



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

**L'allaitement réduit-il la survenue d'un asthme du nourrisson ?
Evaluation à un an. Etude de Cohorte EPIPAGE 2.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2017 à 18h
Au Pôle Formation
Par Julie Verspieren

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Monsieur le Professeur Damien Subtil

Madame le Docteur Anne Le Pourhienec

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Avertissement

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

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
MATERIEL ET METHODE.....	5
Critère de jugement.....	5
Exposition	6
Variables	6
Statistiques.....	9
Analyses	9
Stratégie d'analyse	10
RESULTATS	12
Comparaison des populations	13
Facteurs associés à la survenue d'un asthme	15
Facteurs associés au type d'alimentation	18
Analyse avec prise en compte des facteurs de confusion.....	20
DISCUSSION	22
CONCLUSION	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29

RESUME :

INTRODUCTION : L'asthme du nourrisson est une maladie fréquente décrite depuis 1981, dont la prévalence varie entre 20 et 45%. Sa définition initiale était la survenue d'au moins 3 épisodes de sifflement dans les 2 premières années de vie, élargie aux 3 premières années de vie par l'HAS. Les avantages de l'allaitement maternel sont largement connus, en particulier celui de diminuer le risque infectieux chez le nourrisson. De nombreux agents anti-microbiens, anti-inflammatoires et immunomodulateurs sont présents dans le lait maternel et permettent de stimuler le système immunitaire du nouveau-né. L'allaitement maternel a également un rôle controversé vis-à-vis de l'allergie. Notre objectif était d'évaluer l'effet de l'allaitement maternel sur la survenue d'un asthme dans la première année de vie chez l'enfant né très prématurément en France.

METHODE : Etude de cohorte en population : EPIPAGE 2, les prématurés nés, en 2011, entre 24 et 31 semaines d'aménorrhée étaient inclus. La survenue d'un asthme du nourrisson à un an, le type d'alimentation que recevait le prématuré et les différents facteurs de confusion étaient mesurés à l'aide de plusieurs questionnaires. Les analyses statistiques bi variées avec imputation multiple puis des analyses multivariées étaient réalisées.

RESULTATS : 2778 patients ont été inclus. Le type d'alimentation variait significativement entre les groupes d'enfants avec ou sans asthme. Les taux d'allaitement exclusif, d'alimentation mixte et d'alimentation artificielle étaient respectivement chez les asthmatique ou non de 21,2% contre 27,8%, de 23,2% contre 21,8% et de 55,6% contre 50,4%, $p < 0,05$. On retrouvait un effet dose : le risque d'asthme était plus élevé lorsque l'enfant recevait une alimentation par du lait artificiel OR à 1,4 IC95% (1,2-1,8) ou une alimentation mixte OR à 1,3 IC95% (1,1-1,7).

CONCLUSION : Nous avons pu mettre en évidence un lien entre l'allaitement à la sortie d'hospitalisation en néonatalogie et la survenue d'un asthme du nourrisson à un an de vie chez l'enfant très prématuré, ce qui conforte le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie.

INTRODUCTION :

L'asthme du nourrisson est une maladie fréquente, dont la prévalence varie entre 20 et 45% (1). C'est une maladie décrite depuis 1981 par Tabachnik et Levison (2). Sa définition initiale était la survenue d'au moins trois épisodes de sifflement dans les deux premières années de vie (3). En 2016, l'HAS a élargi la définition aux trois premières années de vie (4).

Les avantages de l'allaitement maternel sont largement connus, en particulier celui de diminuer le risque infectieux chez le nourrisson. De nombreux agents antimicrobiens, anti-inflammatoires et immunomodulateurs sont présents dans le lait maternel et permettent de stimuler le système immunitaire du nouveau-né (5,6). Le nouveau-né, à la naissance, a un système immunitaire immature dans les premiers mois de vie (7). Il est plus à risque d'infections, notamment d'infections virales respiratoires et de bronchiolites.

Lors du troisième trimestre de grossesse, il y a un passage transplacentaire d'anticorps, et d'agents immunomodulateurs. L'immaturité du système immunitaire est d'autant plus importante chez le nouveau-né prématuré, qui n'a pas pu bénéficier du passage transplacentaire des anticorps, du fait d'une naissance avant le troisième trimestre de grossesse. La morbidité et la mortalité infectieuses sont plus faibles chez les nourrissons bénéficiant d'un allaitement maternel (5). Dans le contexte de la prématurité et de la fragilité pulmonaire qui en découle, les infections respiratoires nécessitent des hospitalisations plus fréquentes.

L'allaitement maternel a également un rôle controversé vis-à-vis de l'allergie, chez les enfants à terme et à risque d'allergie, il a été montré une diminution du risque

d'asthme lorsque que la durée de l'allaitement était d'une durée d'au moins trois mois (8).

Chez l'enfant à terme, l'allaitement maternel est en lien avec une diminution du risque de récurrence d'épisodes de sifflement dans l'enfance (9). Aucune étude en population n'a étudié cet effet chez le grand prématuré.

La cohorte EPIPAGE 2 est une cohorte nationale française, ayant inclus des enfants nés prématurément entre 22 semaines d'aménorrhée et 31 semaines d'aménorrhée entre Mars et Décembre 2011 (10).

Notre objectif était d'évaluer l'effet de l'allaitement maternel exclusif sur la survenue d'un asthme dans la première année de vie chez l'enfant né très prématurément en France.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude prospective de cohorte se basait sur le recueil de données d'EPIPAGE 2 : étude de cohorte longitudinale en population de grands prématurés dans 24 régions de France.

Les critères d'inclusion pour notre analyse étaient les prématurés nés entre 24 et 31 semaines d'aménorrhée, sortis vivants d'hospitalisation en néonatalogie et inclus dans la cohorte EPIPAGE 2 entre le 28 mars et 31 décembre 2011. Les périodes d'inclusion étaient différentes en fonction de l'âge gestationnel, les prématurés nés entre 24 et 26 semaines d'aménorrhée étaient inclus sur une période de 8 mois et les prématurés nés entre 27 et 31 semaines d'aménorrhée sur une période de 6 mois.

