



L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson : physiopathologie, diagnostic et réglementation des denrées alimentaires pour la prise en charge

Nicolas Caneva

► To cite this version:

Nicolas Caneva. L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson : physiopathologie, diagnostic et réglementation des denrées alimentaires pour la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2019. <dumas-02170029>

HAL Id: dumas-02170029

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02170029v1>

Submitted on 1 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 26 JUIN 2019

PAR

M. CANEVA Nicolas

Né le 06 juin 1991 à Antibes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson :
physiopathologie, diagnostic et
règlementation des denrées alimentaires pour la prise en charge

JURY :

Président : Madame le Professeur Catherine BADENS

Membres : Madame le Docteur Aurélie LEROYER, Directeur de thèse
Madame le Docteur Catherine DIVE-POULETTY



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-
GEORGE

Mme Laurence CAMOIN-JAU

Mme Florence SABATIER-
MALATERRE

Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI

M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER

M. Romaric LACROIX

Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO

Mme Anne DAVIN-REGLI

Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER

Mme Sophie EDOUARD

M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO

M. Aurélien DUMETRE

Mme Magali CASANOVA

Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE
THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE
CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY

Mme Estelle WOLFF

Mme Elise LOMBARD

Mme Camille DESGROUAS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine FRANCO-
ALIBERT

Mme Caroline DUCROS

M. Marc MONTANA

Mme Manon ROCHE

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS

M. Christophe CURTI

Mme Julie BROGGI

M. Nicolas PRIMAS

M. Cédric SPITZ

M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER

Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE Mme Félicia FERRERA
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE,
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE Mme Diane BRAGUER
M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE

Mme Ahlem BOUHLEL

M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET

M. Pierre-Henri VILLARD

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Catherine BADENS pour avoir volontiers accepté de présider ce jury. Vous m'en voyez ravi et je vous remercie d'être présente,

A Madame le Docteur Aurélie LEROYER pour avoir expressément accepté de diriger ce travail, son intérêt pour le sujet et la pertinence de ses commentaires. Ma sincère reconnaissance,

A Madame le Docteur Catherine DIVE-POULETTY qui a su m'accorder sa confiance et qui chaque jour me fait l'honneur de partager ses connaissances, sa « vision business » et aussi quelques rires. Je te remercie d'être présente et de contribuer à la réussite de cette journée,

A mes parents, que je ne remercierai jamais assez de m'avoir transmis cette volonté sans faille de réussir et cette persévérance. Pour avoir respecté ma liberté et mes choix, j'espère vous rendre fiers en ce jour,

A ma sœur qui a vécu ses longues périodes de révision, à mes grands-parents qui ont connu le début de l'aventure et aux membres de ma famille qui me font l'honneur d'être présents,

A mes collègues de bureau qui ont su rendre la rédaction de cette thèse plus facile. Merci pour votre soutien, votre bonne humeur au quotidien et votre entrain infailible dès qu'il s'agit de partager un café. A Nadège PICHON, également, pour m'avoir aidé à réaliser ce travail sur un sujet que tu maîtrises particulièrement,

A mes amis et tout spécialement Thimy et Steeve, la vie parisienne est beaucoup plus drôle à vos côtés.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PARTIE I. VALEURS NUTRITIONNELLES DE REFERENCE ET BESOINS NUTRITIONNELS DU NOURRISSON	13
I. DEFINITION DES VALEURS NUTRITIONNELLES DE REFERENCE	13
1. Le besoin en un nutriment	14
2. Référence nutritionnelle pour la population	14
II. BESOINS NUTRITIONNELS DU NOURRISSON EN BONNE SANTE	15
1. Rappels physiologiques	15
2. L'eau, une composante essentielle de l'alimentation	17
1. Notions relatives au besoin hydrique du nourrisson	17
2. Les besoins en eau du nourrisson	18
3. Le besoin énergétique	19
1. Notions relatives au besoin énergétique du nourrisson	19
2. Apports énergétiques conseillés	20
4. Les besoins en protéines et acides aminés	21
1. Rappels sur les protéines	21
2. Rappels sur les acides aminés	22
3. Les besoins en protéines du nourrisson	24
4. Les besoins en acides aminés chez le nourrisson	26
5. Les besoins en lipides	27
1. Rappels sur les lipides	27
2. Focus sur les acides gras poly-insaturés essentiels	28
3. Les besoins en lipides du nourrisson	29
6. Les besoins en glucides	30
1. Rappels sur les glucides	30
2. Chez le nourrisson	31
7. Les besoins en minéraux et oligo-éléments	32
1. Définitions	32
2. L'élément sodium	33
3. L'élément chlore	33
4. L'élément calcium	34
5. L'élément phosphore	35
6. L'élément magnésium	35
7. L'élément potassium	36

8. L'élément fer	36
9. Les oligo-éléments	37
8. Les besoins en vitamines	39
III. CONCLUSION	42
PARTIE II. ALLAITEMENT MATERNEL, RÔLES, BIENFAITS ET COMPOSITION DU LAIT MATERNEL	43
I. GENERALITES	43
1. Définitions	43
2. Prévalence de l'allaitement maternel en France	43
3. Les risques liés à une alimentation artificielle	45
II. LES INITIATIVES EN FAVEUR DE L'ALLAITEMENT MATERNEL	45
1. Au niveau international et des institutions internationales	45
2. Au niveau européen et des institutions européennes	46
3. Au niveau national et des institutions françaises	47
4. Autres initiatives	47
III. BENEFICES-SANTE DE L'ALLAITEMENT ET DU LAIT MATERNEL	49
1. Avantages psycho-affectifs	49
2. Protection contre les infections	49
3. Prévention de l'allergie alimentaire	50
4. Prévention du surpoids et de l'obésité	50
5. Allaitement au sein et effet-santé pour la mère	50
IV. CONTRE-INDICATIONS A L'ALLAITEMENT MATERNEL	52
V. COMPOSITION DU LAIT MATERNEL	52
1. Physiologie de la lactation humaine	53
2. Structure du lait maternel humain	53
3. Composition et variabilité du lait de femme	54
1. Le colostrum	54
2. Le lait maternel mature	56
4. Comparaison du lait maternel et du lait de vache	58
5. Supplémentations de l'enfant nourri au sein	61
6. Croissance de l'enfant allaité	61
7. Les alternatives végétales : des aliments inadaptés	62
8. S'inspirer du lait maternel humain pour innover : l'exemple des HMO	63
PARTIE III. L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE : SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC	65
I. NOTIONS RELATIVES AUX ALLERGIES ALIMENTAIRES	65

1.	Rappels sur la terminologie _____	65
2.	Les hypersensibilités allergiques selon la classification de Gell et Coombs _____	67
3.	L'allergie alimentaire : un problème de santé publique _____	68
4.	Principaux allergènes alimentaires _____	69
II.	LAIT DE VACHE ET REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE _____	70
1.	Historique _____	70
2.	L'intolérance au lait de vache _____	70
3.	L'intolérance au lactose _____	70
III.	L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE _____	71
1.	Epidémiologie de l'APLV _____	71
2.	Place du terrain atopique familial dans l'APLV _____	72
3.	Notion d'épitopes _____	73
4.	Les allergènes du lait de vache _____	73
5.	Voies de sensibilisation aux protéines du lait de vache _____	75
1.	Sensibilisation <i>in utero</i> _____	76
2.	Sensibilisation par le lait maternel _____	76
3.	Sensibilisation par la voie digestive _____	77
6.	Présentations cliniques de l'APLV _____	77
1.	Manifestations gastro-intestinales _____	78
2.	Manifestations cutanées _____	80
3.	Manifestations respiratoires _____	80
4.	Manifestations générales ou anaphylactiques _____	81
7.	Les conséquences nutritionnelles de l'APLV _____	82
IV.	STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'APLV _____	83
1.	Les éléments cliniques du bilan allergologique _____	84
1.	Histoire clinique de l'allergie _____	84
2.	Les tests cutanés à lecture immédiate _____	85
3.	Les tests épicutanés _____	86
4.	Diète d'élimination diagnostique et tests de provocation _____	87
5.	Le test de perméabilité intestinale _____	89
2.	Les éléments biologiques du bilan allergologique _____	90
PARTIE IV.	PRISE EN CHARGE DE L'APLV & EVOLUTION DE LA MALADIE _____	93
I.	PREVENTION NUTRITIONNELLE DE L'APLV _____	93
1.	Au cours de la grossesse _____	93
2.	Au cours de l'allaitement maternel _____	94

3. En cas d'alimentation au biberon _____	94
II. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE ET TRAITEMENT DE FOND DE L'APLV DIAGNOSTIQUEE _____	95
1. Traitement de l'urgence médicale _____	96
2. Traitement de fond : l'immunothérapie _____	97
III. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE DE L'APLV _____	97
1. Les dates clés du lait en poudre _____	97
2. Stratégie décisionnelle du substitut en cas d'APLV _____	98
1. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie _____	98
2. Autres recommandations des comités d'expert et sociétés savantes _____	100
3. Les hydrolysats poussés de protéines du lait de vache _____	101
1. Définition _____	101
2. Adéquation nutritionnelle des HPP à base de lait de vache _____	102
3. Ajout d'ingrédients présumés actifs _____	103
4. Formules HPP présentes sur le marché français _____	103
4. Les hydrolysats de protéines de riz _____	104
5. Les formules à base d'acides aminés libres _____	105
1. Définition _____	105
2. Adéquation nutritionnelle des FAA _____	105
3. Formules FAA présentes sur le marché français _____	106
6. Préparations à base de protéines de soja _____	106
IV. PRONOSTIC DE L'APLV ET ACQUISITION DE LA TOLERANCE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE _____	107
1. Une évolution favorable de l'APLV _____	107
2. Durée du régime d'éviction et tests de réintroduction _____	108
V. DIVERSIFICATION DU NOURRISSON ALLERGIQUE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE _____	109
1. Modalités de la diversification _____	109
2. Mesures nutritionnelles adjuvantes _____	110
PARTIE V. REGLEMENTATION DES DENREES ALIMENTAIRES DESTINEES A DES FINS MEDICALES SPECIALES _____	113
I. ELEMENTS DE CONTEXTE ET DEFINITIONS _____	113
1. La définition Codex des aliments destinés à des fins médicales spéciales _____	114
2. La définition actuelle au sein de l'Union européenne _____	115
1. Le corpus juridique en vigueur _____	115
2. Définition des DADFMS au sens de la réglementation européenne _____	116
3. Intérêts d'une réglementation propre aux DADFMS _____	117

4.	Justifications au statut DADFMS des denrées alimentaires pour l'APLV _____	118
5.	Frontière avec le médicament _____	119
II.	CRITERES DE COMPOSITION DES DADFMS _____	121
1.	Classification _____	121
2.	Composition _____	121
III.	COMMERCIALISATION DES DADFMS EN FRANCE _____	127
1.	Notification de mise sur le marché _____	127
2.	Prescription médicale des DADFMS dans l'APLV _____	127
3.	Distribution pharmaceutique et remboursement des DADFMS dans l'APLV _____	128
1.	Monopole de vente pharmaceutique _____	128
2.	Prise en charge des produits par l'Assurance Maladie _____	129
IV.	PRATIQUES PROMOTIONNELLES SUR LES DADFMS _____	132
1.	Allégations nutritionnelles et de santé _____	132
2.	Exigences spécifiques liées aux DADFMS pour nourrissons _____	132
	CONCLUSION _____	135
	BIBLIOGRAPHIE _____	137

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie relatives à la prise en charge diététique de l'APLV _____ 149

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Voies métaboliques de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique en acides gras poly-insaturés à longue chaîne	28
Figure 2. Évolution des taux d'allaitement maternel de la naissance à 12 mois	44
Figure 3. Arbre décisionnel pour le diagnostic d'APLV	92
Figure 4. Recommandations du CNSFP pour la prise en charge diététique de l'APLV	100

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Apports énergétiques conseillés pour les nourrissons jusqu'à 1 an	21
Tableau 2. Nom et symbole des 20 acides aminés protéogènes, essentiels et non-essentiels	23
Tableau 3. Apports nutritionnels conseillés en protéines (apports de sécurité) pour les nourrissons et enfants en bas âge au biberon de la naissance à 3 ans	25
Tableau 4. Apports nutritionnels conseillés en lipides, acides gras essentiels et AGPI-LC pour le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant en bas âge	29
Tableau 5. Principales fonctions des oligo-éléments et références nutritionnelles pour le nourrisson et l'enfant en bas âge	38
Tableau 6. Principales fonctions des vitamines sur l'organisme et conséquences de la carence chez le nourrisson et l'enfant en bas âge	40
Tableau 7. Contre-indications à l'allaitement maternel	52
Tableau 8. Composition moyenne en éléments nutritifs (g / 100 ml) du colostrum	55
Tableau 9. Comparaison des teneurs médianes du lait maternel mature, du lait de vache et des préparations lactées pour nourrissons en bonne santé (/ 100 ml)	60
Tableau 10. Classification de Gell et Coombs	67
Tableau 11. Allergènes identifiés du lait de vache et leur poids moléculaire	75
Tableau 12. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de lait de vache	81
Tableau 13. Tests d'exploration d'une APLV évoquée cliniquement	84
Tableau 14. Hydrolysats de protéines de lait de vache disponibles en pharmacies	104
Tableau 15. Formules à base d'acides aminés libres disponibles en pharmacies	106

Tableau 16. Comparaison des définitions du médicament et de la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) _____	120
Tableau 17. Composition nutritionnelle des DADFMS pour la prise en charge de l'APLV et comparaison aux valeurs réglementaires _____	122
Tableaux 18. Apports nutritionnels journaliers assurés par deux DADFMS et comparaison aux références nutritionnelles pour les nourrissons (0 à 6 mois) _____	125
Tableau 19. Tarif et prix limite de vente des HPP en poudre remboursés en ligne générique dans l'APLV _____	130
Tableau 20. Tarif et prix limite de vente de formules à base d'acides aminés libres remboursées en nom de marque dans l'APLV _____	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
AET	Apport énergétique total
AFPA	Association Française de Pédiatrie Ambulatoire
AGE	Acides gras essentiels
AGPI	Acides gras poly-insaturés
AL	Acide linoléique
ALA	Acide α -linoléique
ANC	Apport nutritionnel conseillé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APLV	Allergie aux protéines de lait de vache
ARA	Acide arachidonique
AS	Apport satisfaisant
ASA	Amélioration du service attendu
ASR	Amélioration du service rendu
BNM	Besoin nutritionnel moyen
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNSFP	Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie
CoMiSS [®]	Cow's milk-related symptom score
DADAP	Denrée alimentaire destinée à une alimentation particulière
DADFMS	Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DHA	Acide docosahexaénoïque
EAACI	Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique
EFA	Equivalent folates alimentaires
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ETP	Education thérapeutique du patient
FAA	Formule à base d'acides aminés
FAO	Organisation pour l'alimentation et l'agriculture
HAS	Haute Autorité de Santé

HMO	Human milk oligosaccharides
HPP	Hydrolysât poussé de protéines
IG	Immunoglobuline
IHAB	Initiative Hôpital Ami des Bébés
IMC	Indice de masse corporelle
IR	Intervalle de référence (macronutriments)
LPP	Liste des produits et prestations
LSS	Limite supérieure de sécurité
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PLV	Protéines de lait de vache
PNNS	Programme national nutrition santé
RAST	Radioallergosorbant test
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RNP	Référence nutritionnelle pour la population
SEIPA	Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires
SFP	Société Française de Pédiatrie
SPT	Skin prick test
TCM	Triglycérides à chaînes moyennes
TPO	Test de provocation par voie orale aux aliments
TPODACP	Test de provocation en double insu contre placebo
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'alimentation est un moment important dans la vie du jeune enfant. C'est aussi une source de préoccupation pour les parents et l'entourage familial car la première année de vie du nourrisson correspond à une période critique pour sa croissance, son développement et son épanouissement futur. A cet âge, les besoins nutritionnels sont proportionnellement plus élevés qu'à tout autre moment de la vie. Dès les premiers jours de vie, des apports alimentaires de qualité et en quantités adaptées s'avèrent essentiels pour la croissance staturo-pondérale et la santé de l'enfant. L'Autorité européenne de sécurité des aliments fournit des avis scientifiques et a ainsi établi des valeurs nutritionnelles de référence pour des groupes de population. Ces valeurs indiquent la quantité d'un nutriment devant être consommée régulièrement pour maintenir la population considérée en bonne santé.

Pour un nourrisson, l'aliment naturel et idéal pour garantir ces apports nutritionnels est le lait de sa propre mère. C'est une source unique d'alimentation et spécifique des besoins nutritionnels au cours des premiers mois de la vie. L'Organisation mondiale de la Santé recommande un allaitement maternel exclusif au cours des six premiers mois et la poursuite de l'allaitement jusqu'à l'âge de deux ans en complément d'une alimentation progressivement diversifiée. En situation où l'allaitement maternel n'est pas exclusif, des préparations infantiles à base de protéines laitières peuvent être utilisées. Denrées alimentaires parmi les plus réglementées, ces préparations sont sûres et efficaces.

L'allergie aux protéines de lait de vache est une affection fréquente du nourrisson et du jeune enfant. C'est une réaction d'hypersensibilité qui se caractérise par la survenue de manifestations cliniques suite à l'ingestion de protéines de lait de vache, l'alimentation de l'enfant étant exclusivement lactée, de sa naissance au 5^{ème} mois, (lait 1^{er} âge ou maternel). Sous l'effet d'une activation excessive du système immunitaire, cette allergie alimentaire est responsable de symptômes aspécifiques et variables selon le mécanisme pathogénique impliqué. Les symptômes affectent le tractus digestif, la peau et le système respiratoire. La variété des tableaux cliniques rend le diagnostic difficile. L'allergie aux protéines de lait de vache peut impacter défavorablement le statut nutritionnel de l'enfant et sa croissance staturo-pondérale. Après confirmation par le test de provocation orale, un diagnostic précoce est un facteur de bon pronostic à l'évolution de la maladie. Une prise en charge appropriée est nécessaire pour favoriser l'acquisition d'une tolérance aux protéines du lait de vache, garantir une croissance optimale et une minéralisation osseuse suffisante.

A l'exception des réactions anaphylactiques, la prise en charge repose sur un régime diététique avec une éviction stricte de l'allergène. La préparation infantile conventionnelle est alors substituée par une formule à base d'un hydrolysât poussé de protéines ou une préparation à base d'acides aminés libres. Une formule dont l'innocuité et l'adéquation nutritionnelle ont été prouvées dans la population cible doit être privilégiée.

