien, architecte directeur financier, consultant, chef d'entreprise
2	Relation de service modifiée	<i>Lower grade professional, administrative and managerial occupations and higher grade technician and supervisory occupations</i>	Cadres dirigeants et membres des professions libérales de niveau inférieur, encadrants et techniciens de niveau supérieur	<i>Lower salariat</i>	Idem	Infirmière, enseignante technicien, informaticien, technicien de maintenance, professeur des écoles/ institutrice
3	Relation mixte	<i>Intermediate occupations</i>	Professions intermédiaires(***)	<i>Higher grade white collar workers</i>	Employés (cols blancs) de niveau supérieur	Secrétaire commerciale, agent administratif, assistante sociale, employée de bureau, assistante de direction, éducatrice spécialisée, technico-commercial
4	Sans objet	<i>Small employer and self-employed occupations (exc agriculture etc.)</i>	Indépendants sans salariat et chefs de petites entreprises (hors agriculture)	<i>Petit bourgeoisie or independents (****)</i>	Petite bourgeoisie ou indépendants non agricoles	Commerçante, gérant de société, restaurateur, hôtelière, artisan, agent immobilier
5	Sans objet	<i>Small employer and self-employed occupations (agriculture etc.)</i>	Agriculteurs sans salariat et chefs de petites exploitations agricoles, etc.	<i>Petit bourgeoisie or independents (****)</i>	Petite bourgeoisie ou indépendants (domaine agricole)	Agriculteur, exploitant agricole, agricultrice, viticulteur, exploitante agricole, conjoint collaborateur, bûcheron
6	Relation mixte	<i>Lower supervisory and lower technician occupations</i>	Encadrants de niveau inférieur et professions techniques de niveau inférieur	<i>Higher grade blue collar workers</i>	Ouvriers (cols bleus) de niveau supérieur	Chef d'équipe, agent SNCF, gardien de la paix chef de chantier, gardien d'immeuble, chef d'atelier, responsable de magasin
7	Contrat de travail modifié	<i>Lower services, sales and clerical occupations</i>	Professions de niveau inférieur dans le commerce et les services	<i>Lower grade white collar workers</i>	Employés (cols blancs) de niveau inférieur	Assistante maternelle, aide soignante, vendeuse hôtesse de caisse, vendeur
8	Contrat de travail modifié	<i>Lower technical occupations</i>	Professions techniques de niveau inférieur	<i>Skilled workers</i>	Ouvriers qualifiés	Peintre en bâtiment, mécanicien auto, plombier chauffagiste, jardinier, pâtissier
9	Contrat de travail	<i>Routine occupations</i>	Professions routinières	<i>Semi- and non-skilled workers</i>	Ouvriers semi-qualifiés ou non-qualifiés	Femme de ménage, manutentionnaire, agent d'entretien, chauffeur livreur, cariste
10		<i>Never worked and long-term unemployed</i>	Personnes n'ayant jamais travaillé ou en chômage de longue durée	<i>Unemployed</i>	Chômeurs	

## Références bibliographiques

1. Registre français de la mucoviscidose. Année 2014. Disponible à l'adresse Internet suivante : [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_registre\\_2014.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf) (Accès le 17 avril 2016).
2. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 333-42; quiz e30-1.
3. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2000; 67: 117-33.
4. Le dépistage néo-natal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Disponible à l'adresse Internet suivante : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf) (Accès le 17 avril 2016).
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107: 1-13.
6. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 963-9.
7. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 578-85.
8. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 75-83.
9. Nguyen TT-D, Thia LP, Hoo A-F, Bush A, Aurora P, Wade A, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2014; 69: 910-7.
10. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 624-30.
11. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374-80.
12. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z-score within two years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at age six years in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2009; 123: 714-22.
13. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005; 135: 1-4.

14. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie ; Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pediatr* 2013; 20 Suppl 2: S29-48.
15. Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, Stall C, Narkewicz M, Abman SH, et al. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1064-71.
16. Chu JY. Anemia, hypoproteinemia and edema in an infant with cystic fibrosis. *Nutr Rev* 1979; 37: 351-2.
17. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44: 289-92.
18. Fleisher DS, Digeorge AM, Barness LA, Cornfeld D. hypoproteinemia and edema in infants with cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr* 1964; 64: 341-8.
19. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
20. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 323-9.
21. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. [National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis]. *Arch Pediatr* 2014; 21: 654-62.
22. ESPEN-ESPGHAN-ECFS-Guidelines-Cystic Fibrosis Nutrition Care Infants Children Adults ClinNutr-2016
23. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. *Acta Paediatr* 1992 2007; 96: 1228-32.
24. Jadin SA, Wu GS, Zhang Z, Shoff SM, Tippetts BM, Farrell PM, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1038-47.
25. Brousse C. ESeC, projet européen de classification socio-économique. *Courrier des Statistiques* 2008; 125: 27-36. Disponible à l'adresse Internet suivante : <http://www.youscribe.com/catalogue/etudes-et-statistiques/ressources-professionnelles/esec-projet-europeen-de-classification-socio-economique-1961386> (Accès le 17 avril 2016).
26. Giovannini M, Banderali G, Radaelli G, Carmine V, Riva E, Agostoni C. Monitoring breastfeeding rates in Italy: national surveys 1995 and 1999. *Acta Paediatr* 2003; 92: 357-63.
27. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 362-7.
28. Li R, Zhao Z, Mokdad A, Barker L, Grummer-Strawn L. Prevalence of breastfeeding in the United States: the 2001 National Immunization Survey. *Pediatrics* 2003; 111: 1198-201.