CRITERE DE JUGEMENT.

La survenue d'un asthme du nourrisson ou non chez l'ancien prématuré était recueillie à l'aide d'un questionnaire envoyé aux parents et rempli par ces derniers. Deux questions étaient posées aux parents:

-Votre enfant a t'il déjà présenté une bronchiolite? : OUI/NON.

-En cas de réponse positive à la question précédente, il était demandé aux parents de préciser si l'enfant avait présenté plus de deux épisodes de bronchiolites ou non dans sa première année.

EXPOSITION.

Pour la mesure de la variable explicative : plusieurs questionnaires ont été utilisés pour définir les variables, le questionnaire néonatal (rempli par un professionnel de santé à la sortie d'hospitalisation du service de néonatalogie de l'enfant), et le questionnaire parental envoyé au un an de l'enfant né prématuré et inclus dans la cohorte EPIPAGE 2. A partir du questionnaire néonatal, il était recueilli le type d'alimentation que recevait l'enfant à sa sortie d'hospitalisation. A l'aide de trois questions, la variable allaitement était divisée en trois classes en fonction du type d'alimentation que recevait l'enfant (allaitement maternel exclusif, alimentation mixte et alimentation artificielle). Les questions étaient : L'enfant tétait-t-il directement au sein ? Si oui, la tétée représentait-elle la totalité de l'alimentation entérale ? En cas d'alimentation en complément ou à la place du sein, quel type de lait recevait l'enfant ?

VARIABLES

Concernant les caractéristiques de la population, elles étaient recueillies de plusieurs manières:

- Age gestationnel et sexe du prématuré : ces caractéristiques étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire, rempli par les professionnels de santé à la sortie d'hospitalisation de l'enfant. L'âge gestationnel était mesuré à l'aide d'une échographie anténatale précoce et de la date des dernières règles de la mère.
- RCIU : il a été défini à partir du poids de naissance de l'enfant recueilli dans le questionnaire néonatal et de son âge gestationnel. Cette définition s'appuyait sur le fetal growth rate (FGR) (11). Celui-ci était calculé en faisant le rapport entre le

poids de naissance de l'enfant et le poids moyen pour son âge gestationnel à partir des courbes par sexe d'EPIPAGE. L'enfant était considéré comme ayant un RCIU si son FGR était inférieur à 0,75.

- Durée de ventilation : La durée de ventilation était recueillie à l'aide du questionnaire néonatale. Elle était exprimée en jours dans le questionnaire.
- Corticothérapie post natale : La corticothérapie post natale était recueillie à l'aide du questionnaire néonatal.
- Tabagisme : Le tabagisme maternel était recueilli à l'aide du questionnaire à un an, il était demandé à la maman si elle avait fumé pendant la grossesse de l'enfant prématuré et si actuellement elle fumait.

A l'aide de ce questionnaire à un an, était aussi recueilli le statut tabagique actuel du père.

- Dysplasie bronchopulmonaire : Cette pathologie était recueillie à l'aide du questionnaire à la sortie de l'hospitalisation en néonatalogie, à partir de deux questions concernant l'oxygénodépendance de l'enfant. Si l'enfant nécessitait de l'oxygène pendant au moins 28 jours de vie et à 36 semaines en âge postconceptionnel il était atteint de dysplasie bronchopulmonaire. Celle-ci était considérée sévère si la FiO₂ à 36 semaines était supérieure à 30%.
- Fratrie : il était demandé aux parents, le nombre d'enfants, de moins de 18 ans, vivant dans le foyer. Lors qu'il y avait deux enfants ou plus dans le foyer, il était alors considéré que l'enfant avait une fratrie.
- Mode de garde : à l'aide d'une question à choix multiple, il était demandé aux parents, le mode de garde de leur enfant né prématurément. Si l'enfant était gardé par l'un de ses parents, ou par l'un de ses grands parents, l'enfant n'était pas considéré comme gardé en collectivité alors que si le mode de garde était en

crèche ou par une assistante maternelle, l'enfant était considéré comme gardé en collectivité.

- Administration de Synagis : dans le questionnaire à un an, il était demandé aux parents si leur enfant avait reçu du Synagis.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante et Pathologie congénitale : Ces variables étaient recueillies à l'aide du questionnaire néonatal.
- Région de naissance : Cette variable était recueillie à l'aide du questionnaire néonatal.

STATISTIQUES.

Analyses

L'analyse statistique a été réalisée par l'Unité de Méthodologie Biostatistiques et Datamanagement du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS, version 9.4. Le niveau de significativité des tests statistiques a été fixé à 5%. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages, et la variable quantitative non-Gaussienne « durée de ventilation » par la médiane et l'intervalle interquartile. La distribution de la variable quantitative a été appréciée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Afin d'évaluer le biais de sélection due à la présence de données manquantes au niveau des deux variables d'intérêts (asthme au cours de la première année de vie et type d'allaitement durant l'hospitalisation (lait maternel exclusif vs. mixte vs. lait artificiel), les caractéristiques de l'échantillon d'enfants prématurés (la dysplasie broncho-pulmonaire, l'âge gestationnel à la naissance, le retard de croissance intra-utérin, le sexe de l'enfant, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le tabagisme maternel actuel, le tabagisme paternel actuel, l'injection de Synagis, la présence d'une fratrie, la garde en collectivité, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, le niveau d'étude de la mère, la pathologie congénitale susceptible d'entraîner la mort, la corticothérapie postnatale et la durée de ventilation) ont été comparées entre l'échantillon avec et sans données manquantes. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi-deux et la durée de ventilation par un test U de Mann-Whitney.

Les caractéristiques de l'échantillon d'enfants prématurés ont été comparées selon le type d'allaitement durant l'hospitalisation par des tests du Chi-deux pour les facteurs de confusions qualitatifs et par le test de Kruskal-Wallis pour la durée de ventilation.