Au plan réglementaire, les préparations indiquées dans le traitement nutritionnel de l'allergie aux protéines de lait de vache répondent à la définition des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. Il s'agit d'aliments avec une composition particulière et présentant un intérêt nutritionnel pour des populations vulnérables. Ils sont spécialement traités ou formulés afin de répondre aux besoins nutritionnels des patients devant les utiliser et ne pouvant pas se nourrir avec succès par d'autres moyens. Ces produits sont à utiliser sous contrôle médical. Le cadre réglementaire applicable a fait l'objet de récentes évolutions venant simplifier, clarifier et harmoniser certaines règles communautaires et nationales pour une meilleure protection du consommateur et notamment des nourrissons et enfants en bas âge.

PARTIE I. VALEURS NUTRITIONNELLES DE REFERENCE ET BESOINS NUTRITIONNELS DU NOURRISSON

Un enfant nouveau-né est un bébé de moins de 28 jours (1). Au sens littéraire, un nourrisson est un enfant qu'une femme nourrit de son lait (2) et plus généralement un enfant est considéré comme un nourrisson tant qu'il tète le biberon ou le sein maternel. Au sens de la réglementation européenne, un nourrisson est un enfant âgé de moins de 12 mois. Au-delà de l'âge de 1 an et jusque 3 ans, la législation fait référence à la notion d'enfant en bas âge (3).

I. DEFINITION DES VALEURS NUTRITIONNELLES DE REFERENCE

L'alimentation et l'acte alimentaire ont pour but premier de répondre à une nécessité physiologique pour l'organisme humain. Il s'agit de couvrir d'une part les besoins énergétiques journaliers au travers de l'absorption et la métabolisation des macronutriments tels que les protéines, les glucides, les lipides et d'autre part d'assurer des besoins dits qualitatifs en raison de la consommation des micronutriments par les processus physiologiques (4). Des apports nutritionnels adaptés dès les premiers jours de la vie sont essentiels pour la croissance, le développement et la santé de l'enfant (5). Les besoins nutritionnels sont propres à un individu et variables selon une combinaison de facteurs comme l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique et au cours d'une situation physiologique (croissance, grossesse, lactation) ou pathologique (dénutrition, état inflammatoire par exemple).

Depuis 1946, l'Organisation mondiale de la Santé définit la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (6).

Les apports énergétiques et en nutriments doivent permettre de maintenir des fonctions physiologiques et un état de santé optimum et ainsi pourvoir aux composantes de la dépense énergétique totale. La dépense énergétique totale comprend la dépense énergétique de repos liée à la thermorégulation et à la transformation des nutriments en source d'énergie, les coûts énergétiques en lien avec l'activité physique et finalement l'énergie nécessaire à la croissance (7). Il existe une terminologie exhaustive des références nutritionnelles dont les sources et finalités sont différentes.

La notion générique de « valeurs nutritionnelles de référence » est destinée aux populations en bonne santé. Cette notion se rapporte aux éléments numériques suivants : les besoins nutritionnels moyens (BNM), la référence nutritionnelle pour la population (RNP), l'apport satisfaisant (AS) et l'intervalle de référence des macronutriments (IR) (8).

1. Le besoin en un nutriment

Le besoin en un nutriment correspond à « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé » (9). On distingue le besoin minimal et le besoin nutritionnel moyen (BNM) ou *average requirement*. Le besoin minimal est celui garantissant le maintien des fonctions prioritaires et en dessous duquel il existe un risque d'autant plus élevé de carence et de symptômes cliniques à court terme. Le BNM en un nutriment correspond à une estimation du niveau d'apport nécessaire pour satisfaire l'exigence physiologique ou la demande métabolique chez une moitié d'individus en bonne santé au sein d'un groupe (10). Il est généralement estimé grâce à des mesures expérimentales ou au moyen d'observations cliniques. La notion de « besoins nutritionnels » est propre à un individu et s'inscrit par exemple dans un objectif d'éducation à la nutrition ou plus largement médical.

2. Référence nutritionnelle pour la population

La référence nutritionnelle pour la population (RNP : Anses, 2017) ou *population reference intake* anciennement Apport Nutritionnel Conseillé (ANC : Afssa, 2001) est un « apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée » et estimé à partir des données expérimentales » (11). Cette définition fait l'objet d'un consensus international et de fait la terminologie ANC a été progressivement abandonnée pour celle de RNP, d'apport satisfaisant (AS) et d'intervalle de référence (IR).

La RNP en macronutriments (glucides, lipides, protides) et en micronutriments est calculée généralement à partir de l'estimation moyenne des besoins physiologiques mesurés chez un groupe d'individus de la population étudiée. En supposant que les besoins individuels en nutriments soient normalement répartis au sein d'une population et que la variation interindividuelle soit connue, la RNP est calculée sur la base du BNM plus deux fois son écart type. Cela répond aux besoins de 97,5 % de la population.

En raison d'une grande variabilité des besoins individuels, les apports recommandés doivent être regardés comme des données statistiques utilisables à l'échelle d'une population mais avec prudence pour un individu donné. Ces références nutritionnelles sont ainsi employées pour des recommandations nutritionnelles dans les politiques de santé publique.

L'apport satisfaisant (AS) ou *adequate intake* est la valeur fixée lorsqu'une RNP ne peut pas être établie car un besoin moyen ne peut être déterminé en raison de données insuffisantes notamment. Il s'agit d'un niveau d'absorption quotidien moyen pour un nutriment observé chez une population ou un sous-groupe de personnes apparemment en bonne santé et pour lequel le statut nutritionnel est jugé suffisant (10).

L'intervalle de référence (IR) ou *reference intake range for macronutrients (RI)* est une valeur nutritionnelle de référence caractéristique des macronutriments énergétiques et exprimée sous la forme d'un pourcentage de l'apport énergétique total. On entend par IR l'intervalle d'apports adéquats pour maintenir une population en bonne santé et associés à un faible risque de maladies chroniques sélectionnées (10).

Le concept des valeurs nutritionnelles de référence recouvre également la limite supérieure de sécurité (LSS) ou *tolerable upper intake level*. Sur une longue période de consommation, il s'agit de « l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population » (11).

Les valeurs nutritionnelles de référence ne sont pas des normes contraignantes mais doivent être entendues comme des repères numériques pour maintenir un bon état de santé au sein de la population étudiée.

II. BESOINS NUTRITIONNELS DU NOURRISSON EN BONNE SANTE

1. Rappels physiologiques

L'organisme du nourrisson ne fonctionne pas, par extrapolation, comme celui d'un adulte miniature. C'est un être en développement avec des caractéristiques physiologiques et des besoins spécifiques à cette période de forte activité métabolique. Pour la détermination des besoins nutritionnels, deux différences majeures sont à souligner entre l'organisme d'un nourrisson et celui d'un adulte : un taux de croissance très rapide et une immaturité physiologique des systèmes organiques (12).

Les besoins nutritionnels des nourrissons sont déterminés par les exigences de croissance et par la tolérance des systèmes organiques immatures. Un régime alimentaire approprié pour un nourrisson devrait fournir les nutriments dans les quantités adéquates et selon un équilibre optimum. Ce régime alimentaire doit permettre une croissance normale malgré des réserves métaboliques plutôt pauvres à cet âge. L'aliment idéal pour un nourrisson est le lait maternel de sa propre mère (13).

Considérant le taux de croissance,

Le taux de croissance au cours de la première année de vie est beaucoup plus rapide qu'à n'importe quel moment de l'enfance : la taille gagne 25 cm en moyenne la première année de vie, puis 12,5 cm entre 1 et 2 ans (14). Le poids de naissance double au cours des six premiers mois et triple d'ici à la fin de la première année. De 0 à 3 ans, le poids du bébé passe de 3,5 kg à 12 kg en moyenne, sa taille est multipliée par 2 et sa masse osseuse par 4 (15).

Considérant l'immaturité digestive du nourrisson,

Chez le nourrisson, l'ingestion de lait se réalise au terme d'une série coordonnée d'évènements en trois temps : le temps buccal avec le réflexe de succion, le temps pharyngé et finalement le temps œsophagien avant l'entrée du bol alimentaire dans l'estomac (16). Concernant la motricité de l'œsophage, il peut exister chez le nourrisson une immaturité du sphincter œsophagien inférieur à l'origine soit d'une hypotonie en dehors des repas soit de relaxations transitoires inappropriées. Eventuellement, il peut exister un ralentissement de la vidange gastrique. Des remontées passives d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage peuvent survenir chez 40 à 70 % des nourrissons de moins 3 ans (17) et plus généralement tout au long de la première année de vie du nourrisson. Le plus souvent bénigne, cette symptomatologie est identifiée sous l'expression de reflux gastro-œsophagien.

Conjointement au développement de la motricité digestive, la maturation enzymatique de l'appareil digestif du nouveau-né est en cours d'acquisition. Durant la première partie de la vie, l'estomac de l'enfant correspond à un petit volume : de 30 ml à 1 semaine à environ 120 ml à partir de la première semaine (18). En conséquence de ce faible volume disponible, l'enfant doit manger régulièrement, y compris pendant la nuit. La ration journalière doit être divisée en plusieurs petits repas : « six repas de 90 g en moyenne jusqu'à 1 mois, six biberons de 120 g jusqu'à 2 mois, cinq repas de 150 g jusqu'à 3 mois, cinq repas de 180 g jusqu'à

4 mois » (19). Le volume de suc gastrique, la concentration en acide chlorhydrique nécessaire à maintenir un pH faible pour la coagulation de la caséine et une action enzymatique optimale, et la sécrétion de pepsine sont beaucoup plus faibles que chez l'adulte (16) (20). Vers l'âge de trois mois, le taux de sécrétion enzymatique par rapport au poids corporel est d'environ la moitié de celui de l'adulte. L'estomac du nourrisson n'atteint sa maturité fonctionnelle qu'à l'âge de 2 ans environ.

Les sécrétions du pancréas, de l'intestin et de la bile sont aussi considérablement limitées. Bien que la production de lipase soit suffisante même si quantitativement inférieure à celle de l'adulte, la pauvreté en sels biliaires limite d'autant l'absorption des graisses au cours du premier mois de la vie. Toutefois, le coefficient d'absorption des graisses présentes dans le lait maternel est nettement supérieur, autour de 80 % dès le premier jour pour augmenter rapidement à un taux de 95 %, contre 60 à 80 % à trois mois avec du lait de vache (21). La synthèse de diverses enzymes qui digèrent les glucides se développe. La synthèse de la lactase intervient assez tardivement entre le 6^{ème} et 7^{ème} mois de la vie fœtale mais est fortement développée à la naissance (16). La maltase et la sucrase sont normalement synthétisées dès la naissance.

Un autre facteur physiologique limitant est lié à la tolérance intestinale moindre du nourrisson et à la pression osmotique exercée par les nutriments sous forme de mono- ou disaccharides à forte osmolalité.

C'est cette immaturité de la motricité et des fonctions digestives enzymatiques qui explique la grande majorité des troubles bénins observés chez les nourrissons au cours des premiers mois de vie. Les sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires sont encore limitées et cette insuffisance bien que normale peut générer des troubles digestifs plus ou moins marqués voire une diminution de l'absorption intestinale des nutriments chez le nourrisson (16).

2. L'eau, une composante essentielle de l'alimentation

1. Notions relatives au besoin hydrique du nourrisson

L'eau est un nutriment certes non énergétique mais indispensable à tous les âges. En plus du lait maternel chez le nourrisson partiellement allaité, l'eau est la seule boisson indispensable. La quantité d'eau nécessaire au quotidien est intimement liée aux fonctions de l'eau et aux mécanismes impliqués dans l'équilibre hydrique (22). Les besoins journaliers sont aussi variables en fonction des périodes de la vie et évoluent de façon « inversement

proportionnelle à la taille du compartiment lipidique » (23). Le besoin en d'eau est relativement plus important chez le jeune nourrisson (x3) que chez l'enfant entre 6 et 12 mois (x2) et que chez l'adulte.

A la naissance, l'eau constitue environ 75 % du poids corporel. À partir de quatre mois et jusqu'à l'âge adulte, la masse hydrique représente 60 % du poids corporel chez l'homme adulte et 50 à 55 % chez la femme (24). L'eau est impliquée dans pratiquement toutes les fonctions de l'organisme humain. Principal élément constitutif des cellules, tissus et organes du corps humain, l'eau assure des rôles essentiels et participe à la construction, la thermorégulation, au transport et finalement assure un rôle chimique en tant que solvant, un réactif pour les réactions chimiques et un produit du métabolisme oxydatif (25).

Toutefois, l'organisme n'est pas capable de la synthétiser en quantité suffisante. L'apport hydrique exogène grâce à l'eau de boisson et celle des aliments ingérés doit ainsi répondre à cette insuffisance organique dans l'objectif de maintenir la balance hydrique. A défaut, la non couverture du besoin hydrique peut se traduire par un impact direct sur la santé et l'apparition à court ou moyen terme de pathologies liées à un état de déshydratation (22).

Le bébé a une hydrolabilité importante et est de fait particulièrement exposé au risque de pertes hydriques lors de vomissements et de diarrhées qui peuvent tous deux représenter une perte importante d'eau corporelle. En comparaison avec les adultes, les nourrissons ont une charge hydrique totale et un rapport surface sur poids corporel supérieurs, une fonction rénale encore immature qui limite d'autant plus la capacité à excréter les solutés et à concentrer les urines. Enfin, la moindre capacité à exprimer la soif représente un risque additionnel favorisant la survenue d'un état de déshydratation (26). Il est donc essentiel de fournir au nouveau-né une quantité d'eau suffisante à fréquence régulière.

2. Les besoins en eau du nourrisson

Les récentes recommandations relatives aux besoins en eau ont été publiées en 2010 par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA – *European Food Safety Authority*) (24). L'avis explicite les besoins hydriques pour chaque groupe de population en se référant à la consommation de boissons des populations européennes et ses apports énergétiques. Ces valeurs de référence sont valables pour un climat tempéré et une activité physique modérée.

Les besoins hydriques du nourrisson sont plus importants que ceux de l'adulte et sont fonction de l'âge, de l'apport énergétique, de la production d'urine et de l'activité. Selon l'EFSA, pour

le nourrisson de moins de 6 mois, les volumes de lait consommés peuvent servir de base à l'estimation des apports hydriques satisfaisants (AS) et tenant compte de la teneur naturelle en eau du lait maternel (87 %). Un volume moyen de lait maternel équivaut alors à une consommation totale d'eau de 680 ml / jour soit de 100 à 190 ml / kg par jour. A cette période et en conditions normales, les besoins hydriques sont couverts par l'allaitement maternel et / ou la consommation de préparations infantiles. Sauf avis médical contraire, les enfants n'ont pas besoin d'un apport hydrique supplémentaire avant l'âge de 6 mois (27).

Pour les enfants de 6 à 12 mois, une consommation totale d'eau de 800 à 1000 ml / jour soit 110 ml / kg par jour est jugée adéquate par l'EFSA, l'apport hydrique étant assuré d'une part grâce à la consommation du lait maternel et / ou de préparation de suite et d'autre part par les aliments solides progressivement introduits au cours de la diversification alimentaire.

3. Le besoin énergétique

1. Notions relatives au besoin énergétique du nourrisson

L'organisme humain a un besoin d'énergie pour exécuter et réguler tous les processus biochimiques qui maintiennent les structures et les fonctions et aussi pour effectuer des activités physiques. Le bilan énergétique est dit équilibré lorsque les apports énergétiques totaux sont strictement égaux aux dépenses.

Le besoin en énergie est la quantité d'énergie alimentaire nécessaire pour équilibrer la dépense énergétique afin de maintenir la masse corporelle, la composition corporelle et un niveau d'activité physique compatible avec une bonne santé à long terme (28). Cela comprend l'énergie nécessaire à la croissance et au développement des enfants. Les apports énergétiques conseillés pour les jeunes enfants sont calculés à partir des dépenses énergétiques majorées par la quantité d'énergie stockée dans les tissus au cours de la croissance. Lorsque les apports en énergie ne sont pas équivalents aux dépenses, on observe alors soit un excès soit une insuffisance d'énergie (23). L'indice de masse corporelle (IMC) ou *Body Mass Index* se calcule en divisant le poids de l'individu exprimé en kilogrammes par sa taille en mètres et portée au carré (P/T^2). Pour interpréter l'IMC de l'enfant et en raison de la variation de la constitution corporelle générée au cours de la croissance, on emploie les courbes anthropométriques pour chaque sexe entre 1 mois à 18 ans. L'interprétation des mesures est ensuite basée sur une analyse combinée de la taille, du poids et de l'indice de masse corporelle en considérant également les tailles des parents, les mesures antérieures réalisées chez l'enfant et le stade pubertaire (29).

Alors que les valeurs nutritionnelles de référence pour les protéines et divers micronutriments sont données sous forme d'un ensemble de valeurs comprenant les BNM, les RNP et les niveaux d'absorption maximale tolérable (LSS), les valeurs de référence pour l'énergie sont fournies en tant que besoin nutritionnel moyen (30), l'équilibre pondéral étant réalisé lorsque les apports énergétiques sont strictement égaux aux dépenses et qu'une marge supplémentaire n'est de fait pas pertinente quelle que soit la population.

Les coefficients de conversion tels qu'établis par Atwater et Benedict en 1899 permettent de calculer la teneur énergétique des aliments en tenant compte de leur composition en macronutriments : 4 kcal / g pour les glucides et pour les protéines, 9 kcal / g pour les lipides et 2 kcal / g pour les fibres solubles partiellement digestibles.

Chez le jeune enfant, la notion de dépense énergétique de base est le plus souvent remplacée par celle de dépense énergétique de repos le plus à distance possible du dernier repas du fait que le jeûne prolongé (environ 12 heures) n'est techniquement pas réalisable chez ce sujet (23). Avant 1 an, la dépense énergétique de base ou de repos est de l'ordre de 50 à 70 kcal / kg / jour. La dépense liée à l'activité est très variable selon l'âge : inférieure à 20 kcal / kg / j avant 6 mois et inférieure à 40 kcal / kg / jour dans les 6 mois suivants.