29. Kersuzan C, Gojard S, Tichit C, Thierry X, Wagner S, Nicklaus S, et al. Prévalence de l'allaitement à la maternité selon les caractéristiques des parents et les conditions de l'accouchement. Résultats de l'enquête Elfe Maternité, France métropolitaine, 2011. Bull Epidemiol Hebd 2014; 27: 440-9. Disponible à l'adresse Internet suivante : [www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014\\_27\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014_27_1.html) (Accès le 17 février 2016).
30. Salavane B, de Launay C, Boudet-Berquier j, Castetbon K. Durée de l'allaitement maternel en France (Epifane 2012-2013). Bull Epidemiol Hebd 2014; 27: 450-7. Disponible à l'adresse Internet suivante : [www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014\\_27\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014_27_2.html) (Accès le 17 février 2016)
31. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, Gruca MA, Thompson SM, Gaskin KJ. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1991; 118: 77-9.
32. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 69-86.
33. Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. Acta Paediatr 1992 Suppl 1999; 88: 42-6.
34. Garofalo RP, Goldman AS. Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. Clin Perinatol 1999;26: 361-77.
35. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of pseudomonas aeruginosa colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1995; 19: 10-5.
36. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with Pseudomonas aeruginosa. J Pediatr 1990; 116: 714-9.
37. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams A-M, Simpson SJ, et al. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1111-6.
38. Schechter MS, Margolis PA. Relationship between socioeconomic status and disease severity in cystic fibrosis. J Pediatr. févr 1998;132(2):260-4.

**AUTEUR : Nom : Roussel-Descamps Prénom : Juliette**

**Date de Soutenance : 2 mai 2016**

**Titre de la Thèse : Impact de l'allaitement maternel sur la croissance et la fonction respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose diagnostiquée en période néo-natale**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : DES pédiatrie**

**DES + spécialité : pédiatrie**

**Mots-clés : mucoviscidose, allaitement maternel, croissance staturo-pondérale, fonction respiratoire**

**Contexte :** L'état nutritionnel et la fonction respiratoire sont deux facteurs pronostiques essentiels chez les patients atteints de mucoviscidose. L'allaitement maternel fait partie des recommandations des sociétés savantes durant la première année de vie en population générale, mais peu de données concernent l'enfant atteint de mucoviscidose. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et la durée de l'allaitement chez les enfants atteints de mucoviscidose et d'évaluer son impact sur leur croissance pendant les deux premières années de vie et leur fonction respiratoire à l'âge de six ans.

**Méthode :** Tous les enfants suivis au Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHU Lille), diagnostiqués en période néonatale depuis janvier 2002, le plus souvent par l'intermédiaire du dépistage néonatal, âgés d'au moins 6 ans au moment du recueil, étaient inclus. L'allaitement éventuel et le cas échéant sa durée, les caractéristiques du patient (mode de révélation, statut pancréatique, iléus méconial), les mesures anthropométriques (Z-score poids, Z-score taille, Z-score IMC et Z-score poids/taille), les infections respiratoires, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), le nombre de cures antibiotiques pendant les 2 premières années de vie et les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à 6 ans étaient recueillies de manière rétrospective à partir du dossier médical du patient. Les comparaisons des deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, du test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et du test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

**Résultats :** Soixante-quatorze enfants étaient inclus. La prévalence de l'allaitement à la naissance était de 59,5%, dont 54% d'allaitement exclusif et 5,5% d'allaitement partiel. La durée moyenne ( $\pm$  DS) de l'allaitement (exclusif ou partiel) était de  $5,0 \pm 2,0$  mois. Seule la durée de l'allaitement avait un impact positif sur la croissance staturo-pondérale à 18 mois et à 24 mois. Les enfants ayant été allaités avaient en moyenne 0,43 ( $\pm 0,82$ ) infection à *Pa* pendant les 2 premières années de vie contre 1,20 ( $\pm 1,67$ ) chez les enfants nourris au biberon ( $p=0,04$ ). A l'âge de 6 ans, les résultats des EFR, exprimés en pourcentage des valeurs prédites, étaient les suivants, respectivement chez les enfants ayant été allaités et ceux ayant été nourris au biberon : VEMS : 102,9% et 90,7% ( $p=0,0019$ ) ; CVF : 103,5% et 93,3% ( $p=0,084$ ) ; DEM 25-75 : 85,1% et 69,4% ( $p=0,008$ ) ; DEP : 95,4% et 84,3% ( $p=0,04$ ).

**Conclusion :** La prévalence de l'allaitement à la naissance est faible chez l'enfant atteint de mucoviscidose, mais peu différente de celle dans la population générale. Un allaitement prolongé doit être encouragé chez les enfants dépistés en période néo-natale pour la mucoviscidose. Notre étude montre que l'allaitement est associé à une meilleure croissance staturo-pondérale à 18 mois et 2 ans, à une moindre prévalence des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* les 2 premières années et à une meilleure fonction respiratoire (VEMS, et DEM 25-75 et DEP) à 6 ans.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur F. Gottrand

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur P. Truffert, Madame le Docteur N. Wizla, Madame le Docteur C. Thumerelle

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Professeur D. Turck