Nous avons étudié les facteurs associés (type d'allaitement et caractéristique de l'échantillon d'enfants prématurés) à la survenue d'asthme au cours de la première année de vie dans des analyses bivariées à l'aide de modèles linéaires généralisés (fonction de lien logit, distribution binomiale) avec l'approche « d'équations d'estimation généralisées » pour tenir compte de l'effet région de naissance ; les rapports des cotes (Odds ratio) d'asthme ont été dérivés des modèles comme mesures d'associations.

Compte tenu du taux élevé de données manquantes, les analyses bivariées ont été réalisées dans un second temps en traitant les données manquantes par des imputations multiples (20 imputations). La méthode appelée Multiple Imputation by Chained Equations (MICE), basée sur un algorithme Monte-Carlo Markov Chain a été utilisée comme procédure de remplacement en utilisant l'ensemble des caractéristiques des enfants prématurés (incluant le type d'allaitement) et la survenue d'asthme. Les données manquantes au niveau de la durée de ventilation ont été imputées par la méthode 'predictive mean matching' et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomiale, ordinale ou multinomiale selon le nombre et ordre des modalités). Les règles de Rubin ont été utilisées pour combiner les estimations obtenues dans chaque tableau de données imputées.

Les facteurs associés à la survenue d'asthme en analyse bivariée avec une p-value inférieure à 0.2 ont été inclus dans un modèle multivarié ; cette analyse a été réalisée après imputation des données manquantes.

Stratégie d'analyse :

Nos analyses ont suivi les étapes suivantes :

- Comparaison de la population incluse dans l'analyse et celle avec des données manquantes.

- Recherche de facteurs associés à l'asthme.
 - ° Pour les enfants n'ayant pas de données manquantes.
 - ° Analyse avec imputation multiple.
- Recherche de facteurs liés au type d'alimentation.
- Analyses multivariées d'un asthme après prise en compte des facteurs de confusion identifiés aux étapes précédentes.

Ce sont ces résultats que nous rapportons dans cette thèse.

RESULTATS

Au total, 3273 patients nés entre 24 semaines d'aménorrhée et 31 semaines d'aménorrhée ont été inclus pour cette étude. Dans cette population, nous avons 495 nouveaux-nés pour lesquelles nous avons des données manquantes concernant l'asthme.

Les données de 2778 enfants ont été analysées (Figure I).

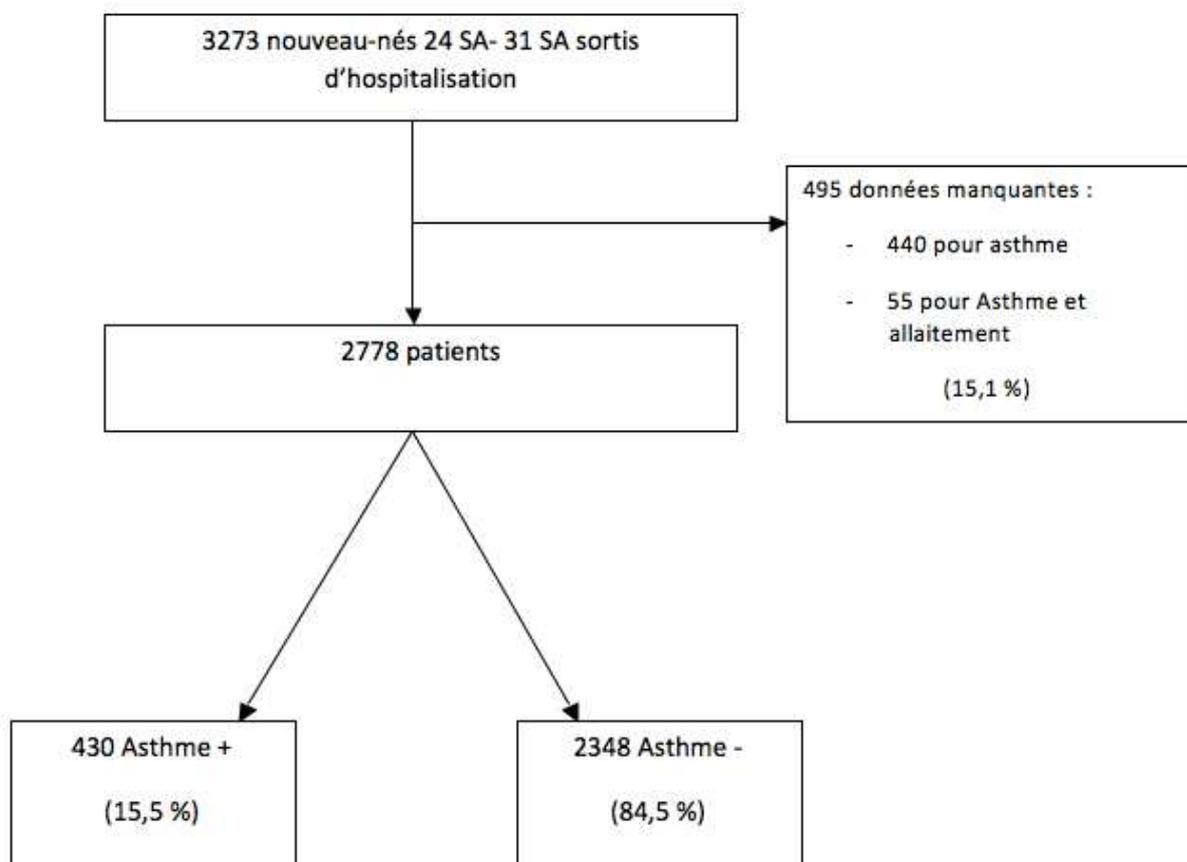


Figure I : Diagramme de flux Cohorte EPIAGE 2

COMPARAISON DES POPULATIONS

Le tableau 1 décrit les caractéristiques de la population d'enfants dont les données avaient été analysées et celles de la population dont les données étaient manquantes pour la variable expliquée : l'asthme du nourrisson.

Dans la population d'enfants exclus, il y avait une différence significative pour le type d'alimentation que recevait l'enfant à la sortie d'hospitalisation de néonatalogie. Les enfants exclus pour données manquantes recevaient moins souvent une alimentation exclusive par du lait maternel.