2. Apports énergétiques conseillés

Au cours des 12 premiers mois de vie, les besoins énergétiques sont exceptionnellement importants en raison d'une forte activité métabolique liée à la croissance. Les valeurs pour les filles et les garçons sont comparables. La dépense énergétique en kg de poids corporel étant en augmentation continue et varie de 270 kJ / kg / jour en moyenne à la naissance à 380 kJ / kg / jour à 12 mois (12) (23). La dépense énergétique augmente aussi avec les périodes d'éveil et d'activité. En revanche, la quantité d'énergie stockée sous forme de protéines et lipides dans les tissus diminue progressivement car la croissance ralentit. Au final, les besoins totaux en énergie varient peu au cours de la première année de vie et sont approximativement de 385 kJ / kg / jour. Les besoins énergétiques en fonction de l'âge et du sexe sont rapportés dans le tableau 1.

Quant à la répartition qualitative de l'apport énergétique total, l'Anses a défini les intervalles de référence des macronutriments pour plusieurs tranches d'âge chez l'enfant (11). Pour la population de 0 à 1 an, la distribution est la suivante : 7 à 15 % de l'AET provenant des protéines, 40 à 50 % des glucides ; 50 à 55 % des lipides entre 0 et 6 mois. Les apports lipidiques devront évoluer pour atteindre 45 à 50 % de l'AET à 1 an.

Entre 1 et 3 ans, eu égard aux besoins nutritionnels élevés notamment sur le plan énergétique, les apports lipidiques sont maintenus à 45 à 50 % de l'AET. A partir de 3 ans, c'est essentiellement la part lipidique qui devra être progressivement réduite pour atteindre une contribution de 35 à 40 % de l'apport énergétique total, comme chez l'adulte. En parallèle, la part apportée par les glucides devra augmenter progressivement jusqu'à 40 à 55 % de l'AET.

Tableau 1. Apports énergétiques conseillés pour les nourrissons jusqu'à 1 an

ANC : apport nutritionnel conseillé

Age (mois)	Garçons		Filles	
	Poids (kg)	ANC (MJ (kcal) / j)	Poids (kg)	ANC (MJ (kcal) /j)
1	3,80	1,6 (382)	3,60	1,5 (359)
2	4,75	1,9 (454)	4,35	1,7 (406)
3	5,50	2,3 (550)	5,05	2,0 (478)
4	6,35	2,4 (574)	5,70	2,1 (502)
5	7,00	2,5 (598)	6,35	2,3 (550)
6	7,45	2,7 (645)	6,95	2,6 (621)
8	8,35	3,1 (741)	7,85	2,9 (693)
10	9,15	3,7 (884)	8,65	3,5 (837)
12	9,85	4,0 (956)	9,35	3,8 (908)

D'après MARTIN, Ambroise. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Ed. Tec & Doc, 2001.

4. Les besoins en protéines et acides aminés

1. Rappels sur les protéines

Les protéines, du grec *proetios* (« premier ») sont des macromolécules polypeptidiques de longueur variable composées de 30 (ou plus) unités de base appelées des acides aminés. Après l'eau, les protéines sont le deuxième composant le plus présent dans le corps. Il en existe une immense variété (environ 10 000) avec des fonctions toutes aussi diverses au sein de l'organisme. On distingue (31) (32) :

- Les protéines avec un rôle essentiellement structural (comme le collagène ou la kératine) qui participent notamment à la constitution des membranes cellulaires ou au renouvellement des phanères, de la peau et des tissus ;

- Les protéines ayant des fonctions motrices comme l'actine et la myosine intervenant dans la contraction musculaire ;
- Les protéines régulatrices, de reconnaissance et / ou d'interaction avec d'autres molécules aux nombreuses fonctions : protéines enzymatiques servant à la digestion alimentaire (comme les protéases ou les glycosidases), protéines hormonales (comme l'insuline), des protéines aux fonctions de transporteur (hémoglobine, albumine), de récepteur ou encore des protéines impliquées dans l'immunité, les étapes de transcription du génome, etc.

Les protéines alimentaires sont un composant essentiel du régime car elles fournissent de l'azote, un élément indispensable à l'organisme, des acides aminés ainsi que d'autres substances azotées métaboliquement actives (30). Chez tout organisme humain, une certaine quantité de protéines est nécessaire au quotidien pour compenser les pertes basales (par les selles, urines, phanères et sueurs), assurer le renouvellement cellulaire et particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge permettre une croissance staturo-pondérale normale (33). Il existe un équilibre dynamique entre d'une part la protéosynthèse et d'autre part la protéolyse. Cet équilibre du métabolisme protéique a un coût énergétique (34) qui représente environ 15 % du métabolisme de base. Sous la régulation de certaines hormones telles que les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance, le renouvellement protéique est plus important chez l'enfant que chez l'adulte (23).

Les besoins en protéines des nourrissons et des jeunes enfants comprennent deux éléments : l'exigence d'entretien et l'exigence de croissance. Les besoins en protéines peuvent être définis comme l'apport minimal qui conduira à un bilan azoté positif permettant ainsi chez les sujets une croissance normale avec une composition corporelle appropriée sans compromettre le bilan énergétique (30) ni dépasser les capacités hépatiques et rénales d'élimination.

2. Rappels sur les acides aminés

Il existe une grande variété d'acides aminés différents bien que seulement vingt soient utilisés par l'organisme humain pour les processus métaboliques et notamment la fabrication de protéines : ces acides aminés sont qualifiés de « protéogènes ».

L'apport alimentaire en protéines et de fait en acides aminés doit couvrir de manière combinée les exigences quantitatives (exprimée en g de protéines / jour) et celles qualitatives considérant des besoins variables aux différents moments du développement de l'enfant.

Toutes les protéines n'ont pas la même valeur nutritive (7). Les vingt acides aminés protéogènes sont importants dans le cadre de la protéosynthèse mais certains d'entre eux peuvent être synthétisés à partir d'autres précurseurs métaboliques : ils sont alors qualifiés d'« acides aminés non-essentiels » et sont au nombre de 3. Certains acides aminés sont des composants dits « essentiels » car ils n'ont pas de possibilité d'être synthétisés par l'organisme. Ils sont au nombre de 9, nécessairement d'origine exogène et apportés au travers de l'alimentation. Enfin, la littérature distingue les acides aminés dits « conditionnellement essentiels » (33) qui rassemble 8 acides aminés normalement synthétisés par l'organisme sauf au cours de circonstances où la demande particulièrement importante va dépasser la capacité basale de l'organisme à les synthétiser. Ces situations sont notamment rencontrées en cas de traumatisme, de chirurgie ou chez le nouveau-né au regard de l'immaturation des voies enzymatiques de synthèse *de novo* (34). Selon les sources bibliographiques, les dénominations d'« éléments indispensables », « non-indispensables » et « conditionnellement indispensables » peuvent être employées (34).

Tableau 2. Nom et symbole des 20 acides aminés protéogènes, essentiels et non-essentiels

Ac. aminés non-essentiels (peuvent être synthétisés par l'organisme)	Ac. aminés conditionnellement essentiels (peuvent être synthétisés, sauf en certaines circonstances)	Ac. aminés essentiels (non synthétisés, ils doivent être apportés par l'alimentation)
Alanine (Ala)	Arginine (Arg)	Histidine (His)
Acide aspartique (Asp)	Asparagine (Asn)	Isoleucine (Ile)
Acide glutamique (Glu)	Cystéine (Cys) *	Leucine (Leu)
	Glutamine (Gln)	Lysine (Lys)
	Glycine (Gly)	Méthionine (Met)
	Proline (Pro)	Phénylalanine (Phe)
	Sérine (Ser)	Thréonine (Thr)
	Tyrosine (Tyr) *	Tryptophane (Trp)
		Valine (Val)

* Nécessite des acides aminés précurseurs essentiels (méthionine et phénylalanine).

Adapté de (33).

Contrairement aux autres macronutriments, l'organisme ne dispose pas de réserves protéiques importantes. D'autre part, les protéines ne sont pas destinées à contribuer à la couverture des besoins énergétiques. En conséquence, les protéines doivent être apportées au travers de diverses sources alimentaires. La composition en acides aminés des protéines doit être prise en compte pour évaluer la qualité protéique de l'alimentation. Une protéine de haute qualité est une protéine qui fournit tous les acides aminés essentiels en quantité suffisante pour répondre aux besoins de la personne. Pour le nourrisson, le lait maternel en tant que source d'alimentation unique et spécifique des premiers mois de la vie est réputé apporter la totalité des protéines et des acides aminés essentiels nécessaires. Au regard de la réglementation européenne, le lait maternel est considéré comme la « protéine de référence » pour ce qui est de la quantité disponible de chacun des acides aminés essentiels et semi-essentiels. Sa composition en ces éléments notamment sert de base pour la formulation des préparations infantiles industrielles.

3. Les besoins en protéines du nourrisson

Les besoins en protéines sont exprimés en termes de protéines totales et d'acides aminés individuels, ce qui signifie que la quantité et la qualité des protéines fournies sont toutes les deux importantes. Plusieurs méthodes pour l'estimation des besoins protéiques sont disponibles. A titre d'exemple, il existe celle consistant en l'observation de la consommation spontanée de protéines chez un groupe de sujets sains. L'approche factorielle est celle retenue (30) pour déterminer les besoins moyens. Les besoins quotidiens en protéines du nourrisson sont déterminés en additionnant les besoins moyens estimés nécessaires à sa croissance et les pertes inévitables en azote au travers des urines, des selles et de la peau. Chez le nourrisson et l'enfant en bas âge, les recommandations en œuvre sont appelées « apports de sécurité » ou apports nutritionnels conseillés en protéines (32). Le niveau de sécurité prend en compte la variation intra-individuelle de la croissance, l'efficacité de la conversion des protéines alimentaires en protéines corporelles et la variabilité interindividuelle des besoins en protéines pour la croissance et l'entretien des tissus.

La croissance particulièrement rapide du nourrisson durant les premiers mois de vie induit un besoin relativement élevé en protéines. Plus la croissance est rapide, plus les besoins en protéines dédiés à la croissance sont importants. Les apports nutritionnels conseillés en protéines sont d'environ 9,5 g / j entre 1 mois et 6 mois, avec une baisse relativement rapide des besoins en protéines durant les premiers mois de vie. Dès le sevrage, cette quantité devra

légèrement augmenter : entre 10 et 11 g / j jusqu'à l'âge de 2 ans, pour tenir compte de la baisse de la qualité nutritionnelle des protéines fournies par les aliments variés au cours de la diversification (7). Quant à la répartition quantitative, les protéines doivent contribuer à environ 10 % de l'apport énergétique total et ne devraient pas y contribuer au-delà de 15 % (11).

Tableau 3. Apports nutritionnels conseillés en protéines (apports de sécurité) pour les nourrissons et enfants en bas âge au biberon de la naissance à 3 ans

Age (mois)	Poids moyen * (kg)	Entretien (g / j)	Croissance (g / j)	Total		ANC (g / j)
				(g / j)	(g / kg / j)	
0-1	3,860	2,8	4,2	7,0	1,80	10,0
1-2	4,770	3,5	3,8	7,3	1,50	10,1
2-3	5,670	4,1	3,2	7,3	1,30	9,8
3-4	6,400	4,5	2,5	7,0	1,10	9,1
4-5	6,930	4,8	2,1	6,9	1,00	8,8
5-6	7,410	5,1	2,0	7,1	0,95	9,0
6-9	8,200	5,4	2,0	7,4	0,90	9,4
9-12	9,200	6,1	1,8	7,9	0,86	9,9
12-24	10,510	7,2	1,0	8,2	0,72	10,2
24-36	12,400	8,5	0,9	9,4	0,76	11,7

* Poids moyen des garçons et des filles (Fomon et al., 1982).

D'après (32).

Les besoins en lien avec la croissance diminuent progressivement en raison de la diminution de la vitesse de croissance tandis que les besoins nécessaires à la maintenance augmentent étant proportionnels au poids et à la taille.

En règle générale, la consommation spontanée de protéines dans les pays développés couvre très largement les besoins (34) étant voire supérieure aux recommandations. Dans le cas d'enfants non exclusivement allaités, les apports protéiques se situent entre 2,6 et 3,8 g / kg / j (14 et 37 g / j) chez les enfants de moins d'un an et sont supérieurs à 4,0 g / kg / j (46 g / j) entre 13 et 30 mois (35) soit des quantités plus de trois fois supérieures et par conséquent excédentaires sur les taux en acides aminés. La surconsommation de protéines au cours de la

petite enfance semble avoir des effets délétères à moyen et probablement à long terme : excès de poids, genèse de l'obésité, hypertension artérielle (32) (36) (37). Enfin, au-delà de 15 % d'un apport énergétique total provenant des protéines chez les enfants de moins de 3 ans, l'Anses relate « un risque de développer une obésité avant l'âge de 10 ans » (38). Sauf chez l'enfant strictement nourri au lait maternel, il est toutefois difficile de respecter les recommandations en matière d'apports protéiques en raison de la couverture simultanée en calcium et fer qui entraîne de fait un dépassement de l'apport protéique (23).

L'excès de protéines dans le régime alimentaire peut aussi engendrer une surcharge pour le système rénal encore immature du nourrisson. L'excès de protéines oxydées entraîne la formation d'une grande quantité d'urée dans le sang, principale forme d'élimination des déchets azotés. Ce métabolite devant être excrété par les reins.

4. Les besoins en acides aminés chez le nourrisson

Notons que la taurine est considérée comme un acide aminé indispensable chez l'enfant prématuré en raison d'une immaturité des voies enzymatiques assurant sa synthèse. De même, un apport par l'alimentation de cystéine est indispensable (36), la capacité de synthèse à partir de la méthionine étant encore immature. L'estimation des besoins quotidiens en acides aminés peut être effectuée par la méthode factorielle selon l'évaluation des besoins de croissance et d'entretien (34). Il faut également tenir compte que pour le besoin d'entretien, la protéolyse ne conduit pas à l'élimination totale des acides aminés libérés puisqu'une partie est recyclée dans le cadre de la protéosynthèse. Chez le nouveau-né, le besoin d'entretien évalué par la méthode factorielle représente 13 % de la quantité de protéines renouvelées chaque jour (34). Les besoins moyens, apports nutritionnels conseillés et consommation moyenne d'acides aminés indispensables entre 0 et 6 mois sont établis dans le rapport de 2007 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments « *Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations* ». Aucune limite supérieure de sécurité n'est déterminée pour aucun des acides aminés.

5. Les besoins en lipides

1. Rappels sur les lipides

Du grec *lipos* signifiant « gras », les lipides se caractérisent par leur insolubilité dans l'eau. Ils sont par contre solubles dans la plupart des solvants organiques (par exemple : le benzène, le chloroforme). Pour le grand public, l'image des lipides au sens générique du terme est majoritairement négative en raison de leur implication dans le développement de certaines maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité en particulier dans les pays occidentaux et à leur emploi parfois « invisible » ou jugé excessif dans des produits alimentaires manufacturés (39). On distingue deux grandes familles de lipides (31) :

- Les lipides simples : des composés ternaires constitués uniquement de C, H, O dont on différencie les stérols (cholestérol), les phytostérols, les triglycérides et les acides gras (saturés ; mono-insaturés ; poly-insaturés) ;
- Les lipides complexes qui renferment de l'azote, du phosphore ou du soufre dont on distingue les phospholipides et les glycolipides.

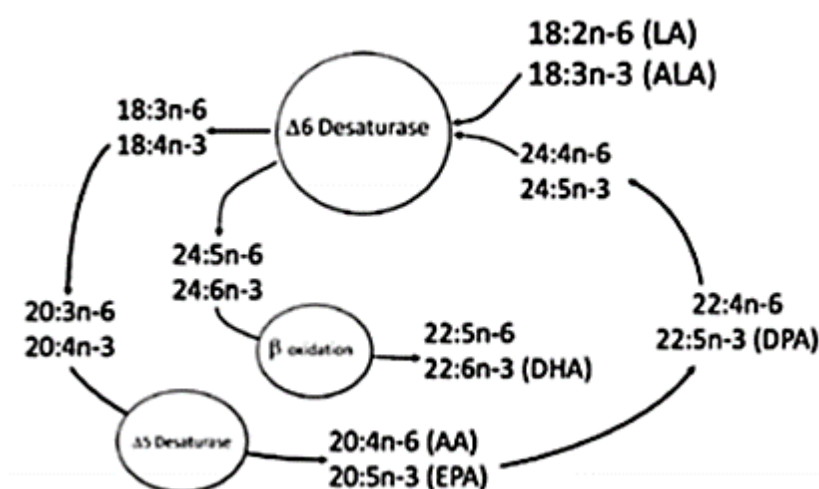
Les lipides assurent de nombreux rôles essentiels (31). De par leur forte densité calorique de 9 kcal / g (37 kJ / g) supérieure à celle des glucides ou des protéines (4 kcal / g soit 17 kJ / g), les lipides contribuent fortement à la couverture des besoins énergétiques et constituent également une forme de réserve énergétique majoritairement localisée dans le tissu adipeux. Alors que le glycogène (la forme de stockage des glucides, en particulier dans le foie et les muscles squelettiques) est rapidement mobilisable, il ne peut fournir l'énergie requise par l'organisme seulement pendant quelques heures en raison de réserves moins importantes que les réserves adipeuses. La graisse de ce tissu est plus lentement mobilisable mais fournira l'énergie nécessaire à l'organisme pour plusieurs jours. L'énergie concentrée dans les graisses est particulièrement importante pour l'alimentation des nourrissons en donnant au nourrisson une partie de l'énergie dont il a besoin, sous forme concentrée et en un volume que son petit estomac peut contenir. De plus, les graisses n'augmentent pas l'osmolalité de l'aliment ni ne contribuent à augmenter la charge rénale en solutés. Le tissu adipeux assure également un rôle d'isolant thermique et une activité endocrine notamment en assurant la sécrétion de substances comme la leptine. Les lipides sont le principal constituant des membranes cellulaires (phospholipides) garantissant l'intégrité et la rigidité de la cellule. Les nutriments lipidiques permettent aussi le transport des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en tant que précurseurs de molécules interviennent dans certaines voies métaboliques.