Les deux groupes étaient comparables pour les facteurs de confusion potentiels, excepté pour la dysplasie bronchopulmonaire, le tabagisme maternel, l'administration de Synagis® et la présence d'une fratrie. Les patients, ayant des données manquantes pour la variable expliquée, étaient plus souvent atteints de dysplasie bronchopulmonaire sévère ($p < 0,05$), avaient moins bénéficié de l'administration de Synagis® ($p < 0,001$). Il était également plus souvent retrouvé de consommation de tabac par la mère (pendant la grossesse et actuellement) ainsi qu'une fratrie à domicile dans le groupe de nouveau-nés exclus ($p < 0,05$).

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants avec des données manquantes pour la variable expliquée et la variable explicative.

	Caractéristiques de la population		p
	Population exclue N = 676	Population étudiée N = 2597	
Type d'Alimentation			<0,001
Lait maternel exclusif	62/440 (14,1)	696/2597 (26,8)	
Alimentation mixte	97/440 (22,1)	572/2597 (22,0)	
Lait artificiel	281/440 (63,9)	1329/2597 (51,2)	
AG			0,099
29-31 SA	385/676 (57,0)	1597/2597 (61,5)	
27-28 SA	167/676 (24,7)	573/2597 (22,1)	
23-26 SA	124/676 (18,3)	427/2597 (16,4)	
RCIU	55/676 (8,1)	255/2597 (9,8)	0,18
DBP	92/648 (14,2)	298/2545 (11,7)	0,084
DBP sévère	47/630 (7,5)	131/2508 (5,2)	0,030
Tabac maternel grossesse	49/193 (25,4)	470/2446 (19,2)	0,038
Tabac maternel actuel	69/188 (36,7)	701/2445 (28,7)	0,020
Tabac paternel actuel	78/180 (43,3)	921/2351 (39,2)	0,27
Sexe Masculin	315/676 (46,6)	1248/2597 (48,1)	0,50
CPN	63/646 (9,8)	224/2521 (8,9)	0,49
Durée ventilation (sem) m (+/-DS)	1,0 (+/- 2,1)	0,8 (+/- 1,6)	0,39
Administration Synagis	370/592 (62,5)	1796/2585 (69,5)	0,001
Fratrie	226/387 (58,4)	1093/2064 (53,0)	0,049
Garde en Collectivité	75/219 (34,3)	955/2576 (37,1)	0,41
ECUN	26/659 (4,0)	94/2579 (3,6)	0,72
Pathologie congénitale / DC	10/672 (1,5)	26/2596 (1,0)	0,28
Niveau étude mère			0,13
Niveau Bac et +	91/213 (42,7)	1224/2522 (48,5)	
Niveau Lycée (ens général)	90/213 (42,3)	1017/2522 (40,3)	
Niveau Primaire et collège	32/213 (15,0)	281/2522 (11,1)	

AG : Âge gestationnel, RCIU : Retard de croissance intra-utérin, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire, CPN : Corticothérapie post natale, ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante. Pathologie congénitale / DC : pathologie congénitale pouvant entraîner le décès.

FACTEURS ASSOCIES À LA SURVENUE D'UN ASTHME

Dans la population d'enfants analysés, le taux de survenue d'asthme du nourrisson à un an était de 15,5% et le taux d'allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation en néonatalogie était de 48,8% et de 26,8% pour l'allaitement maternel exclusif. (Tableau 2)

Chez les patients ayant présenté un asthme du nourrisson, le taux d'allaitement à la sortie d'hospitalisation en néonatalogie était de 44,4% (21,2% pour l'allaitement maternel exclusif).

Il y avait une différence significative entre le type d'alimentation que recevait l'enfant à la sortie d'hospitalisation et la survenue d'un asthme du nourrisson chez l'enfant prématuré dans la première année de vie. Chez les enfants asthmatiques et non asthmatiques les taux étaient respectivement de 21,2% contre 27,8% pour l'allaitement exclusif, de 23,2 % contre 21,8 % pour l'alimentation mixte et de 55,6% contre 50,4% pour l'alimentation artificielle ($p < 0,05$).

On retrouvait un effet dose avec un risque plus élevé d'asthme lorsque l'enfant recevait une alimentation par du lait artificiel, OR à 1,4 IC95% (1,2-1,8) et OR à 1,3 IC95% (1,1-1,7) pour l'alimentation mixte.

Chez les patients ayant présenté un asthme du nourrisson, on retrouvait une plus grande consommation maternelle de tabac au cours de la grossesse 26,6% contre 18,5% ($p < 0,001$), de consommation de tabac actuellement 33,9% contre 28,3% ($p < 0,001$), et on retrouvait également plus fréquemment une fratrie à domicile 72,6% contre 50,1% ($p < 0,001$), et un niveau d'étude de la mère moins élevé ($p < 0,001$).

Il y avait plus d'enfants de sexe masculin dans le groupe asthme du nourrisson 58,8% contre 50,8% ($p < 0,05$).

Les patients ayant présenté un asthme avaient une durée de ventilation en période néonatale plus longue ($p < 0,05$), avaient plus fréquemment reçu une corticothérapie post natale 12,3% contre 8,5% ($p < 0,05$) et avaient plus souvent reçu de Synagis® 75,2% contre 68,7% ($p < 0,05$).

Après imputation multiple, les résultats précédemment énumérés étaient confirmés.

La survenue d'asthme du nourrisson était plus fréquente dans le groupe lait artificiel que dans le groupe allaitement maternel exclusif. ($p < 0,05$ pour l'alimentation mixte et $p < 0,001$ pour le lait artificiel). L'effet dose était également confirmé.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'enfants ayant présentés un asthme du nourrisson.