2. Focus sur les acides gras poly-insaturés essentiels

Il est aussi pertinent de s'attarder sur la qualité des graisses apportées par l'alimentation, toutes n'étant pas équivalentes. L'alimentation fournit des acides gras dits essentiels (AGE) car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme. Parmi les AGE, on distingue l'acide linoléique C18:2 n-6 (LA) et l'acide α -linolénique C18:3 n-3 (AAL). Ils jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité et de la fonction des membranes cellulaires, en particulier du tissu cérébral. De plus, ils sont convertis en acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPI-LC). Egalement présents dans le lait maternel, ces AGPI-LC sont fortement impliqués dans le développement du système nerveux central et de la rétine. Ils font également partie des structures membranaires et sont des précurseurs de substances métaboliquement actives appelées « eicosanoïdes », notamment les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes qui interviennent dans les processus d'immunité, de coagulation et d'inflammation (40). Rare dans les pays développés, la carence en AGE se manifeste ordinairement par un retard de croissance, des troubles du développement psychomoteur et une dermatite (7).

Figure 1. Voies métaboliques de l'acide linoléique et de l'acide α -linolénique en acides gras poly-insaturés à longue chaîne

AA : Acide arachidonique (C20:4 n-6) ; EPA : Acide eicosapentaénoïque (C20:5 n-3) ;
DHA : Acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3) ; DPA : Acide clupanodonique (C22:5 n-3)



D'après (40).

3. Les besoins en lipides du nourrisson

Etant donnée l'importante implication des lipides dans de nombreux et divers processus métaboliques de l'organisme, il est vital que l'apport en matière lipidique soit suffisant et qualitativement adéquat chez le nourrisson et le jeune enfant en raison du développement très rapide des structures cellulaires et particulièrement cérébrales à cette période de la vie.

Les données sont insuffisantes pour déterminer des quantités absolues de lipides et d'acides gras nécessaires pour l'intégrité métabolique et la santé humaine (30) (41) sauf pour la teneur inférieure en acides gras poly-insaturés essentiels. Les apports lipidiques adéquats chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois peuvent être déduits de ceux observés chez des nourrissons exclusivement nourris au sein (30). Le lait maternel reste la seule référence bien que la teneur en matières grasses du lait maternel exprimée en pourcentage de la teneur en énergie soit très variable et soumise à de nombreux facteurs de variation. En cas d'insuffisance de l'apport alimentaire chez la mère, la grande variabilité de sa teneur en DHA ne permet pas un apport optimal chez les enfants allaités (42). Quant aux préparations infantiles, le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie relevait en 2013 qu'« un tiers des préparations pour nourrissons » étaient enrichies en AGPI-LC conduisant à des apports en DHA et ARA souvent inférieurs à ceux recommandés (42).

Dans l'alimentation, la part calorique qu'occupe les acides gras totaux se différencie avant et après l'âge de 3 ans.

Tableau 4. Apports nutritionnels conseillés en lipides, acides gras essentiels et AGPI-LC pour le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant en bas âge

	Nourrisson 0 à 6 mois *		Nourrisson de 6 mois à 1 an **		Enfant en bas âge de 1 à 3 ans **	
	Références françaises	Référence européenne	Références françaises	Référence européenne	Références françaises	Référence européenne
Lipides totaux (% AET)	50 à 55	50 à 55	45 à 50	40	45 à 50	35 à 40
AL (% AET)	2,7	4	2,7	4	2,7	4

AAL (% AET)	0,45	0,5	0,45	0,5	0,45	0,5
DHA (mg / j)	0,32 % des AGT	100	70 mg ***	100	70 mg***	100 (< 24 mois)
DHA + EPA (mg / j)	EPA < DHA	–	–	–	–	250 (> 24 mois)
AA (mg / j)	0,5 % des AGT	140	–	–	–	–

* Les valeurs sont exprimées en % de l'AET ou en pourcentage des AGT pour une préparation pour nourrisson ou de suite apportant 70 kcal et 3,4 g de lipides pour 100 ml reconstitués.

** Les valeurs sont exprimées en % de l'apport énergétique total (AET) ou en mg.

*** La variabilité de la ration énergétique quotidienne ne permet pas d'exprimer ces ANC en pourcentage de l'énergie.

D'après (9) (11) (30).

Le rapport AL / AAL de ces deux acides gras devrait être compris entre 4 et 10 (7). Un excès d'apport en acide linoléique est à éviter en raison d'un phénomène de compétition avec l'acide α -linoléique pour la synthèse des AGPI-LC. Les graisses saturées doivent représenter 8 à 12 % de la ration énergétique. Ce n'est qu'à partir de 3 ans que les apports lipidiques doivent être progressivement modifiés afin de réduire la part totale des lipides à un taux de 35 à 40 % de la ration énergétique.

6. Les besoins en glucides

1. Rappels sur les glucides

Les glucides ou hydrates de carbone sont une vaste famille de molécules hétérogènes constituées de C, H et O et assurent essentiellement un rôle énergétique pour l'organisme. En l'absence de consensus, plusieurs classifications sont disponibles se basant sur divers critères (43). Au pluriel, le terme « sucres » est conventionnellement utilisé pour décrire les mono- et disaccharides alors qu'au singulier il fait référence au saccharose ou sucrose. On peut aussi classer les glucides en fonction de leur indice glycémique c'est-à-dire leur capacité à élever la glycémie. Les principaux glucides glycémiques sont le glucose et le fructose (des monosaccharides), le saccharose et le lactose (des disaccharides), les malto-oligosaccharides

et l'amidon (polysaccharide) (30). Les fibres alimentaires sont des polymères glucidiques composés de trois unités monomériques ou plus, qui ne sont ni digérées ni absorbées dans l'intestin grêle humain.

L'intérêt considérable des glucides est de fournir à l'organisme, après plusieurs étapes d'hydrolyse enzymatique, des substrats sous forme de monosaccharides facilitant ainsi leur absorption au niveau de l'intestin grêle (43) (44). Les glucides ont un rôle énergétique avant tout en apportant rapidement des calories disponibles et facilement métabolisées pour prévenir l'hypoglycémie et la cétose. L'oxydation d'un gramme de glucides rapporte 4 kilocalories (environ 17 kilojoules). Il est plus faible pour les fibres (2 kcal / g soit environ 8 kJ / g). Dans la cellule, la phosphorylation du glucose par l'hexokinase en présence d'adénosine triphosphate (ATP) conduit à la formation de glucose-6-phosphate, métabolite de départ pour les différentes voies métaboliques. Le glucose libre n'est pas utilisé comme élément de réserve, c'est le glycogène qui assure ce rôle. Le glycogène est un polysaccharide dont les unités de base sont du D-glucose liées entre elles par des liaisons 1-4 et 1-6 (45). Les réserves de glycogène se situent au niveau du foie et des muscles. Enfin, une faible partie des glucides de l'organisme ont une fonction dite de constitution. Ils entrent dans la composition de molécules importantes (par exemple, ribose et désoxyribose des acides nucléiques) ou de certains tissus fondamentaux.

2. Chez le nourrisson

Les glucides sont nécessaires dans l'alimentation du nourrisson, principalement en tant que source d'énergie rapidement disponible. La qualité et la quantité de glucides sont le principal déterminant de l'osmolalité de l'alimentation, les graisses et les protéines étant de grosses molécules qui, n'exercent aucune pression osmotique significative. Au contraire, les mono- et disaccharides exercent une forte pression osmotique. Les maltodextrines sont des petits polysaccharides obtenus après hydrolyse acide ou enzymatique de l'amidon et sont de fait plus facilement digérées dans l'intestin grêle que l'amidon. Cette caractéristique explique leur utilisation fréquente dans les préparations pour nourrissons.

Les références nutritionnelles pour l'apport en glucides doivent être déterminées en considérant la somme des apports caloriques cibles et l'atteinte des apports de référence en protéines et lipides. Les besoins alimentaires absolus en glucides ne sont pas connus avec précision, ils dépendent des quantités de graisses et de protéines ingérées (41). Dans ses avis de 2010 et 2013, l'EFSA ne définit aucune référence nutritionnelle pour l'apport glucidique

chez les nourrissons. Par référence au lait maternel, l'EFSA établit toutefois qu'avec un contenu calorique du lait humain compris entre 272 et 280 kJ / 100 ml (65 à 67 kcal / 100 ml), un intervalle de référence entre 40 et 45 % de l'apport énergétique total apporté par des glucides peut être considéré comme adéquat pour la majorité des nourrissons de moins de six mois (30) (44). De la même manière, l'Anses établit des apports en glucides de l'ordre de 40 à 50 % de l'AET pour les enfants de moins de 3 ans (11). Les graisses sont utilisées comme source d'énergie lorsque les quantités de glucides consommées ne permettent pas de répondre aux besoins énergétiques. Elles sont catabolisées de manière à former des corps cétoniques. La cétose se caractérise par l'accumulation de corps cétoniques dans le sang et dans l'urine. La cétose est mal tolérée chez les nourrissons et provoque des vomissements. Les nourrissons doivent ainsi absorber régulièrement des quantités de glucides pour éviter l'hypoglycémie et la cétose.

7. Les besoins en minéraux et oligo-éléments

1. Définitions

Nombreux constituants apportés par l'alimentation sont nécessaires en faible quantité pour le bon fonctionnement des processus métaboliques et pour un état de santé optimal. Ces substances : minéraux, oligo-éléments et vitamines sont qualifiés de « micronutriments » (31) par opposition aux macronutriments (protéines, glucides, lipides) dont les besoins journaliers sont quantitativement plus importants. S'ils n'apportent pas d'énergie, leur rôle davantage qualitatif est tout à fait indispensable à l'organisme et aux fonctions physiologiques (4). Une carence totale ou partielle d'un ou plusieurs de ces éléments peut générer divers symptômes plus ou moins spécifiques et de gravité variable en perturbant le fonctionnement normal des transformations métaboliques.

Le sodium, le chlore, le calcium, le phosphore, le magnésium et le potassium sont les minéraux dont l'apport quotidien respectif doit se situer à plusieurs dizaines de milligrammes. Les oligo-éléments comme le zinc, le cuivre, le manganèse, le sélénium, le fluor et l'iode nécessitent un apport respectif moindre (de l'ordre du mg ou du microgramme). Le fer a une position intermédiaire en raison de la variabilité notable des besoins au sein des populations (31).

Sur le plan qualitatif, les nourrissons et les jeunes enfants ont besoin des mêmes minéraux que les enfants plus âgés et les adultes, toutefois en quantité plus importante par kilogramme de poids corporel en raison de la vitesse de croissance élevée du nourrisson. Nous discuterons

des fonctions de chacun des minéraux et du fer ainsi que des besoins du nourrisson et du jeune enfant.

2. L'élément sodium

Principales fonctions

Le sodium est le principal cation du liquide extracellulaire. Il est généralement présent en tant que chlorure de sodium. Cet électrolyte est en permanence échangé entre le compartiment extra- et intracellulaire grâce à la pompe Na^+/K^+ -ATPase afin de maintenir une homéostasie finement régulée (23). Ainsi, le sodium participe à l'équilibre hydro-électrolytique en régulant la pression osmotique et le volume du liquide extracellulaire (volémie). Le sodium et le chlorure interviennent tous les deux dans l'homéostasie acido-basique. Il joue un rôle majeur dans l'absorption intestinale du chlore, des acides aminés, du glucose et de l'eau et dans leur réabsorption au niveau rénal. Enfin, il assure le maintien du potentiel membranaire pour les transmissions nerveuses et les contractions musculaires (11). L'excès de sodium peut entraîner un œdème et une hypertension. Beaucoup plus rare, la carence en sodium génère une déshydratation et une insuffisance rénale fonctionnelle.

Références nutritionnelles en sodium

A partir des teneurs moyennes relevées dans le lait maternel, un apport de 120 mg par jour est jugé satisfaisant par l'EFSA pour la majorité des nourrissons au cours du premier semestre de vie. Au-delà et jusque 3 ans, un apport à hauteur de 170 à 370 mg de sodium par jour est jugé satisfaisant (30).

3. L'élément chlore

Principales fonctions

Après le sodium, l'anion chlorure est le principal soluté de l'eau extracellulaire. Il assure un rôle important dans la régulation de la pression osmotique en combinaison avec le sodium. Il intervient également au niveau gastrique sous forme d'acide chlorhydrique pour concourir à la digestion des aliments. La carence alimentaire en chlorures est très rare.

Références nutritionnelles en chlore

Un apport de 300 mg / j est jugé satisfaisant par l'EFSA au cours du premier semestre de vie. Au-delà et jusque 3 ans, l'apport de référence est fixé entre 270 et 570 mg / j (30).

4. L'élément calcium

Principales fonctions

La teneur en calcium du corps humain est de 25 à 30 g à la naissance (soit 0,8 % du poids corporel) (46) essentiellement fixé au cours du dernier trimestre de grossesse. Plus de 99 % du calcium total du corps se trouve dans les os et les dents dont il assure la rigidité sous forme d'hydroxyapatite cristallisée et de phosphate calcique.

La quantité de calcium retrouvée dans les tissus mous et les fluides corporels est assurée constante. Le stock calcique extracellulaire sert de source pour l'ostéosynthèse et cet élément intervient également dans la coagulation sanguine, le contrôle de la contraction musculaire, la transmission nerveuse, la fonction vasculaire et l'adhésion intercellulaire (11). Une carence en calcium chez les nourrissons entraîne un défaut de minéralisation de l'os (ostéomalacie) et des dents, un retard de croissance, une hypocalcémie.

Références nutritionnelles en calcium

La minéralisation du squelette est d'autant plus importante que la croissance est rapide requérant ainsi des apports importants. L'apport calcique doit contribuer à une minéralisation adéquate mais aussi à augmenter la densité minérale pour atteindre un pic optimal de masse minérale osseuse à la fin de la croissance. L'apport calcique doit tenir compte du coefficient d'absorption intestinale et de l'apport conjoint en phosphore et en vitamine D (7).

L'EFSA considère des apports quotidiens suffisants de 200 mg de la naissance à 6 mois ; de 400 mg de 6 à 12 mois et de 600 mg jusqu'au 36^{ème} mois (30). Les apports nutritionnels conseillés pour la population française sont de 400 mg / j les six premiers mois puis de 500 mg / j jusque l'âge de 3 ans (9).

5. L'élément phosphore

Principales fonctions

Le phosphore en tant que phosphate (de calcium ou de potassium) est un nutriment essentiel ayant un rôle double, structural et fonctionnel. Cet élément chimique est impliqué dans de nombreux processus physiologiques comme le cycle énergétique de la cellule, la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme, en tant que constituant de la membrane cellulaire (sous forme phospholipides), la signalisation cellulaire et dans la minéralisation des os et dents (sous forme d'hydroxyapatite) (46). Le métabolisme du phosphore est étroitement lié à celui du calcium en raison de l'action des hormones régulatrices du calcium. Un excès d'apport à long terme peut engendrer une hyperparathyroïdie secondaire et une perte de masse osseuse (si le rapport calcium / phosphore < 1) (23).

Références nutritionnelles en phosphore

L'EFSA considère des apports suffisants de l'ordre de 100 mg / j de la naissance à 6 mois ; de 300 mg / j de 6 à 12 mois et de 460 mg / j jusqu'au 36^{ème} mois (30). Les apports adéquats pour la population française sont de 100 mg / j les six premiers mois puis de 275 mg / j de 6 à 12 mois (9).

Alors que les adultes peuvent tolérer un rapport calcium / phosphore variable dans leur régime alimentaire, les nourrissons sont plus sujets aux perturbations de leur métabolisme calcique. Un rapport molaire Ca / P situé entre 0,9 et 1,7 est généralement considéré comme sûr (30).

6. L'élément magnésium

Principales fonctions

Elément ubiquitaire, le magnésium est un cofacteur critique de très nombreuses réactions enzymatiques entrant notamment en jeu dans le métabolisme énergétique. Il joue également un rôle important dans la synthèse protéique et des acides nucléiques. Il a un effet stabilisant et protecteur sur les membranes cellulaires. Enfin, le magnésium est considéré comme essentiel au maintien de l'homéostasie du calcium, du potassium et du sodium (23) (46).

Références nutritionnelles en magnésium

L'EFSA considère des apports quotidiens suffisants de 25 mg de la naissance à 6 mois ; de 80 mg de 6 à 12 mois et de 85 mg jusqu'au 36^{ème} mois (30). Les apports nutritionnels conseillés pour la population française sont de 40 mg / j les six premiers mois puis de 75 mg / j de 6 à 12 mois puis de 80 mg / j jusque l'âge de 3 ans (9).

7. L'élément potassium

Principales fonctions

Principal cation intracellulaire de l'organisme, le potassium est essentiellement impliqué dans le potentiel membranaire en particulier au niveau du cardiomyocyte. Il intervient dans l'équilibre des fluides, des acides et des électrolytes. Il est indispensable à une fonction cellulaire normale. Il est également engagé dans la sécrétion d'insuline et joue un rôle prépondérant dans la transmission de l'influx nerveux (11) (46).

Références nutritionnelles en potassium

L'EFSA considère des apports suffisants de 400 mg / j de la naissance à 6 mois puis de 800 mg / j de 6 mois à 3 ans (30).

Notons que des quantités excessives des minéraux majeurs, à savoir sodium, calcium, phosphore, potassium et chlorures, peuvent avoir plusieurs effets indésirables voire délétères, et notamment entraîner une surcharge rénale en solutés.

8. L'élément fer

Principales fonctions

Le fer est un élément essentiel avec un rôle capital dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction et intervient dans l'activité de nombreuses enzymes. La majorité du fer est présente sous forme hémunique, le fer étant associé à l'hémoglobine et à la myoglobine (11). Un déficit d'apport occasionne une anémie, une altération du développement psychomoteur, des performances cognitives et une réduction de la fonction immunitaire (30). Dans les pays développés, la carence martiale est la plus fréquente des maladies nutritionnelles, notamment

chez le nourrisson et le jeune enfant (47). L'absorption du fer à partir du lait maternel (de l'ordre de 50 %) s'avère supérieure à celle des préparations pour nourrissons et des aliments complémentaires enrichis en fer (30). Une des difficultés à atteindre les apports quotidiens relève de la grande variabilité d'absorption du fer selon la source alimentaire et des potentielles interactions entre aliments consommés. Ceci explique que les valeurs de références soient plus élevées que les besoins effectifs.