	Analyses bi variées				Analyses bi variées avec imputation multiple	
	Asthme		aOR	p	aOR	p
	OUI N = 430	NON N = 2348				
Type d'Alimentation				0,041		0,003
Lait maternel exclusif	86/405 (21,2)	610/2192 (27,8)	1		1	
Alimentation mixte	94/405 (23,2)	478/2192 (21,8)	1,3 (0,9-1,8)		1,3 (1,1-1,7)	<0,017
Lait artificiel	225/405 (55,6)	1104/2192 (50,4)	1,4 (1,1-1,8)		1,4 (1,2-1,8)	<0,001
AG						0,22
29-31 SA	248/430 (57,7)	1450/2348 (61,8)	1	0,23	1	
27-28 SA	102/430 (23,7)	520/2348 (22,2)	1,2 (0,9-1,5)		1,2 (0,9-1,6)	0,27
23-26 SA	80/430 (18,6)	378/2348 (16,1)	1,2 (0,9-1,6)		1,2 (1,0-1,6)	0,10
RCIU	38/430 (8,8)	241/2348 (10,3)	0,9 (0,6-1,2)	0,39	0,9 (0,6-1,2)	0,30
DBP	58/421 (13,8)	272/2290 (11,9)	1,2 (0,9-1,7)	0,20	1,2 (0,9-1,5)	0,15
DBP sévère	29/414 (7,0)	122/2255 (5,4)	1,4 (1,0-2,1)	0,12		
Tabac maternel grossesse	107/403 (26,6)	408/2206 (18,5)	1,7 (1,3-2,2)	<0,001	1,7 (1,3-2,3)	<0,001
Tabac maternel actuel	137/404 (33,9)	622/2202 (28,3)	1,4 (1,1-1,7)	<0,001	1,4 (1,1-1,7)	0,008
Tabac paternel actuel	162/387 (41,9)	821/2117 (38,8)	1,1 (0,9-1,4)	0,25	1,1 (0,9-1,5)	0,29
Sexe Masculin	253/430 (58,8)	1192/2348 (50,8)	1,4 (1,1-1,7)	0,002	1,4 (1,1-1,7)	0,005
CPN	51/414 (12,3)	192/2273 (8,5)	1,5 (1,1-2,1)	0,01	1,5 (1,1-2,0)	0,004
Durée ventilation (sem) m (+/-DS)	1,0 (0-1,1)	0,8 (0-0,7)	1,1 (1,0-1,1)	0,01	1,1 (1,0-1,1)	0,002
Administration Synagis	318/423 (75,2)	1606/2337 (68,7)	1,4 (1,1-1,8)	0,003	1,4 (1,1-1,9)	0,011
Fratrie	241/332 (72,6)	930/1858 (50,1)	2,7 (2,1-3,5)	<0,001	2,8 (2,1-3,6)	<0,001
Garde en Collectivité	169/425 (39,8)	846/2325 (36,4)	1,2 (1,0-1,5)	0,12	1,2 (0,9-1,5)	0,16
ECUN	11/427 (2,6)	94/2326 (4,0)	0,7 (0,4-1,3)	0,28	0,7 (0,3-1,4)	0,30
Pathologie congénitale / DC	8/430 (1,9)	22/2345 (0,9)	1,9 (0,8-4,3)	0,12	1,9 (0,9-3,7)	0,074
Niveau étude mère				<0,001		0,01
Niveau Bac et +	169/412 (41,0)	1131/2284 (49,5)	1		1	
Niveau Lycée (ens général)	181/412 (43,9)	911/2284 (39,9)	1,4 (1,1-1,7)		1,4 (1,1-1,8)	0,018
Niveau Primaire et collège	62/412 (15,1)	242/2284 (10,6)	1,8 (1,3-2,5)		1,7 (1,2-2,5)	0,003

aOR : Odds Ratio ajusté sur la région de naissance.

AG : Âge gestationnel, RCIU : Retard de croissance intra-utérin, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire, CPN : Corticothérapie post natale, ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante. Pathologie congénitale / DC : pathologie congénitale pouvant entraîner le décès.

FACTEURS ASSOCIES AU TYPE D'ALIMENTATION

En cas d'allaitement maternel à la sortie, les enfants allaités de manière exclusive étaient d'âge gestationnel plus grand à la naissance, ils étaient moins souvent atteints de dysplasie bronchopulmonaire, qu'elle soit sévère ou non ($p < 0,001$), ils avaient moins souvent reçu de corticothérapie postnatale ($p < 0,001$), la durée moyenne de ventilation au cours du séjour en néonatalogie était moins longue ($p < 0,001$), et le taux de nouveaux né ayant reçu du Synagis® était moins élevé ($p < 0,05$). Le tabagisme maternel actuel et au cours de la grossesse, ainsi que le tabagisme paternel étaient également moins fréquents ($p < 0,001$). (Tableau 3)

On notait, un taux d'allaitement exclusif à la sortie moins important en cas de présence d'une fratrie à domicile 51,0% contre 55,8% pour l'alimentation artificiel ($p = 0,05$).

Les enfants allaités de manière exclusive à la sortie était plus souvent gardés en collectivité 46,5% contre 32,3% et 34,2%, respectivement pour l'alimentation mixte et pour l'alimentation artificielle. ($p < 0,001$).

Il y avait, également, significativement moins d'enfant ayant présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante et moins de pathologies congénitales pouvant entrainer le décès dans le groupe allaitement maternel exclusif ($p < 0,05$).

Chez les enfant allaités exclusivement le niveau d'étude de la mère était plus important ($p < 0,001$).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'anciens prématurés en fonction du type d'alimentation qu'ils recevaient à la sortie.

	Type d'alimentation			p
	Lait artificiel N = 1610	Alimentation mixte N = 669	Lait maternel N = 758	
AG				<0,001
29-31 SA	922/1610 (57,3)	444/669 (66,4)	484/758 (63,9)	
27-28 SA	373/1610 (23,2)	141/669 (21,1)	164/758 (21,6)	
23-26 SA	315/1610 (19,6)	84/669 (12,6)	110/758 (14,5)	
RCIU	157/1610 (9,8)	54/669 (8,1)	70/758 (9,2)	0,45
DBP	239/1582 (15,1)	47/655 (7,2)	63/742 (8,5)	<0,001
DBP sévère	104/1549 (6,7)	22/649 (3,4)	27/733 (3,7)	<0,001
Tabac maternel grossesse	333/1246 (26,7)	56/547 (10,2)	85/679 (12,5)	<0,001
Tabac maternel actuel	467/1246 (37,5)	100/542 (18,5)	143/680 (21,0)	<0,001
Tabac paternel actuel	531/1189 (44,7)	163/524 (31,1)	242/661 (36,6)	<0,001
Sexe Masculin	810/1610 (50,3)	361/669 (54,0)	412/758 (54,4)	0,10
CPN	184/1564 (11,8)	35/652 (5,4)	43/735 (5,9)	<0,001
Durée ventilation (sem) m (+/-DS)	1,0 (+/- 1,9)	0,6 (+/- 1,3)	0,7 (+/-1,4)	<0,001
Administration Synagis	1091/1558 (70,0)	417/653 (63,9)	507/755 (67,2)	0,016
Fratrie	643/1153 (55,8)	256/509 (50,3)	322/631 (51,0)	0,050
Garde en Collectivité	456/1334 (34,2)	189/585 (32,3)	325/699 (46,5)	<0,001
ECUN	69/1599 (4,3)	13/663 (2,0)	22/749 (2,9)	0,014
Pathologie congénitale / DC	24/1610 (1,5)	5/668 (0,8)	3/757 (0,4)	0,036
Niveau étude mère				<0,001
Niveau Bac et +	494/1291 (36,3)	307/568 (54,1)	438/698 (62,8)	
Niveau Lycée (ens général)	621/1291 (48,1)	194/568 (34,2)	215/698 (30,8)	
Niveau Primaire et collège	176/1291 (13,6)	67/568 (11,8)	45/698 (6,5)	

AG : Âge gestationnel, RCIU : Retard de croissance intra-utérin, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire, CPN : Corticothérapie postnatale, ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante. Pathologie congénitale / DC : Pathologie congénitale susceptible d'entraîner le décès.

ANALYSE AVEC PRISE EN COMPTE DES FACTEURS DE CONFUSION

Dans le tableau 4, ont été présentées les analyses multivariées pour la survenue d'asthme du nourrisson. Les variables étudiées dans ce tableau étaient celles dont le p était $< 0,2$ pour les résultats du tableau 2.

Pour la survenue d'un asthme du nourrisson dans la première année de vie chez l'ancien grand prématuré, il y avait une différence significative entre les deux groupes en fonction du type d'alimentation reçue, OR à 1,4 IC95% (1,1-1,8) pour l'alimentation mixte et OR à 1,2 IC95% (0,9-1,6) pour le lait artificiel, avec un p global inférieur à 0,05.

On retrouvait également que la survenue d'un asthme du nourrisson était plus fréquente chez l'enfant de sexe masculin OR à 1,4 IC95% (1,1-1,7), et était plus fréquente en cas de fratrie à domicile ou de garde de l'enfant en collectivité, OR respectivement à 2,8 IC95% (2,2-3,7) et 1,5 IC95% (1,1-2,0).

Les enfants ayant présenté un asthme du nourrisson avaient également plus fréquemment reçu du Synagis® et avaient nécessité une durée de ventilation plus longue en période néonatale ($p < 0,05$).

Tableau 4 : Analyse multivariée pour la population d'enfants ayant présentés plus de 2 bronchiolites.

	Analyses multivariées	
	aOR	p
Type d'Alimentation		0,025
Lait maternel exclusif	1	
Alimentation mixte	1,4 (1,1-1,8)	
Lait artificiel	1,2 (0,9-1,6)	
DBP	0,9 (0,6-1,2)	0,33
Tabac maternel grossesse	1,5 (1,0-2,4)	0,077
Tabac maternel actuel	0,9 (0,6-1,4)	0,78
Sexe masculin	1,4 (1,1-1,7)	0,003
CPN	1,2 (0,8-1,7)	0,41
Durée ventilation (sem) m (+/-DS)	1,1 (1,0-1,1)	0,011
Administration Synagis	1,3 (1,0-1,8)	0,036
Fratrie	2,8 (2,2-3,7)	<0,001
Garde en Collectivité	1,5 (1,1-2,0)	0,004
Pathologie congénitale / DC	1,9 (1,0-3,6)	0,068
Niveau étude mère		0,01
Niveau Bac et +	1	
Niveau Lycée (ens général)	1,4 (1,1-1,8)	
Niveau Primaire er collège	1,7 (1,2-2,5)	

aOR : Odds Ratio ajusté sur la région de naissance.

AG : Âge gestationnel, RCIU : Retard de croissance intra-utérin, DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire, CPN : Corticothérapie post natale, ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante. Pathologie congénitale / DC : pathologie congénitale pouvant entraîner le décès.

DISCUSSION

Le taux d'asthme du nourrisson dans notre population d'enfants nés prématurément était de 15,5%. Le taux d'allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation en néonatalogie était de 48,8% et de 26,8% pour l'allaitement maternel exclusif.

Notre analyse multivariée a permis de mettre en évidence un effet protecteur significatif de l'allaitement maternel exclusif à la sortie d'hospitalisation sur la survenue d'un asthme du nourrisson dans la première année de vie chez l'enfant né prématurément.

A l'aide de l'analyse univariée avec imputation multiple, certains facteurs de confusion potentiels ont pu être mis en évidence et ont pu être analysés dans un modèle multivarié.

Les facteurs de confusion ressortant, après l'analyse multivariée, pour la survenue d'un asthme du nourrisson sont le sexe masculin, la présence d'une fratrie à domicile et la garde en collectivité qui étaient retrouvés comme étant des facteurs de risque de survenue d'asthme du nourrisson.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le tabagisme actif maternel et paternel sur la survenue d'un asthme du nourrisson.

A noter également que les enfants ayant présenté un asthme du nourrisson, avaient reçu plus fréquemment du Synagis® et avaient eu une durée de ventilation en période néonatale plus longue.