Références nutritionnelles en fer

Le nouveau-né en bonne santé dispose d'un stock de fer accumulé au cours du dernier trimestre de grossesse soit environ 250 à 300 mg (75 mg / kg de poids corporel) (30). Ce fer couvrira les besoins au cours des quatre à six premiers mois de vie, ce qui explique pourquoi les apports en fer pendant cette période peuvent être exclusivement assurés par la consommation de lait maternel. L'EFSA considère des apports suffisants d'environ 0,3 mg / j de la naissance à 6 mois. En 2017, le groupe de travail multidisciplinaire de la Société Française de Pédiatrie a recommandé « une diversification dès 4 mois révolus pour des nourrissons exclusivement ou majoritairement allaités » avec des aliments riches en fer (47). Aucune recommandation spécifique n'est formulée quand les nourrissons consomment majoritairement une préparation infantile dès les six premiers mois.

De 6 mois à 3 ans, l'EFSA considère des apports suffisants à hauteur de 8 mg / j. Les apports journaliers conseillés pour la population française sont de 6 à 10 mg / j les douze premiers mois puis de 7 mg / jusque l'âge de 3 ans (9).

9. Les oligo-éléments

Outre les principaux minéraux, d'autres éléments essentiels sont présents en petites quantités dans les tissus et cellules de l'organisme. Ces oligo-éléments fonctionnent surtout comme des cofacteurs des métallo-enzymes. Certains composants ou substances de l'organisme nécessitent l'intervention de ces oligo-éléments pour maintenir leur intégrité structurelle et une fonction optimale.

Tableau 5. Principales fonctions des oligo-éléments et références nutritionnelles pour le nourrisson et l'enfant en bas âge

	Rôles principaux	Références nutritionnelles
Zinc	• Essentiel pour la croissance et le développement, la maturation testiculaire, la cicatrisation et la fonction immunitaire • Nécessaire au bon fonctionnement de nombreux complexes enzymatiques • Intervient dans le métabolisme des protéines et l'activation des ARN et ADN polymérases	• Les apports du lait maternel sont suffisants sur les quatre à six premiers mois de vie • EFSA, 2013 - o 0 – 6 mois : 2 mg / j (nourrisson allaité) - o 6 – 36 mois : 4 mg / j • ANC, 2001 - o 0 – 12 mois : 5 mg / j - o 12 – 36 mois : 6 mg / j
Cuivre	• Composant de nombreuses enzymes (cuproenzymes) et protéines • Nécessaire aux réactions d'oxydo-réduction et élimination des radicaux libres (superoxyde dismutase) • Intervient dans la qualité des cartilages et du tissu conjonctif, la minéralisation osseuse, le métabolisme du fer (synthèse de la transferrine)	• EFSA, 2013 - o 0 – 12 mois : 0,3 mg / j - o 12 – 36 mois : 0,4 mg / j • ANC, 2001 - o 0 – 12 mois : 0,4 à 0,7 mg / j - o 12 – 36 mois : 0,8 mg / j
Manganèse	• Composant ou activateur de nombreux systèmes enzymatiques • Impliqué dans les métabolismes glucidique, lipidique et des acides aminés • Nécessaire à la formation du cartilage et de l'os et intervient dans la cicatrisation	• Omniprésence, carence peu probable • EFSA, 2013 - o 0 – 6 mois : 0,003 mg / j - o 6 – 12 mois : 0,02 à 0,5 mg / j - o 12 – 36 mois : 0,5 mg / j
Sélénium	• Métalloïde présent notamment sous forme de sélénocystéine, un constituant des sélénoprotéines impliquées dans les réactions redox d'élimination des espèces réactives de l'oxygène	• EFSA, 2013 - o 0 – 6 mois : 12, 5 µg / j - o 6 – 12 mois : 15 µg / j - o 12 – 36 mois : 20 µg / j

	• Impliqué dans les fonctions immunitaire, reproductrice et l'humeur • La carence cause une cardiomyopathie, une altération de la fonction musculaire et une perte des pigments	• ANC, 2001 - o 0 – 6 mois : 15 µg / j - o 6 – 36 mois : 20 µg / j
Fluor	• Principalement associé aux tissus calcifiés (os et dents) en raison de sa forte affinité pour le calcium • Effet cariostatique sur la dentition de l'enfant et de l'adulte • La supplémentation chez le jeune enfant doit tenir compte de la quantité issue de l'eau de boisson, l'excès conduisant à des fluoroses osseuses et vertébrales	• EFSA, 2013 - o 0 – 6 mois : 0,08 mg / j - o 6 – 12 mois : 0,4 mg / j - o 12 – 36 mois : 0,6 mg / j • ANC, 2001 : apport conseillé / limite de sécurité - o 0 – 6 mois : 0,25 / 0,4 mg /j - o 6 – 12 mois : 0,24 / 0,5 mg /j - o 12 – 36 mois : 0,5 / 0,7 mg /j
Iode	• Fortement impliqué dans le développement cérébral du fœtus au cours des premiers mois de la grossesse • Indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3, T4) pour les processus de croissance et de maturation cellulaire • Interviennent dans la thermogénèse, l'homéostasie glucidique et lipidique • Sa carence est la cause la plus fréquente de retard mental évitable dans le monde	• EFSA, 2013 - o 0 – 36 mois : 90 µg / j • ANC, 2001 - o 0 – 6 mois : 40 µg / j - o 6 – 12 mois : 50 µg / j - o 12 – 36 mois : 80 µg / j

D'après (11) (30) (46).

8. Les besoins en vitamines

Les vitamines sont des micronutriments nécessaires en infimes quantités pour la croissance et le maintien des fonctions organiques. Elles ne fournissent pas d'énergie mais sont impliquées dans la régulation de plusieurs processus métaboliques et fonctions biologiques. Consommées à justes doses, leur rôle préventif est de plus en plus documenté. Des apports insuffisants en vitamines peuvent occasionner des troubles cliniques voire pathologiques. A l'inverse, une surconsommation peut avoir des effets toxiques à moyen ou long terme (48). L'organisme humain n'est pas capable de synthétiser ces nutriments à l'exception des vitamines K et D.

On distingue 13 vitamines selon 2 grands groupes en fonction de leur solubilité :

- Les vitamines liposolubles : A, D, E, K pour lesquelles en cas de surdosage l'accumulation dans les organes entraîne un risque potentiel de toxicité ;
- Les vitamines hydrosolubles du groupe B (B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8, B9, B12) et C pour lesquelles le risque éventuel de surdosage est moins fort car éliminées dans les urines.

Tableau 6. Principales fonctions des vitamines sur l'organisme et conséquences de la carence chez le nourrisson et l'enfant en bas âge

	Rôles principaux	Troubles en cas de carence (selon l'importance de la carence)
A (Rétinol)	• Maintien de l'intégrité des épithéliums muqueux • Rôle dans la fonction immunitaire • Nécessaire à la formation de rhodopsine (pigment rétinien) et à la prévention de la cécité nocturne	• Ralentissement de la croissance • Susceptibilité accrue aux infections • Troubles gastro-intestinaux, génito-urinaires et respiratoires (altération des membranes épithéliales) • Xérodermie, xérophtalmie, cécité nocturne voire cécité totale
D (Calciférol)	• Synthèse endogène par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action directe du rayonnement ultraviolet • Conversion en 1,25-dihydroxy-vitamine D : forme active • Régule l'absorption intestinale du Ca et P et rôle dans la minéralisation des os et des dents • Maintien de l'homéostasie calcique • Le Comité de nutrition de la SFP recommande une supplémentation de la femme enceinte et de l'enfant toute l'année jusqu'à 18 mois, et hivernale de 1 à 5 ans et à l'adolescence (49)	• Facteurs de risque de carence (23) : la saison, une forte nébulosité ou pollution atmosphérique, une forte pigmentation de la peau, des régimes alimentaires dépourvus de poissons gras, œufs, laitages • Diminution des concentrations sériques de Ca et P • Rachitisme de l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte, douleurs osseuses • Altérations du métabolisme musculaire, de la fonction respiratoire

E (α-tocophérol)	• Rôle antioxydant de la bicouche lipidique de la cellule, blocage de la peroxydation lipidique • Rôle essentiel dans la formation des globules rouges, des cellules musculaires et d'autres tissus	• La carence est rare chez l'adulte et ne se développe qu'après plusieurs années • Plus fréquente chez l'enfant et surtout le prématuré (23) • Syndrome neurologique progressif • Anémie hémolytique
K (Phyllo-quinone)	• Activation post-traduction des protéines dont les cofacteurs de la coagulation sanguine (II, VII, IX, X) • Impliquée dans la formation des os, de la dentine et du collagène	• Allongement du temps de Quick • Saignements internes et externes
B1 (Thiamine)	• Métabolisme des glucides et des acides aminés • Métabolisme énergétique	• Fatigabilité, irritabilité, perte d'appétit • Bériberi : polynévrite, œdème, insuffisance cardiaque
B2 (Riboflavine)	• Coenzyme de réactions redox • Métabolisme énergétique • Maillon de la chaîne respiratoire	• Carence rare, peut être observée en association avec d'autres carences nutritionnelles
Niacine (PP)	• Cofacteur d'oxydo-réduction • Glycolyse, métabolisme des lipides et des acides aminés	• Vitamine PP = <i>pellagra preventive</i> • Pellagre : dermatite, diarrhée, démence, névrite
B5 (Acide pantothénique)	• Rôle structurel pour le coenzyme A • Métabolisme des glucides, des acides aminés, des acides gras	• Large distribution dans les aliments : aucune carence naturelle n'est documentée
B6 (Pyridoxine)	• Métabolisme des glucides, lipides et des acides aminés • Synthèse de neurotransmetteurs • Synthèse de l'hème	• Dermatite (yeux, bouche) • Anémie microcytaire • Convulsions, dépression
B9 (Acide folique)	• Essentiel au développement normal des globules rouges • Métabolisme des protéines et des acides aminés	• Anémie mégaloblastique • Risque accru de fausse couche et de malformations du tube neural durant la grossesse

B12 (Cobalamine)	• Essentiel au développement normal des globules rouges • Bon fonctionnement neurologique • Immunité	• Carence très rare chez les nourrissons et jeunes enfants (sauf en cas de régime végétalien sans supplémentation) • Anémie mégaloblastique, perte de poids, détérioration neurologique
Biotine (Vitamine H)	• Néoglucogenèse • Métabolisme des acides aminés, des corps gras	• La carence est rare • Déficit héréditaire en biotinidase
C (Acide ascorbique)	• Antioxydant (ou pro-oxydant en présence de fer en contexte inflammatoire) • Synthèse du collagène • Immunité, cicatrisation • Favorise l'absorption du fer	• Baisse de l'immunité • Scorbut : défaut de croissance osseuse, douleurs articulaires, saignements gingivaux et cutanés

D'après (11) (30) (31) (46).

III. CONCLUSION

La première année de vie du jeune enfant correspond à une période critique en raison d'une croissance et d'un développement rapides traduisant des besoins énergétiques et nutritionnels importants. Une spécificité des nourrissons est leur capacité limitée à synthétiser certains métabolites rendant leur apport par l'alimentation indispensable. D'autres nutriments comme les acides gras essentiels ont un rôle fonctionnel indispensable pour le développement de certaines fonctions physiologiques. De plus, il a été établi que la quantité et la qualité des nutriments apportés au cours de la petite enfance étaient liées à des effets au long terme sur la santé, au développement cognitif et à l'apparition de certaines maladies (30).

PARTIE II. ALLAITEMENT MATERNEL, RÔLES, BIENFAITS ET COMPOSITION DU LAIT MATERNEL

I. GENERALITES

1. Définitions

Le lait maternel, le lait infantile et ensuite les laitages sont le pilier de l'alimentation de l'enfant jusqu'à 36 mois et restent indispensables au-delà pour l'apport en macronutriments, en calcium et autres micronutriments pendant toute la croissance. « *Breast is best* » : l'accord est unanime quant à la supériorité de l'allaitement et du lait maternel. Ce dernier demeure le plus approprié pour répondre aux besoins nutritionnels caractéristiques du nourrisson. En faisant le choix de l'allaitement maternel, la maman propose le lait répondant le mieux aux besoins de l'enfant pour son développement.

L'expression « allaitement maternel » est réservée à l'alimentation du nouveau-né ou du nourrisson par le lait de sa mère (50). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) donne une définition précise de l'allaitement maternel et de ses niveaux c'est-à-dire exclusif, prédominant ou partiel. Est défini comme « exclusif », l'allaitement chez le « nourrisson qui ne se nourrit que du lait de sa mère ou d'une nourrice [...] et ne prend aucun autre liquide ou solide à l'exception de gouttes ou de sirops contenant des vitamines, des sels minéraux ou des médicaments » (51).

2. Prévalence de l'allaitement maternel en France

L'allaitement maternel est le meilleur mode d'alimentation et l'un des leviers les plus efficaces pour la santé et la survie de l'enfant. Cependant, à l'échelle mondiale, les résultats des politiques et programmes recommandés en matière d'allaitement ne sont pas en ligne avec les attentes en termes de santé publique. Une analyse des pratiques menée par le Fonds des Nations unies pour l'enfance (UNICEF) et l'OMS en partenariat avec le Collectif mondial pour l'allaitement maternel relève qu'au niveau mondial 38 % des nourrissons âgés de 0 à 6 mois sont exclusivement nourris au sein et que seuls 23 pays ont des taux d'allaitement exclusivement au sein supérieurs à 60 % (52) (53). Il ressort également que des pratiques non optimales en matière d'allaitement sont à l'origine de 11,6 % des décès d'enfants de moins de 5 ans soit l'équivalent de 804 000 décès en 2011. Les Etats membres de l'OMS se sont

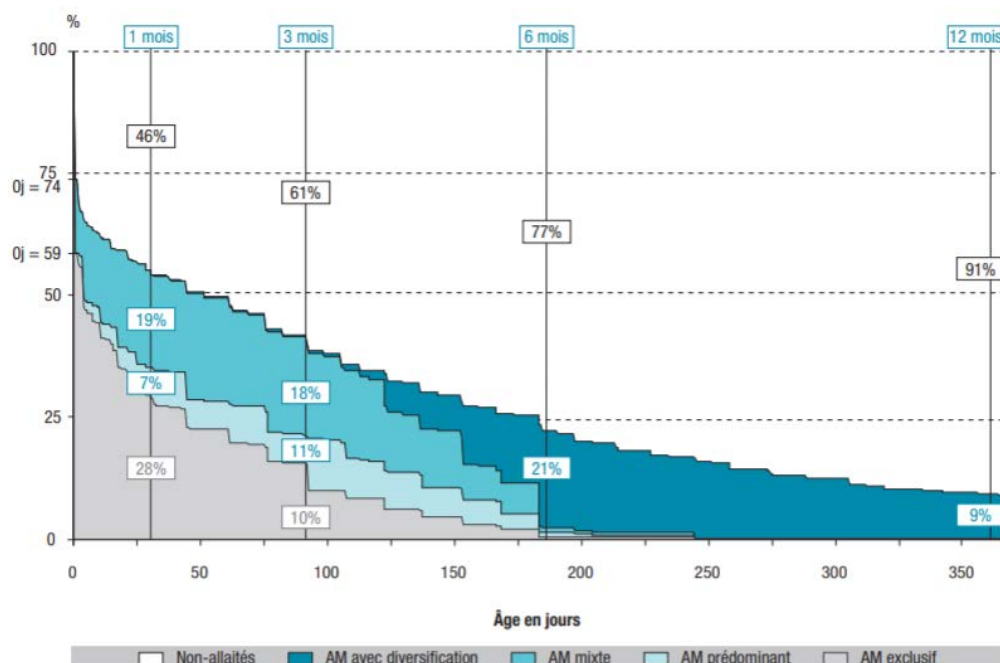
engagés à porter les taux d'allaitement exclusif au sein au cours des six premiers mois de la vie à au moins 50 % d'ici 2025 (52).

Selon l'OMS, la région européenne est celle qui affiche les taux les moins élevés d'allaitement maternel. L'allaitement au sein y a diminué jusqu'au début des années 1970 en lien avec l'évolution sociale et politique, l'urbanisation croissante, l'industrialisation, l'augmentation des accouchements en milieu hospitalier et la disponibilité de substituts adéquats.

Au niveau national, malgré une progression importante du taux d'allaitement entre les années 1970 et 2010 : 36 % en 1972, 45,5 % en 1976, 51,6 % en 1995 et 52,5 % en 1998 (54), le taux d'allaitement français est l'un des plus bas au monde. En 2013, deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance et 40 % le sont encore à 11 semaines et 30 % à 4 mois. Au seuil recommandé de 6 mois, moins d'un enfant sur 5 (18 %) est allaité (55). Parmi ceux allaités en 2012, la durée médiane d'allaitement était de 15 semaines et de 3,5 semaines concernant l'allaitement exclusif ou prédominant (56). Les disparités sont toutefois marquées selon les départements avec un gradient positif en Ile-de-France et dans l'est de la France. D'autres déterminants en faveur de l'allaitement sont documentés comme l'âge de la mère à la naissance, son niveau d'études et sa catégorie socio-professionnelle ou encore le rang de naissance de l'enfant notamment (55).

Figure 2. Évolution des taux d'allaitement maternel de la naissance à 12 mois

D'après (56). Épipane 2012-2013, France. Epifane est une étude portant sur l'épidémiologie en France de l'alimentation et de l'état nutritionnel des enfants pendant leur première année de vie.



3. Les risques liés à une alimentation artificielle

L'UNICEF rapporte que l'emploi de substituts du lait maternel est coûteux alors que la pratique de l'allaitement est économique pour la famille. En termes de composition, « là où le lait maternel est un fluide nutritionnel complexe », une préparation pour nourrissons même dans sa meilleure formule ne contient pas tous les facteurs protecteurs (immunoglobulines, lysozyme, lactoferrine, éléments cellulaires, agents anti-inflammatoires, facteurs de croissance, hormones, etc.) présents dans le lait maternel. Une préparation infantile n'offre donc pas les mêmes bienfaits non-nutritionnels au long terme. Enfin, ces substituts présentent des risques microbiologiques en cas de préparation non rigoureuse comme par exemple l'utilisation d'eau non potable, de matériels non stérilisés, « en particulier là où les niveaux de maladie infectieuse sont élevés ». Une préparation inappropriée et une dilution trop importante peut engendrer un risque de déshydratation et de malnutrition de l'enfant (57). Enfin, le lait maternel est disponible immédiatement et en quantité suffisante. Dans les sociétés développées, le bébé peut aussi être suralimenté, la croyance populaire faisant qu'un gros bébé est un bébé en bonne santé au risque de complications métaboliques tardives.