Les chiffres français pour l'allaitement maternel sont en augmentation depuis 1995, avec actuellement un taux d'initiation à la maternité de 70 à 75%, 59% pour l'allaitement exclusif ou prédominant et 10 à 15% pour l'alimentation mixte. Cependant les taux restent plus bas chez le grand prématuré dans EPIPAGE 2. (12)

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude en population chez le grand prématuré ayant étudié la relation entre l'allaitement et la survenue d'un asthme du nourrisson au cours de la première année de vie.

Chez l'enfant à terme, plusieurs études ont retrouvé un effet bénéfique de l'allaitement maternel, notamment l'étude de Vereen et al qui retrouvait une diminution des infections respiratoires basses en cas d'allaitement maternel en comparaison des infections respiratoires hautes (13). Ainsi que l'étude monocentrique de Duijts et al qui retrouvait une diminution de la morbidité respiratoire chez les enfants allaités, notamment lorsque l'allaitement maternel avait une durée de plus de 4 mois (14).

Une autre étude de cohorte Australienne, plus ancienne, de plus de 2500 nouveaux-nés à terme retrouvait une diminution de la morbidité respiratoire, dans la première année de vie, en cas d'allaitement prolongé qu'il soit exclusif ou partiel. (15)

La survenue de plus de trois bronchiolites dans les deux premières années de vie, définit l'asthme du nourrisson. Or les facteurs de risque de développer un asthme du nourrisson sont les antécédents familiaux au premier degré d'allergie ou d'atopie (9). Dans notre étude, nous n'avons pas étudié ce facteur, ce qui peut être un biais de confusion potentiel et qu'il serait intéressant d'explorer. Mais la relation entre le fait que

la mère ait allaité et un antécédent d'atopie familiale n'est pas notoire, ce qui peut rendre probable le rôle confondant de cette variable.

Notre analyse présente des points forts. La cohorte EPIPAGE 2 est une étude en population, ce qui permettra une extrapolation à l'ensemble des nouveaux nés grands prématurés en France. Il y a eu par ailleurs un contrôle de l'exhaustivité des inclusions au niveau des maternités (10).

Les Odds Ratio ont été ajustés sur la région de naissance de l'enfant prématuré, ce qui limite le biais de confusion, la région de naissance étant liée à l'asthme du nourrisson et à l'allaitement. Il existe des taux d'allaitement très variables d'une région à l'autre en France (5). Concernant l'asthme, la prévalence varie d'une région à l'autre ainsi que le nombre d'hospitalisation pour insuffisance respiratoire secondaire à un asthme. (16,17)

Concernant la nature causale de la relation entre l'allaitement et l'asthme, nous disposons des éléments de Bradford-Hill suivants :

- L'hypothèse physiopathologique : Rôle potentiel de l'allaitement sur l'immunomodulation et effet protecteur connu sur les infections.
- La temporalité.
- L'effet dose (allaitement exclusif / alimentation mixte).
- La cohérence externe.

Les limites de notre travail comprennent plusieurs points. Le pourcentage de perdus de vue a pu entraîner un biais de sélection.

Le fait d'avoir une proportion non négligeable de données manquantes (15,1%) pour la variable expliquée a pu également induire un biais de sélection, qui est limité par la réalisation d'analyse statistique avec imputation multiple.

La variable allaitement à la sortie a été construite à l'aide de plusieurs données récupérées dans le questionnaire néonatal rempli par un professionnel de santé. Ce croisement de plusieurs variables a permis de récupérer des données manquantes mais a pu entraîner des biais de classement potentiels.

Les données manquantes trop nombreuses sur les durées d'allaitement au delà de la sortie n'ont pas permis d'évaluer l'effet de cette durée sur la survenue d'un asthme.

La variable asthme n'a pu être mesuré que pendant la première année, sous estimant le taux effectif avant l'âge de trois ans.

Le recueil des informations sur le devenir à un an des anciens prématurés était fait par un questionnaire envoyé aux parents. Cela a pu conduire à des biais de classement par un biais de mémorisation pour l'administration de Synagis® ou de prévarication pour des variables comme le tabagisme maternel. Il n'y a pas de raison que ce biais ait été différentiel, le questionnaire ayant été rempli sans que les parents ne connaissent notre critère de jugement.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le tabagisme actif maternel et paternel sur la survenue d'asthme mais ce sont deux facteurs connus et retrouvés dans la littérature, notamment chez l'enfant et l'adolescent. Dans l'étude multicentrique de 2012 de Mitchell et al, le tabagisme maternel passif est un facteur de risque plus important que le tabagisme paternel. Dans cette étude, il a également été mis en

évidence un effet dose entre la consommation de tabac et la survenue d'asthme chez l'enfant (18).

Concernant l'administration de Synagis®, la différence entre les enfants ayant présenté ou non un asthme du nourrisson, peut être expliquée par un biais d'indication. Le Synagis® est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial chez les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS (Novembre à Avril) ou les enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois (19). Les enfants les plus graves sont ceux ayant reçu du Synagis®, ceci pourrait expliquer l'association avec la survenue d'un asthme.

L'augmentation de la survenue d'asthme chez le grand prématuré dont la durée de ventilation était plus prolongée, peut être liée à une plus grande réactivité bronchique ou à l'immaturité pulmonaire se compliquant d'inflammation locale importante (20). Nous n'avons pas étudié le lien entre la survenue d'asthme chez le prématuré et les antécédents de chorioamniotite. L'inflammation anténatale peut avoir des conséquences sur le développement pulmonaire, bien qu'une étude de cohorte récente de 2017 ne retrouve pas de lien entre la dysplasie bronchopulmonaire et les antécédents de chorioamniotite chez le grand prématuré (21). Une méta-analyse de 2012 de Hartling et al, regroupant 59 études retrouvait une association significative entre la chorioamniotite et la survenue de dysplasie bronchopulmonaire, bien qu'un biais de publication puisse être à l'origine de ce lien (22).

D'autres facteurs ont pu être mis en évidence dans cette étude, comme la présence d'une fratrie et la garde de l'enfant en collectivité. Ces deux facteurs ont été également décrits dans la littérature (23)(24). L'étude de Alvarez-Alvarez et al/ retrouve un risque accru de survenue d'épisode de sifflement dans la première année de vie lorsque l'enfant était gardé en collectivité ou que le nombre de personne vivant dans le même domicile que l'enfant était grand (23).

Conclusion :

Le taux d'asthme était de 15,5% et le taux d'allaitement exclusif à la sortie était de 26,8%.

Nous avons pu mettre en évidence un effet protecteur de l'allaitement exclusif à la sortie d'hospitalisation de néonatalogie sur la survenue d'asthme du nourrisson à un an de vie chez l'enfant très prématuré, ce qui conforte le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie.

Dans les perspectives, nous pourrions évaluer la persistance de cet effet à l'âge de trois ans.

Ce résultat est un élément supplémentaire en faveur de la promotion de l'allaitement, dont les taux restent faibles dans ces populations à haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010 Nov;65(11):1004–9.
2. Tabachnik E, Levison H. Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 May;67(5):339–47.
3. Dutau G. Asthme du nourrisson et du jeune enfant : définitions et épidémiologie. *Arch Pédiatrie*. 2002 août;9, Supplement 3:344–9.
4. Haute Autorité de Santé - Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_796722/fr/asthme-de-l-enfant-de-moins-de-36-mois-diagnostic-prise-en-charge-et-traitement-en-dehors-des-episodes-aigus
5. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pédiatrie*. 2013 Nov;20, Supplement 2:S29–48.
6. Picaud J-C. Allaitement maternel et lait maternel : quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutr Clin Métabolisme*. 2008 Jun 1;22(2):71–4.
7. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. 2007 Jan 5;7(5):379–90.

8. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001 Aug;139(2):261–6.
9. Wright A, Holberg C, Taussig L, Martinez F. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001 Mar;56(3):192–7.
10. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar 1;169(3):230–8.
11. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Baltaro F, Stronati M, Ometto A. Significance of low birthweight for gestational age among very preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Jun;104(6):668–73.
12. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2017 Jul 25]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/27/2014_27_1.html
13. Vereen S, Gebretsadik T, Hartert TV, Minton P, Woodward K, Liu Z, et al. Association between Breastfeeding and Severity of Acute Viral Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):986–8.
14. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and Exclusive Breastfeeding Reduces the Risk of Infectious Diseases in Infancy. *Pediatrics*. 2010 Jul 1;126(1):e18–25.

15. Oddy W, Sly P, Klerk NH de, Landau L, Kendall G, Holt P, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2003 Mar;88(3):224-8.
16. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb 1;27(2):151–9.
17. Delmas M-C, Marguet C, Raheison C, Nicolau J, Fuhrman C. Les hospitalisations pour asthme chez l'enfant en France, 2002–2010. *Arch Pédiatrie*. 2013 Jul 1;20(7):739–47.
18. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):941–9.
19. CT-5014 SYNAGIS - ct-5014_synagis.pdf [Internet]. [cited 2016 Apr 8]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf
20. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 24;144:w14036.
21. Torchin H, Lorthe E, Goffinet F, Kayem G, Subtil D, Truffert P, et al. Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:98-104.e.3.

22. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Jan;97(1):F8–17.
23. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Aguinaga-Ontoso I, Guillen-Grima F. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016 Oct;44(5):415–21.
24. Hagerhed-Engman L, Bornehag C-G, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy.* 2006 Apr;61(4):447–53.

AUTEUR : Nom : VERSPIEREN

Prénom : JULIE

Date de Soutenance : 12 septembre 2017

Titre de la Thèse : L'allaitement réduit-il la survenue d'un asthme du nourrisson ? Evaluation à un an. Cohorte EPIPAGE 2.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Asthme, Allaitement maternel, Prématurité, Cohorte EPIPAGE 2

Résumé :

INTRODUCTION : L'asthme du nourrisson est une maladie fréquente, décrite depuis 1981, dont la prévalence varie entre 20 et 45%. Sa définition initiale était la survenue d'au moins 3 épisodes de sifflement dans les 2 premières années de vie, élargie aux 3 premières années de vie par l'HAS. Les avantages de l'allaitement maternel sont largement connus, en particulier celui de diminuer le risque infectieux chez le nourrisson. De nombreux agents anti-microbiens, anti-inflammatoires et immunomodulateurs sont présents dans le lait maternel et permettent de stimuler le système immunitaire du nouveau-né. L'allaitement maternel a également un rôle controversé vis-à-vis de l'allergie. Notre objectif était d'évaluer l'effet de l'allaitement maternel sur la survenue d'un asthme dans la première année de vie chez l'enfant né très prématurément en France.

METHODE : Etude de cohorte en population : EPIPAGE 2, les prématurés nés, en 2011, entre 24 et 31 semaines d'aménorrhée étaient inclus. La survenue d'un asthme du nourrisson à un an, le type d'alimentation que recevait le prématuré et les différents facteurs de confusion étaient mesurés à l'aide de plusieurs questionnaires. Des analyses statistiques bi variées avec imputation multiple puis des analyses multivariées étaient réalisées.

RESULTATS : 2778 patients ont été inclus. Le type d'alimentation variait significativement entre les groupes d'enfants avec ou sans asthme. Les taux d'allaitement exclusif, d'alimentation mixte et d'alimentation artificielle étaient respectivement chez les asthmatique ou non de 21,2% contre 27,8%, de 23,2% contre 21,8% et de 55,6% contre 50,4%, $p < 0,05$. On retrouvait un effet dose : le risque d'asthme était plus élevé lorsque l'enfant recevait une alimentation par du lait artificiel OR à 1,4 IC95% (1,2-1,8) ou une alimentation mixte OR à 1,3 IC95% (1,1-1,7).

CONCLUSION : Nous avons pu mettre en évidence un lien entre l'allaitement à la sortie d'hospitalisation en néonatalogie et la survenue d'un asthme du nourrisson à un an de vie chez l'enfant très prématuré, ce qui conforte le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie.

Composition du Jury :

Président : Pr P.Truffert

Assesseurs : Pr D.Turck, Pr D.Subtil, Dr A.Le Pourhienec