II. LES INITIATIVES EN FAVEUR DE L'ALLAITEMENT MATERNEL

1. Au niveau international et des institutions internationales

Déclaration conjointe de l'OMS et du FISE / UNICEF, 1989 (Fonds international de secours à l'enfance/United Nations International Children's Emergency Fund)

Cette déclaration manifeste pour la première fois « Dix conditions pour le succès de l'allaitement » et invite les autorités compétentes, les établissements et services de santé maternelle et infantile ainsi que les professionnels de santé à « revoir leurs politiques et leurs pratiques à l'égard de l'allaitement maternel » afin « d'encourager et faciliter l'adoption et la poursuite de l'allaitement par les mères qui sont confiées à leurs soins » (58).

Adoptée la même année, la Convention relative aux droits de l'enfant stipule en son article 24 paragraphe 2 la nécessité que « les parents et les enfants, reçoivent une information sur la santé et la nutrition de l'enfant, les avantages de l'allaitement au sein » (59).

Déclaration « Innocenti », 1990

La déclaration « Innocenti » porte sur la protection, l'encouragement et le soutien de l'allaitement maternel. Cette déclaration a été adoptée par l'OMS et l'UNICEF le 1^{er} août 1990. Aux instances gouvernementales, elle demande la mise en œuvre du *Code international de commercialisation des substituts du lait maternel* et à ce que « chaque établissement assurant des prestations de maternité » garantisse le respect et la mise en œuvre des dix conditions pour le succès de l'allaitement maternel. La mise en œuvre d'une législation sociale favorisant l'allaitement est expressément requise (60).

La Semaine mondiale de l'allaitement maternel organisée chaque année du 1^{er} au 7 août dans plus de 170 pays s'inscrit en faveur de la promotion de cette pratique et commémore ainsi la Déclaration « Innocenti ».

Recommandations de l'OMS, 2001

L'allaitement maternel constitue la référence nutritionnelle du nourrisson pendant les premiers mois de la vie et devrait être initié « dans l'heure qui suit la naissance ». L'assemblée générale de l'OMS a recommandé dès 2001 dans la résolution WHA54.2 « un allaitement maternel exclusif pendant six mois qui doit être considéré comme une recommandation de santé publique mondiale » et la « poursuite de l'allaitement jusqu'à l'âge de deux ans ou au-delà » en complément d'une diversification alimentaire appropriée (61).

2. Au niveau européen et des institutions européennes

Protection, promotion et soutien de l'allaitement maternel en Europe : un plan d'action, 2004 révisé en 2008

Au sein de l'Union européenne, les recommandations de l'OMS (2001) sont reprises au travers du plan d'action pour la protection, la promotion et le soutien de l'allaitement maternel en Europe, élaboré en 2004 dans le cadre d'un projet co-financé par la direction générale de la santé et de la protection des consommateurs de la Commission Européenne (62). Ce plan d'action dresse un panorama de l'allaitement dans 29 Etats membres et les multiples initiatives mises en place à différents échelons. Le rapport préconise enfin des interventions spécifiques « dont l'efficacité a été prouvée et qui sont intégrées à un plan coordonné » afin « d'obtenir des résultats plus satisfaisants et durables » autour de six grandes thématiques relatives à l'allaitement maternel.

Au regard des qualités et avantages du lait maternel tant sur le plan nutritionnel et sur la croissance du nourrisson que sur les bénéfices de santé associés, le Comité de nutrition de la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique recommande également un allaitement exclusif idéalement au cours des six premiers mois environ (« *a desirable goal* ») reconnaissant également que l'allaitement maternel partiel et de courtes périodes est utile. La poursuite de l'allaitement après introduction d'une alimentation diversifiée est d'autre part encouragée autant que possible (63).

3. Au niveau national et des institutions françaises

A l'échelle française, la promotion de l'allaitement maternel figure comme un objectif nutritionnel spécifique, ce dès le premier Programme National Nutrition-Santé (PNNS 2001 – 2005) et qui a été reconduit au cours des éditions suivantes. Le quatrième programme national (PNNS 2018 – 2022) fixe à nouveau des objectifs spécifiques se rapportant à la promotion de l'allaitement (64) :

- « Augmenter de 15 % au moins, le pourcentage d'enfants allaités à la naissance pour atteindre un taux de 75 % d'enfants allaités à la naissance ;
- Allonger de 2 semaines, la durée médiane de l'allaitement total (quel que soit le niveau), soit la passer de 15 à 17 semaines ».

L'allaitement maternel exclusif est d'autre part recommandé pendant les six premiers mois de vie de l'enfant par la Haute autorité de santé (HAS) (50), la Société Française de Pédiatrie (SFP) et l'Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA).

4. Autres initiatives

Il existe de nombreuses initiatives au niveau local, régional, national et international destinées à protéger et promouvoir l'allaitement maternel.

Code international de commercialisation des substituts du lait maternel, 1981

Adopté en 1981, ce code est une recommandation pour un niveau d'exigence minimum (65). Il se veut comme un outil de protection de l'allaitement maternel en ce sens qu'il encadre les pratiques de commercialisation des « substituts du lait maternel y compris les préparations pour nourrissons » pour en assurer leur utilisation correcte quand ceux-ci sont nécessaires sans pour autant en interdire ni la vente ni l'utilisation. C'est un texte surveillé : tous les deux ans, les gouvernements font un rapport à l'OMS sur leurs progrès dans l'application du Code International. Les industriels de la nutrition infantile doivent aussi surveiller leurs pratiques.

Parmi les dispositions majeures, figurent notamment l'interdiction de toute forme de promotion directe ou indirecte des produits auprès du grand public (*article 5*) et l'interdiction de toute promotion de produits auprès des agents de santé, y compris sous forme de cadeaux personnels ou d'échantillons gratuits (*article 7*) « sauf s'il en est besoin à des fins d'évaluation professionnelle ou de recherche » pour la remise d'échantillons. De plus, la supériorité de l'allaitement au sein doit être rappelée aussi bien sur l'étiquetage de toute préparation infantile que sur les matériels à but d'information et d'éducation (*articles 4, 7, 9*). Idéaliser l'utilisation des préparations pour nourrissons au travers de représentations graphiques de nourrissons ou de l'emploi de termes tels que « humanisé ou maternisé » ne saurait être permise (*article 9*). Néanmoins, en 2013, seuls 37 des 199 pays (19 %) notifiant des données à l'OMS sur la mise en œuvre du Code avaient adopté des lois reflétant l'ensemble de ces recommandations. Ces dispositions sont partiellement reprises dans la législation française notamment sous l'article L121-52 du Code de la consommation.

L'initiative Hôpitaux Amis des Bébé (IHAB), 1991

La démarche de labellisation Hôpitaux Amis des Bébé est un projet conjoint UNICEF et OMS « dont l'objectif est de faire en sorte que toutes les maternités [...] deviennent des centres de soutien à l'allaitement maternel » (66). Ce programme se fonde sur la stricte application des dix conditions pour le succès de l'allaitement et du Code international de commercialisation des substituts du lait maternel. Démarche de santé publique visant à la fois la formation du personnel, l'organisation des soins et l'accompagnement des parents à la naissance et au cours du séjour, le label vient certifier des pratiques de qualité mises en place par les équipes soignantes (67).

III. BÉNÉFICES-SANTÉ DE L'ALLAITEMENT ET DU LAIT MATERNEL

Le choix d'un allaitement au sein ou avec une préparation est presque toujours pris en amont de la naissance. Aussi, faut-il inciter les futures mères à allaiter en leur faisant part des avantages d'une telle pratique. Au-delà de l'excellente adéquation nutritionnelle, le lait de femme contient divers composés (enzymes, immunoglobulines A sécrétoires, oligosaccharides, etc.) avec des bénéfices-santé profitables au nourrisson et à sa mère. Le lait maternel est « un produit vivant qui est, pour ses qualités, inimitable » (54). Les avantages à moyen et long terme sont multiples (15) bien que l'effet préventif sur la survenue de maladies soit difficile à mettre en évidence pour des raisons éthiques (68).

1. Avantages psycho-affectifs

Notons que la démonstration scientifique du rôle spécifique de l'allaitement au sein et des bénéfices tant chez la mère que chez le nourrisson est difficile. Cependant, l'allaitement constitue un élément majeur de la relation mère – enfant en ce sens qu'il prolonge le temps de la grossesse et favorise une intimité étroite par le contact peau à peau et la posture de la mère autour de son nouveau-né. Cette proximité dyadique favorise les échanges dans une dynamique que les pédopsychiatres dénomment « spirale transactionnelle » (54). Que ce soit pour des raisons psycho-affectives, nutritionnelles ou environnementales, l'allaitement maternel apporte un bénéfice sur le plan cognitif, même modeste dont il est préférable d'en faire profiter l'enfant.

2. Protection contre les infections

L'effet préventif sur les infections est le bénéfice le plus concluant pour la santé de l'enfant en raison de l'immaturité physiologique de ses systèmes immunitaires, état caractéristique du nouveau-né. La mortalité et la morbidité d'origine infectieuse sont « beaucoup plus faibles » (54) chez les nourrissons nourris au sein. Ils présentent aussi moins d'infections bactériennes ou virales. Comparativement aux enfants de la naissance à 5 mois uniquement allaités, le risque relatif de mortalité infectieuse est respectivement de 4,6 et 8,7 en cas d'allaitement partiel ou d'absence d'une telle pratique (68). L'effet préventif du lait de femme est particulièrement bien établi contre les diarrhées aiguës d'origine infectieuse du nourrisson dans les pays en développement (54) avec une moindre gravité (69). L'allaitement est également associé à une réduction de l'incidence des infections de la sphère ORL (69) comme

les otites moyennes aiguës (54) (68) et un moindre risque d'hospitalisation pour infection respiratoire aiguë si l'allaitement est d'au moins 4 mois (68). Pour que cet effet préventif soit efficace, l'allaitement maternel exclusif doit durer plus de trois ou quatre mois (68) (69) bien que cet effet tende à s'estomper à l'arrêt de l'allaitement et soit de moindre ampleur après six mois.

3. Prévention de l'allergie alimentaire

L'impact de l'allaitement sur l'allergie fait l'objet de débats et de controverses (68) et un effet protecteur absolu contre l'apparition de manifestations allergiques chez les enfants à risque est peu probable (15). Des études relatent un moindre risque d'asthme et d'eczéma de façon transitoire surtout chez des enfants à risque sans pour autant corriger la marche allergique (54). Au cours de la grossesse, seule l'éviction de l'arachide du régime de la mère est recommandée (69), les autres exclusions alimentaires devant se faire selon l'anamnèse familiale et le contexte. L'allaitement exclusif au sein des enfants à risque est préconisé au moins jusqu'à 4 mois et idéalement jusqu'à 6 mois.

4. Prévention du surpoids et de l'obésité

Plusieurs publications supportent l'existence d'un effet préventif de l'allaitement maternel vis-à-vis d'un surpoids ou d'une obésité ultérieure et d'une diminution du risque de diabète de type 2 (15) (54). Parmi les hypothèses évoquées, une fine régulation des quantités ingérées par les nourrissons nourris au sein (54), une attirance pour les nouveaux aliments et saveurs, les légumes verts et les fruits lors de la diversification (69) et une quantité de protéines ajustée dans le lait de femme alors que l'excès d'apport protéique durant la première année de vie pourrait conduire à une multiplication précoce des pré-adipocytes et un rebond d'adiposité dans l'enfance (32) (54).

5. Allaitement au sein et effet-santé pour la mère

La pratique de l'allaitement est également bénéfique pour les mères. L'allaitement exclusif provoque un arrêt des règles constituant ainsi une méthode naturelle de contrôle des naissances (98 % de protection au cours des 6 mois suivant l'accouchement (70)). Selon l'OMS, une mère séropositive au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est moins à risque de contaminer son enfant en associant un traitement antirétroviral et l'allaitement de

son enfant¹. La mise au sein déclenche des sécrétions hormonales aidant « l'utérus à reprendre plus vite sa taille, sa forme et sa tonicité » (69). Sont également diminués les risques d'infections du post-partum (15), l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire avant la ménopause (70) et les états de dépression post-partum (54). Enfin, la pratique de l'allaitement épargne les ressources de la famille. C'est un moyen économique, sûr et écologique d'alimenter l'enfant.

Il existe certainement d'autres avantages pour la santé de l'enfant, différentes sources faisant état de bénéfices plus ou moins certains sur le plan cardio-vasculaire (54), dans les maladies inflammatoires du tube digestif (63) ou le développement neurologique et psychomoteur (15). Davantage d'études avec une méthodologie appropriée et à plus large échelle sont cependant indispensables pour clarifier le rôle de l'allaitement maternel sur ces thématiques.

Le développement des connaissances illustre continuellement la supériorité du lait de femme et de l'allaitement maternel afin de répondre aux besoins particuliers du nourrisson notamment nutritionnels. Cependant, les recommandations des différentes institutions n'ont pas pour objectif de culpabiliser les mères qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas allaiter, que ce soit de manière transitoire ou définitive. Pour Bernard Salle, dans un rapport sur l'Alimentation du nouveau-né et du nourrisson (15), les médecins et paramédicaux en charge de la santé maternelle et infantile doivent « unir leurs efforts pour faciliter l'allaitement maternel » et assurer un accompagnement médical et social des femmes allaitantes. L'adaptation de la législation du travail portant sur le congé-maternité qui favorise l'allaitement est aussi une recommandation forte du rapport, l'accès à un congé de maternité prolongé et rémunéré étant un des facteurs associé positivement à la pratique de l'allaitement (54).

Lorsque la mère ne souhaite pas allaiter, l'utilisation préférentielle de laits pour nourrissons fabriqués à partir de laits de vache est recommandée. Ces préparations répondent à des mesures réglementaires européennes et françaises strictes sur le plan de leur composition, de leur sécurité et de leur fabrication.

¹ Cependant, compte tenu de la nécessité de réduire le risque de transmission du VIH aux nourrissons tout en minimisant le risque d'autres causes de morbidité et de mortalité, l'OMS préconise « *when replacement feeding is acceptable, feasible, affordable, sustainable and safe, avoidance of all breastfeeding by HIV-infected mothers is recommended. Otherwise, exclusive breastfeeding is recommended during the first months of life* » (61).

IV. CONTRE-INDICATIONS A L'ALLAITEMENT MATERNEL

Les nombreux bienfaits de l'allaitement maternel justifient suffisamment la priorité accordée à ce type d'alimentation. Les maladies ou les traitements qui contre-indiquent l'allaitement au sein sont exceptionnels et sont à moduler par exemple selon l'état du nouveau-né ou en cas de prématurité (31) (50) (54).

Tableau 7. Contre-indications à l'allaitement maternel

Liées à la mère	Liées à l'enfant
• Affections viscérales incompatibles avec la dépense énergétique supplémentaire • Zones infectées autour de la peau du sein (herpès, infection bactérienne) • Infection pulmonaire (tuberculose, grippe) le temps de la période contagieuse • Infection du VIH (contre-indication formelle en pays industrialisés en raison de la disponibilité d'alternative nutritionnelle) • Certains traitements des affections hématologiques, oncologiques, auto-immunes, psychiatriques et les topiques appliqués notamment sur la peau des seins	• Phénylcétonurie • Galactosémie congénitale (1 / 40 000 naissances) • Tyrosinémie héréditaire • Malabsorption congénitale du glucose-galactose

V. COMPOSITION DU LAIT MATERNEL

Le lait maternel est un liquide biologique qui apporte des nutriments en quantités et proportions adéquates pour le jeune nourrisson. Il représente la norme de référence pour une nutrition appropriée de la naissance à 6 mois afin de soutenir la croissance et le développement. Il fournit également des substances actives non-nutritives stimulant l'immunité pour une protection passive du système gastro-intestinal et des voies respiratoires, en partie.

1. Physiologie de la lactation humaine

Au cours de la période d'allaitement, le lait est fabriqué en continu par les cellules sécrétrices de l'épithélium mammaire. Il existe deux niveaux de régulation : au niveau de la production et de l'éjection ainsi que deux mécanismes de contrôle : l'un central nommé endocrine et le second local nommé autocrine (71). Le mécanisme de la lactation est hormono-dépendant : la stimulation mécanique aréolo-mamelonnaire (la succion) active des récepteurs déclenchant alors un influx nerveux jusqu'à la région hypothalamo-hypophysaire et permettant en retour la sécrétion de prolactine et d'ocytocine impliquées respectivement dans les réflexes de sécrétion (réflexe prolactinique) et d'éjection du lait (réflexe ocytocique) (71). Le volume de lait produit est fonction de la durée, de la fréquence et de l'efficacité de la succion : il est question de régulation endocrine de la sécrétion lactée (72). Lorsqu'un lactocyte est plein de lait, la sécrétion va être bloquée par rétrocontrôle négatif : il s'agit de la régulation autocrine responsable d'une vitesse de synthèse du lait propre à chaque sein.

Durant la grossesse, la glande mammaire mature sous l'effet des hormones placentaires, progestérone surtout et œstrogène. Toutefois, à ce stade la sécrétion de lait est freinée par ces mêmes hormones. A la naissance, la chute des taux des hormones placentaires, essentiellement la progestérone, lève le blocage à la synthèse du lait pour répondre aux besoins de l'enfant (72).

2. Structure du lait maternel humain

Différents compartiments peuvent être identifiés pour décrire la structure du lait de femme. Ces compartiments renferment divers constituants offrant un aperçu macroscopique de sa composition. On distingue ordinairement (73) :

- une phase aqueuse : le lactosérum, riche en eau et contenant les protéines solubles, le lactose, les oligosaccharides et les autres éléments hydrosolubles ;
- une phase colloïdale avec des micelles de caséine de petit diamètre dont la digestibilité est facile et des sels minéraux non solubilisés ;
- des émulsions de globules graisseux renfermant des lipides et les vitamines liposolubles ;

- des membranes de globules gras issues de la membrane des cellules alvéolaires mammaires, riches en phospholipides et cholestérol, qui empêchent l'agglutination des globules graisseux en trop grosses gouttelettes ;
- des cellules vivantes.

3. Composition et variabilité du lait de femme

La lactogénèse est un processus dynamique et évolutif pour la synthèse d'un lait caractéristique de l'espèce et dont la qualité et la quantité sont ajustées aux impératifs de croissance harmonieuse de l'enfant. Les nourrissons régulent leurs apports en fonction de la valeur calorique de l'alimentation lactée et non par le volume ingéré. La composition du lait évolue également au cours d'une même tétée s'enrichissant en graisses au fur et à mesure que le sein se vide et tout au long de la journée (69). En début de tétée, le lait maternel est composé de beaucoup d'eau et de sels minéraux pour désaltérer. Le lait de fin de tétée est plus riche en graisses et donc source de satiété.

Le colostrum désigne le premier lait sécrété par la mère au cours des 3 premiers jours suivant l'accouchement. Des modifications majeures surviennent dans la composition du lait maternel lors de l'évolution du colostrum en un lait mature. Le lait produit entre la fin de la sécrétion du colostrum - vers le 3^{ème} jour - et l'établissement d'une sécrétion de lait mature - vers le 21^{ème} jour - est appelé lait de transition. A partir de la troisième semaine, les seins sécrètent du lait mature.

1. Le colostrum

Quantité produite

Premier lait produit durant les 3 à 5 premiers jours de lactation, le colostrum est une sécrétion épaisse et peu abondante. La quantité moyenne est de 20 à 30 ml à J1, 40 à 60 ml à J2 (72). Ce liquide très nutritif et concentré en un petit volume permet de répondre à la petite taille de l'estomac du nouveau-né.

Composition

Le colostrum est un liquide très nutritif et légèrement laxatif. Il favorise ainsi l'élimination du méconium accumulé dans les intestins durant la vie fœtale. De couleur jaunâtre, le colostrum contient beaucoup de protéines et de graisses pour la croissance. Il offre une densité énergétique moindre (45 à 48 kcal / 100 ml contre 65 à 70 kcal / 100 ml pour le lait mature) (54). Le nombre d'éléments cellulaires (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) est remarquablement élevé. Il est également riche en oligosaccharides (69). Sa richesse en protéines solubles fonctionnelles, en particulier des immunoglobulines A (IgA) en fait un aliment de choix pour les 48 à 72 heures après la naissance en vue d'assurer une protection efficace contre les infections. Les caséines sont pratiquement absentes (54).

Le colostrum contient enfin de nombreux facteurs de croissance (69), des facteurs induisant la colonisation et la multiplication des bactéries dans l'intestin, des enzymes digestives et favorisant le métabolisme hépatique (72).

Le contenu minéral du colostrum est relativement important : sa teneur en sodium, en potassium et en chlore est supérieure à celle du lait mature. Ces concentrations élevées correspondent aux besoins spécifiques du nouveau-né. En raison de l'immaturité de sa fonction rénale, il y a une réabsorption et une excrétion urinaire inadéquates au cours des premiers jours de vie. En quelques jours, la composition rejoint celle du lait mature.

Tableau 8. Composition moyenne en éléments nutritifs (g / 100 ml) du colostrum

Jours	Eau	Glucides	Protéines	Lipides	Sels minéraux et autres éléments
J1	84,5	2,8	9,8	2,6	0,4
J2	86,5	3,5	7,5	2,2	0,4
J3	87,3	5,4	3,3	3,8	0,3

D'après (72).

Entre J1 et J3, le taux de glucides augmente de 90 % et de moitié pour les lipides alors que le taux de protéines est divisé par 3 illustrant partiellement l'évolution de la composition vers un lait mature avec une augmentation progressive de la teneur en lipides et une diminution de celle des protéines.

2. Le lait maternel mature

La montée de lait a lieu vers le troisième jour de l'allaitement, moment où le colostrum évolue d'abord en lait de transition puis en lait mature avec une augmentation importante du volume produit. Dès deux semaines après le démarrage de l'allaitement, le volume de lait produit est de l'ordre de 200 ml (72). Cette adaptation intervient en réponse aux besoins nutritionnels évolutifs de l'enfant, en particulier pour la maturation de son système immunitaire et au développement cérébral (73).

L'eau : principal constituant du lait de femme

C'est le principal constituant du lait maternel à hauteur de 88 % (73) et cette teneur en eau explique qu'un apport hydrique additionnel ne soit pas recommandé en cas d'allaitement exclusif au sein durant les 6 premiers mois de la vie (27).

Energie

Variable en fonction de l'heure de la tétée, une valeur moyenne de 67 kcal / 100 ml est retenue pour le lait mature (73) avec un apport énergétique provenant en majorité des lipides (40 à 50 % de l'AET) et des glucides (environ 40 %). Les protéines doivent représenter 9 à 10 % de l'apport énergétique total (15).

Substances azotées : protéines et composés azotés non protéiques

La teneur en protéines du lait de femme est établie entre 0,8 et 1,2 g / 100 ml (54). Cette concentration, inférieure à celle des autres mammifères, est toutefois bien adaptée aux besoins nutritionnels du nourrisson. Le coefficient d'utilisation digestive des protéines laitières, y compris du lait humain, est de l'ordre de 90 % (15) traduisant une excellente absorption. Les protéines lactées animales permettent de couvrir tous les besoins en acides aminés essentiels (15) mais le lait de femme offre des teneurs plus faibles en acides aminés pouvant se révéler neurotoxiques à forte concentration (73). Egalement, le lait de femme contient des protéines solubles du lactosérum (60 à 70 %) et des protéines insolubles ou caséines (30 à 40 %) (54) (73). Le lait de vache contient trois fois plus de protéines avec un rapport protéines solubles sur protéines insolubles inversé. Les caséines du lait maternel sont aussi spécifiques et forment des micelles moins volumineuses laissant supposer une meilleure digestibilité et une

vidange gastrique plus rapide qu'avec du lait de vache (54). De plus, la principale protéine de ce dernier est la β -lactoglobuline pouvant occasionner une allergie alimentaire. Dans le lait humain, la lactalbumine représente la principale protéine (73). Le lait de femme possède de nombreuses propriétés biologiques et certaines protéines solubles dont les immunoglobulines ne sont pas absorbées. L'essentiel des anticorps qu'apporte le lait maternel sont des IgA sécrétoires présentes sur les muqueuses (74) surtout respiratoires et digestives où elles résistent à l'acidité gastrique. Le lait maternel contient également une glycoprotéine, la lactoferrine, aux propriétés bactériostatiques et des enzymes comme les lysozymes (69) capables de fractionner les peptidoglycanes de la paroi cellulaire des bactéries sensibles.

Les composés azotés non protéiques tels que les acides aminés libres (dont la taurine), la carnitine, l'urée, l'acide urique et les nucléotides comptent pour moins de 20 % de l'azote présent dans le lait humain (69). Les composés azotés non protéiques représentent 5 % de l'azote du lait artificiel (73). Malgré l'amélioration de la qualité des laits infantiles, l'apport de substances biologiques des laits infantiles ne reproduit donc pas encore totalement le lait maternel.

Lipides du lait maternel

Les lipides sont la première source d'énergie du lait maternel. Il en renferme une quantité proche de celle retrouvée dans le lait de vache soit de 3,5 à 4,0 g / 100 ml (54) majoritairement sous forme de triglycérides (98 %) (75). Ces triglycérides couvrent les besoins en acides gras très élevés du nourrisson. Ils sont dispersés dans des globules délimités par une membrane de lipides complexes et de cholestérol (75). Cette organisation spatiale facilite leur digestion et absorption. La digestibilité et le coefficient d'absorption de ces graisses – de l'ordre de 95 % à 3 mois – sont meilleurs que pour le lait de vache (54). Une majorité de l'acide palmitique, l'acide gras le plus abondant dans le lait maternel, est situé en position 2 sur le glycérol favorisant ainsi l'absorption lipidique et sa biodisponibilité en tant que principale source calorique, ainsi que l'absorption du calcium (76). La digestibilité supérieure des graisses du lait maternel réside également dans l'action des lipases linguales et gastriques du nouveau-né (73) et grâce à une lipase non spécifique du lait maternel (69).

Le lait maternel est riche en acides gras poly-insaturés et acides gras essentiels (AGE) et en leurs dérivés supérieurs comme les acides arachidonique et docosahexaénoïque qui assurent un rôle majeur dans le développement cérébral et de la vision (54). L'immaturation enzymatique des processus de synthèse à partir des AGE et l'intérêt de ce dernier ont conduit à un

consensus sur les bénéfices d'un ajout équilibré de DHA dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

Glucides : lactose et oligosaccharides

Le lait mature contient 7,5 g / 100 ml de glucides dont on peut isoler 6,3 g de lactose (85 %) et 1,2 g d'oligosaccharides (15 %) (54). Le lactose est la deuxième source énergétique du lait maternel. Il sert à la croissance cérébrale en tant que source de glucose. Ce disaccharide favorise de plus l'absorption du calcium (77). En outre, il présente un effet bénéfique sur le microbiote intestinal des nourrissons en stimulant la croissance de bifidobactéries (77).

Troisième nutriment quantitativement présent dans le lait maternel après le lactose et les lipides, les oligosaccharides (*Human Milk Oligosaccharides*, HMO) sont des sucres ramifiés produits par la mère mais quasiment absents du lait de vache (73). Formés de cinq sucres élémentaires (glucose, galactose, N-acétylglucosamine, fucose, acide sialique) (54), ils sont non digestibles et subissent la fermentation colique devenant une source d'énergie pour l'organisme (73). Ils assurent un rôle prébiotique en favorisant l'établissement des commensaux associés aux muqueuses, en particulier *Bifidobacterium bifidum* (69).

Substances minérales

Les concentrations relativement faibles en substances minérales mais suffisantes pour couvrir les besoins du nouveau-né permettent de limiter la charge osmolaire rénale (69). Le lait maternel se caractérise par une meilleure biodisponibilité du fer et du zinc (54) et du calcium (73). Leur quantité respective n'est pas fonction de l'alimentation maternelle à l'exception de l'iode et du sélénium (73).

4. Comparaison du lait maternel et du lait de vache

Dès la fin du XIX^e siècle, face au développement combiné de l'élevage des vaches laitières et de l'industrie agro-alimentaire, le lait de vache a souvent été utilisé dans l'alimentation du nourrisson et des jeunes enfants (78) sous forme de lait évaporé et concentré à partir du lait de vache entier ou de lait condensé sucré. Cependant, il est établi que le lait de chaque espèce animale possède une composition unique afin de répondre aux besoins de croissance et de maturation sexuelle différents entre les espèces. Le lait de vache entier ou demi-écrémé ne

peut donc pas être utilisé comme aliment de substitution (15) jusque l'âge de 1 an. Les formules à base de lait de vache ont des compositions régies par des législations européennes et françaises strictes et s'utilisent alors en complément ou en remplacement de l'allaitement de manière sûre et efficace. Bien que des progrès et des améliorations soient régulièrement mis en œuvre dans la formulation des laits infantiles, leur composition n'atteint pas celle du lait de femme en raison d'une qualité fixe, non évolutive dans le temps et l'absence de certains actifs aux propriétés biologiques désormais bien documentées.

Tableau 9. Comparaison des teneurs médianes du lait maternel mature, du lait de vache et des préparations lactées pour nourrissons en bonne santé (/ 100 ml)

	Lait maternel mature	Lait de vache entier	Préparation 1 ^{er} âge
Energie (kcal)	67	65	67
Lipides (g)	4,0	3,6	3,4
- Acides gras saturés (%)	48	66	Non disponible
- TCM (%)	8	6	0 – 20
- Acide linoléique (mg)	480	62	537
- Acide α -linoléique (mg)	30	14	68
- DHA (mg)	0,2 – 1,2	0	6,4 – 7,9
Glucides (g)	7,0	4,9	7,6
- Lactose (%)	85 – 90	100	75
- Oligosaccharides (%)	10 – 15	0	Non disponible *
Protéines (g)	1,1	3,3	1,4
- Caséines (%)	40	80	40
- Protéines solubles (%)	60	20	60
Minéraux			
- Sodium (mg)	20	44	20
- Potassium (mg)	54	160	70
- Calcium (mg)	33	120	56
- Phosphore (mg)	15	86	34
- Ca / P	2	1,3	1,6
- Fer (mg)	0,035	0,05	0,7
Vitamines			
- A (μ g)	47	56	70
- D (UI)	1,6	4,0	44
- E (mg)	0,33	0,09	1,1
- K (μ g)	0,4	1,7	5,1
- C (mg)	5	< 0,5	10
- B1 (mg)	19	41	61
- B2 (mg)	40	170	122
- Niacine (μ g)	190	100	608
- B6 (μ g)	21	20	53
- B9 (μ g)	7	< 2,5	10,4
- B12 (μ g)	0,05	0,2	0,2
- Biotine (μ g)	0,7	< 2,5	2,0
- B5 (μ g)	230	430	405

Adapté de (73) (79).

* Jusque récemment, aucune préparation pour nourrissons ne contenait d'oligosaccharides naturels calqués sur ceux du lait humain. Les seuls ajoutés étant d'origine végétale, fructo- et galacto-oligosaccharides (FOS / GOS) (54). En 2018, les Laboratoires Guigoz ont commercialisés une formule infantile avec des oligosaccharides structurellement identiques à ceux présents dans le lait maternel (80).

5. Supplémentations de l'enfant nourri au sein

Le lait humain est riche en vitamines. Toutefois, ses concentrations sont proportionnelles aux concentrations plasmatiques et aux apports alimentaires vitaminiques de la mère (73). Des situations de carence sont tout à fait possibles.

Pour une mère en bon état nutritionnel et avec une alimentation variée et équilibrée, seule une supplémentation en vitamines D et K de l'enfant né à terme s'avère utile (69) (79). Compte tenu de la variabilité des réserves néonatales, d'une exposition solaire limitée et de la faible concentration en vitamine D du lait maternel, une supplémentation en cette vitamine de 1000 à 1200 UI / j de 0 à 18 mois est recommandée (79). Afin de prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né, trois doses de vitamine K1 à 2 mg chacune sont systématiquement prescrites : une à la naissance, une entre 72 et 96 heures de vie et une à 1 mois de vie (81). Sur avis médical, d'autres supplémentations peuvent s'avérer justifiées selon le statut maternel et de ses apports alimentaires, par exemple en vitamine B12 chez les mères végétariennes (73). Si l'allaitement maternel est poursuivi au-delà de six mois, il est recommandé d'associer des compléments et notamment des aliments de diversification riches en fer (79).

6. Croissance de l'enfant allaité

Le taux de croissance au cours de la première année de vie est beaucoup plus rapide qu'à n'importe quel moment de l'enfance (15). L'allaitement exclusif au cours des trois premiers mois permet une croissance en taille et poids plus importante (54) qu'avec un autre mode d'allaitement. A partir du 4^{ème} mois, la prise de poids est moins rapide qu'au premier trimestre ; la courbe de poids passe « en-dessous » de celle d'un bébé alimenté avec une préparation pour nourrisson avec une différence de 600 g à l'âge de 1 an (54). Ce ralentissement physiologique pourrait s'expliquer notamment parce que les nourrissons allaités « stabilisent d'eux-mêmes leur consommation énergétique à un niveau plus faible » (69). Les différences ne sont plus visibles au cours des mois suivants. Selon le Programme

national nutrition santé (PNNS), aucune raison nutritionnelle ne justifie donc l'introduction d'une source alimentaire autre que le lait avant l'âge de 6 mois (69).

7. Les alternatives végétales : des aliments inadaptés

Le lait maternel est donc une source alimentaire singulière et riche de bénéfices-santé pour le nouveau-né : il représente une alimentation parfaitement ajustée et spécifique aux besoins de l'enfant jusqu'à l'introduction des aliments de diversification. En l'absence d'allaitement maternel, le nourrisson doit recevoir une préparation adaptée, dans une grande majorité formulée à partir du lait de vache.

La peur du lait et plus largement les peurs alimentaires portant sur les produits d'origine animale, le fort développement d'une offre de boissons végétales et sans doute le manque de pédagogie et d'information des parents ont conduit certains à la recherche d'alternatives fabriquées à partir de protéines autres que celles du lait de vache pour nourrir leur enfant : boissons végétales à base de protéines de soja, de riz ou d'amande ou lait d'origine animale autre que bovine, renforcés d'autant plus dans leur confusion par l'utilisation abusive d'une appellation réservée aux produits d'origine animale. Plusieurs cas sévères de malnutrition et de déshydratation chez des enfants nourris au lait végétal sont relatés ces dernières années (82).

Or aucune boisson végétale ne répond aux corpus d'exigences applicables aux préparations pour nourrissons, exposant ces derniers à un risque de carence profonde, de dénutrition et de complications nutritionnelles sévères pouvant être mortelles. Dans sa saisine de 2011 (82), l'Anses conclue que dans leur grande majorité, les boissons végétales conduisent à des apports énergétiques, protéiques, lipidiques et sodés « inadaptés », le plus souvent « inférieurs au seuil minimum » et ne permettent pas d'assurer les besoins nutritionnels des nourrissons. Par ailleurs, ces boissons végétales ne sont pas supplémentées en fer, ce qui conduit à un risque majeur d'anémie.

Pour les parents qui refuseraient d'une part d'allaiter et d'autre part une substitution par des préparations à base de lait de vache, des formules infantiles à base de protéines de riz et dont la composition doit répondre strictement aux exigences réglementaires sont disponibles. Elles doivent être utilisées idéalement jusqu'à 6 mois.

Enfin, saisie d'une question préjudicielle, la Cour de Justice de l'Union Européenne a rappelé en 2017 que, sauf exceptions, les produits purement végétaux ne pouvaient être commercialisés sous des dénominations telles que « lait » en application de la législation communautaire (83).

8. S'inspirer du lait maternel humain pour innover : l'exemple des HMO

« C'est le début d'une grande révolution dans la connaissance de la modulation sélective du microbiote intestinal et une avancée qui ouvre une nouvelle ère en nutrition infantile »².

Les HMO (*Human Milk Oligosaccharides*) sont les oligosaccharides du lait maternel. Ils représentent le troisième composant solide du lait maternel (73). Ce sont des glucides synthétisés à partir d'une molécule de lactose, modifiée dans la glande mammaire par ajout de divers composants tels que le fucose ou l'acide sialique. Le lait de femme contient de nombreux HMO qui sont de mieux en mieux identifiés. Actuellement, on en dénombre près de 150. Leur découverte résulte de l'identification du « facteur bifidus » considéré comme un facteur de croissance des souches de bifidobactéries. Ce « facteur bifidus » (maintenant connu comme HMO) est retrouvé dans le lait humain mais n'est pas détecté dans celui d'autres espèces animales (84).

Les HMO sont des composants bioactifs à vocation fonctionnelle et non pas énergétique. Ils sont de puissants modulateurs très sélectifs du microbiome intestinal. Ils jouent un rôle dans les défenses immunitaires en tant que facteur bifidogène du lait maternel se traduisant par une augmentation du niveau de population de bifidobactéries au sein de la flore colique et fécale. Les découvertes quant à l'intérêt fonctionnel de ces ingrédients sont en plein essor, en faisant des potentiels candidats très attractifs pour des applications en nutrition infantile.

Bien que les *Human-identical Milk Oligosaccharides* (HMO) fabriqués industriellement aujourd'hui par synthèse chimique et fermentation soient structurellement identiques à leurs équivalents naturels retrouvés dans le lait maternel, ils nécessitent des autorisations réglementaires préalables à leur emploi en tant que nouveaux ingrédients alimentaires. En juillet 2015, l'EFSA a conclu que le lacto-N-néotétraose (LNnT) et le 2'-Fucosyllactose (2'-FL) étaient sans danger pour les nourrissons et jeunes enfants lorsqu'ajoutés notamment à des préparations pour nourrissons ou des préparations de suite selon certaines conditions d'utilisation. Le règlement d'exécution (UE) 2017/2470³ autorise leur emploi selon certaines modalités respectives.

² Dr Philippe Steenhout pédiatre, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne - SUISSE

³ Règlement d'exécution (UE) 2017/2470 de la Commission du 20 décembre 2017 établissant la liste de l'Union des nouveaux aliments conformément au règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil relatif aux nouveaux aliments. JO L 351 du 30.12.2017.

PARTIE III. L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE : SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC

I. NOTIONS RELATIVES AUX ALLERGIES ALIMENTAIRES

L'allaitement maternel offre les meilleurs bienfaits pour la santé du nourrisson et de la mère. Le lait contient tous les nutriments dont le nourrisson a besoin pendant les six premiers mois. Les bébés ont besoin d'un allaitement maternel et le cas échéant d'une alimentation au biberon avec une formule à base de lait de vache et supplémentée en nutriments pour bien grandir.

Cependant, il y a des situations pathologiques où le système immunitaire de l'enfant réagit de manière anormale et excessive à des allergènes comme les protéines de lait de vache présentes dans le régime alimentaire : on parle alors d'allergie alimentaire au lait de vache ou aux protéines de lait de vache (APLV).

1. Rappels sur la terminologie

L'aversion alimentaire est une réaction de rejet volontaire qui peut être d'ordre culturel, psychologique et physiologique qui s'établit en fonction des préférences personnelles ou des règles sociales. Nous ne l'aborderons pas dans ce document.

La terminologie pour définir les réactions d'hypersensibilité a été précisée par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (85).

Hypersensibilité

C'est le terme générique pour désigner toutes sortes de réactions inattendues de la peau et des muqueuses. Les symptômes ou les signes cliniques sont objectivement reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux. Elle est à distinguer de l'hyper-réactivité, qui est une réponse normale exagérée à un stimulus.

Atopie

Un trait clinique, une tendance personnelle ou familiale à produire des immunoglobulines E (IgE) en réponse à de faibles doses d'allergènes ordinaires, généralement des protéines, et à développer des symptômes caractéristiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou l'eczéma. L'atopie est transmissible génétiquement.

Allergie

C'est une réaction d'hypersensibilité reproductible et déclenchée par des mécanismes immunologiques. L'allergie peut être à médiation humorale ou cellulaire. Les symptômes allergiques classiques comprennent l'asthme, la rhino-conjonctivite, des manifestations gastro-intestinales et des lésions cutanées caractéristiques. Ordinairement, avec l'âge un patient atopique développe un spectre de « maladies atopiques », parfois appelée « la marche atopique ».

Allergie alimentaire

Autrefois désignée comme une réaction adverse aux aliments (86), une réaction indésirable à la nourriture est désormais classifiée comme une hypersensibilité alimentaire. Si des mécanismes immunologiques sont mis en évidence, il s'agit d'une allergie alimentaire. Si le rôle des immunoglobulines E est mis en évidence, on parle d'allergie alimentaire médiée par les IgE. Les réactions dites d'« intolérance alimentaire » sont qualifiées d'hypersensibilité alimentaire non-allergique.

Anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique sévère menaçant le pronostic vital. On distingue les réactions anaphylactiques allergiques et non-allergiques.

2. Les hypersensibilités allergiques selon la classification de Gell et Coombs

La classification des réactions allergiques de Gell et Coombs (1963 - 1975) « sert toujours de référence bien que la réalité soit plus complexe » (87). D'après cette classification, il est possible d'identifier quatre types de réactions immunologiques selon les mécanismes d'action et le temps de réponse. Toutefois, les réactions sont rarement individualisées. Les réactions de type I médiées par les immunoglobulines E sont les mieux caractérisées et les plus fréquentes.

Tableau 10. Classification de Gell et Coombs

Type / Délai	Mécanismes	Syndrome clinique
Type I IgE médiée 2-30 min	IgE circulantes capables de se fixer sur les mastocytes et basophiles : 1. Etape de sensibilisation cliniquement muette, 2. Réaction allergique : pontage des IgE, activation et dégranulation des mastocytes et basophiles, libération de l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires.	Rhinite allergique Asthme allergique Choc anaphylactique Anaphylaxie
Type II Cytotoxique 5-8 h	Réaction des IgG circulantes avec un antigène adsorbé sur une membrane cellulaire ou avec un de ses constituants : activation du complément et phénomène ADCC (<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> = immunité innée), détérioration et lyse de la cellule.	Réaction transfusionnelle Maladie hémolytique du nouveau-né Cytopénie médicamenteuse
Type III Complexe immun > 6 h	Réaction des IgG circulantes avec un antigène formant un complexe immun : activation du complément et accumulation de polynucléaires, libération de cytokines. Réaction semi-retardée.	Réaction d'Arthus Maladie sérique Lupus érythémateux
Type IV Cellules T 24-72 h	Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire : lésions tissulaires inflammatoires avec infiltration de cellules mononucléées (lymphocyte T et macrophage).	Dermate de contact Rejet de greffes

Adapté de Centre d'Information et de Recherche sur les Intolérances et l'Hygiène Alimentaires.

3. L'allergie alimentaire : un problème de santé publique

L'allergie au sens large constitue un véritable problème sanitaire à l'échelle mondiale. Les maladies allergiques occupent le quatrième rang parmi les maladies mondiales (88). L'OMS projette que la moitié de la population mondiale sera affectée par au moins une maladie allergique en 2050 (89). C'est un phénomène en croissance, dans tous les pays et en particulier dans les pays industrialisés. Elle touche une proportion importante de la population y compris française et toutes les tranches d'âge (89). L'allergie a longtemps été envisagée comme une maladie infantile, on sait aujourd'hui qu'elle peut survenir à tout âge.

L'allergie est la maladie chronique la plus fréquente en Europe et sa prévalence augmente (90). En France, 5 % des personnes sont concernées par l'allergie alimentaire (88) et les maladies allergiques, en termes de prévalence, sont les premières des maladies chroniques infantiles (91).

La survenue de réactions allergiques aux aliments est aussi en croissance (92). L'alimentation représente 4 % des causes de sensibilisation (88). L'épidémiologie de l'allergie alimentaire est fonction du ou des allergène(s) impliqué(s), de l'âge du sujet, des mécanismes mis en jeu et de la nature des symptômes (88) (93). Le diagnostic est souvent difficile à établir et la méthodologie des études délicate à établir.

Dans la population générale française, la prévalence de l'allergie alimentaire a été estimée entre 2,1 et 3,8 % par Moneret-Vautrin et al. en 1998 (94). L'allergie alimentaire peut apparaître à tout âge mais elle est plus fréquente chez l'enfant : 8 % de la population pédiatrique est concernée (95). C'est souvent la première manifestation allergique à survenir dans l'enfance. Chez l'enfant de moins de huit ans, l'incidence est évaluée entre 5 et 10 % (88) et on considère habituellement une proportion de trois enfants pour un adulte.

Les facteurs responsables de l'augmentation de la fréquence de l'allergie alimentaire ne sont pas tous connus. Ceux principalement retenus sont liés aux nouvelles habitudes alimentaires, à l'introduction d'aliments exotiques et à l'emploi de nouvelles techniques agroalimentaires (88). L'identification des aliments émergents et des nouveaux risques allergiques alimentaires est donc particulièrement importante (94). Parmi les allergènes émergents, sont cités les protéines de lait de brebis ou de chèvre, les isolats de blé, certains fruits exotiques ou la farine de lupin.

L'allergie alimentaire constitue actuellement un « problème de santé publique » (96) en raison d'une prévalence en croissance et de la gravité de la pathologie parfois mortelle : l'anaphylaxie allergique alimentaire étant plus fréquente (93). La qualité de vie des malades et

de leur entourage est aussi fortement affectée et la répercussion économique bien que non chiffrable pourrait devenir une préoccupation à grande échelle. L'importance d'établir un diagnostic précoce afin de mettre en œuvre des mesures de prévention est de fait essentielle.

4. Principaux allergènes alimentaires

Les sources alimentaires responsables de réactions allergiques alimentaires sont multiples et tous les aliments sont potentiellement capables de déclencher une allergie. Toutefois, quelques aliments allergéniques sont plus fréquemment mis en cause. La connaissance de ces allergènes permet de comprendre les conditions du risque alimentaire et les phénomènes allergiques. Les allergènes alimentaires les plus fréquents de par le monde sont l'œuf de poule, le lait de vache, les poissons et les crustacés, l'arachide, le soja et enfin la noisette (91).

Dans la population française de moins de 15 ans, cinq aliments sont impliqués dans plus de trois-quarts des cas d'allergies alimentaires (88) (95). Il s'agit des œufs de poule, de l'arachide, du poisson, du lait de vache et de la moutarde. La tolérance à l'œuf n'est acquise en moyenne qu'à l'âge de 6 ans. L'arachide devient le principal allergène en cause après l'âge de trois ans : elle provoque le plus souvent des réactions anaphylactiques sévères avec une évolution tout au long de la vie.

Les allergènes d'origine animale et l'arachide occupent une place importante chez l'enfant. Par contre, chez l'adulte ce sont les allergènes d'origine végétale qui prédominent (95), notamment les aliments présentant une réaction croisée avec le latex (avocat, banane, kiwi, etc.), les aliments de la famille botanique des Rosacées (pommes, poires, prunes), ceux des Ombellifères (carotte, céleri) et les noix diverses et arachide. L'allergie aux protéines de lait de vache est rare chez l'adulte, moins de 1 % de la population adulte en est atteint. La plupart des allergènes alimentaires sont des glycoprotéines de poids moléculaire de 12 à 60 kDa (97).

Sur le plan réglementaire, afin de garantir l'information adéquate des consommateurs quant à la composition et la présence de substances allergènes dans les denrées alimentaires, le règlement européen relatif à l'information du consommateur⁴ prévoit l'étiquetage et la mise en évidence de 14 substances ou produits provoquant des allergies ou intolérances dont le lait, produits à base de lait et lactose.

⁴ Règlement (UE) 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (...). JO L 304 du 22.11.2011.

II. LAIT DE VACHE ET REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Il existe trois types de réactions indésirables au lait de vache : l'allergie au lait de vache dépendante des IgE (APLV) proprement dite, l'intolérance au lait non IgE dépendante et l'intolérance au lactose (95). Cette dernière réaction est une réaction d'hypersensibilité non allergique non-immunologique.

1. Historique

Les réactions indésirables suite à l'ingestion d'aliments sont relatées depuis l'Antiquité. Le médecin grec Hippocrate (vers 460 av. J.-C. – vers 377 av. J.-C.) aurait décrit la survenue de troubles cutanés et digestifs secondaires à la consommation de lait de vache.

2. L'intolérance au lait de vache

Le lait de vache est la denrée la plus fréquemment en cause chez le jeune nourrisson lorsque qu'il reçoit un régime lacté prédominant. L'intolérance au lait de vache se manifeste essentiellement dans la population infantile par une gastro-entéropathie et des symptômes à type de vomissements, diarrhées et coliques. Cette réaction est induite par une forte exposition aux antigènes du lait de vache. En revanche, elle ne fait pas intervenir les anticorps IgE (95).

3. L'intolérance au lactose

Le lactose est le principal glucide du lait de vache avec une teneur moyenne de 4,5 g / 100 ml (73). On le trouve également dans les produits laitiers dérivés à différentes concentrations. L'intolérance au lactose implique le métabolisme après ingestion d'un aliment sans mettre en jeu le système immunitaire. C'est une pathologie largement répandue et qui se manifeste plus volontiers au sein de la population adulte.

Ce disaccharide est digéré par une enzyme, la lactase, normalement produite par l'intestin. Elle décompose le lactose en une molécule de glucose et une molécule de galactose alors facilement absorbés par l'intestin. L'intolérance au lactose est le plus souvent causée par un déficit en lactase (98). On distingue l'intolérance causée par une alactasie congénitale, l'intolérance transitoire faisant suite à une infection ou une altération de l'épithélium intestinal. Le dernier type, le plus fréquent, est associé à une diminution physiologique et dans

des proportions variables de l'activité de la lactase (98). Chez certains sujets, l'hypolactasie peut alors générer une intolérance au lactose et des effets indésirables. Il existe différents degrés de sensibilité au lactose.

La symptomatologie de l'intolérance au lactose dépend aussi de la quantité ingérée (98). Le lactose qui n'est pas complètement digéré parvient dans le côlon où il est fermenté par des bactéries. Les symptômes relèvent de la sphère digestive : flatulences, ballonnement abdominal, douleurs abdominales et diarrhées (95) survenant entre 30 minutes et 2 heures après la consommation alimentaire. L'ingestion de petites quantités de lait reste possible ainsi que la consommation de fromages affinés, yaourts et produits laitiers fermentés.

L'allergie aux protéines de lait de vache et l'intolérance au lactose sont deux pathologies bien distinctes malgré des symptômes digestifs communs qui rendent le diagnostic différentiel difficile (98).

III. L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une allergie alimentaire. Elle correspond à la survenue de manifestations cliniques secondaires à une réponse anormale du système immunitaire suite à l'ingestion de protéines de lait de vache (PLV). C'est une affection fréquente du nourrisson et du jeune enfant puisque ces protéines sont les premières ingérées. L'allergénicité d'une protéine alimentaire dépend du terrain génétique, également de la structure de la chaîne polypeptidique (notion d'épitopes). Certains facteurs environnementaux sont aussi relatés comme pouvant moduler le phénomène allergique.

1. Epidémiologie de l'APLV

L'APLV est la première allergie à survenir et l'une des allergies les plus fréquentes au cours de l'enfance derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et au poisson (99). C'est une affection apparaissant principalement dans la première année de vie, au moment du sevrage et des premiers contacts avec des protéines non humaines.

L'APLV était une maladie rare avant les années 1950 – 1960 (100). Dans les pays développés, l'augmentation rapportée de l'incidence de la maladie après 1960 chez les jeunes enfants pourrait notamment s'expliquer par une augmentation de la consommation des substituts du lait maternel formulés à base de lait de vache et la diminution concomitante de l'allaitement au cours de cette période (100). Cependant, de nombreux autres facteurs

pourraient être impliqués dans la survenue d'une APLV, avec une prédominance plus ou moins importante.

L'épidémiologie des allergies alimentaires est délicate à étudier. La prévalence de l'APLV varie considérablement dans la littérature en raison des différents modes de recrutement des études cliniques, de l'âge des populations et des critères diagnostiques retenus (101). La prévalence a été estimée entre 2 et 7,5 % dans la population générale (102) (103). En France, la prévalence cumulée de l'allergie au lait de vache a été estimée à 1,1 % chez les enfants scolarisés âgés de 2 à 14 ans (99). Une prévalence de l'ordre de 2,5 % est généralement retrouvée (104). L'incidence est de 2 à 3 % au cours de la première année de vie (0,3 à 7,5 % de la population pédiatrique selon les études) dans les pays développés selon des statistiques danoises (105). Chez l'enfant exclusivement allaité au sein, l'incidence de l'APLV est d'environ 0,5 % (97) avec des manifestations allergiques faibles à modérées.

L'allergie aux protéines de lait de vache est une maladie de bon pronostic du fait de la maturation progressive du système immunitaire intestinal de l'enfant et de l'acquisition d'une tolérance aux protéines laitières. Dans la majorité des cas, l'évolution naturelle se fait vers le développement d'une tolérance chez les enfants entre 1 et 3 ans : environ 50 % d'ici l'âge de 1 an, > 75 % à l'âge de 3 ans et > 90 % à l'âge de 6 ans (106). Selon Høst, 8 % des cas persistent entre 5 et 10 ans. Quelques formes résistantes et sévères liées à une allergie à la caséine ou associées à des allergies respiratoires sont rapportées.

2. Place du terrain atopique familial dans l'APLV

La propension à développer un type de réponse immunitaire est génétiquement déterminée (107). Bien que la tendance à développer une maladie allergique soit héréditaire, la maladie se manifeste nécessairement après une première sensibilisation à l'allergène alimentaire. Un nouveau-né est dit « à risque allergique » lorsque ses parents et / ou ses frères et sœurs présentent également une maladie allergique confirmée. Chez un enfant, le risque de développer une maladie atopique est faible, d'environ 5 à 10 % en l'absence de parents allergiques. Ce risque est de 30 à 50 % en présence d'un parent allergique. Si deux membres de la famille immédiate (les deux parents, ou un parent et un frère ou une sœur) souffrent d'une maladie allergique, ce risque est subséquent plus élevé de l'ordre de 40 % à 60 % (91) (107).

Les enfants d'ascendance atopique présentent eux-mêmes un risque d'APLV plus important « évalué à 2,3 chez les enfants issus de deux parents atopiques ou d'un parent atopique avec un premier enfant atopique » (108).

3. Notion d'épitopes

Le potentiel allergénique d'une protéine est généré par des portions limitées de la chaîne polypeptidique capables de déclencher des réactions du système immunitaire et appelées épitopes ou déterminants antigéniques. Ce sont des régions immunologiquement actives d'un immunogène reconnues par le paratope d'un anticorps. Ces peptides de petite taille d'environ une quinzaine de résidus d'acides aminés en moyenne sont étroitement impliqués dans l'allergénicité de la protéine entière chez le sujet allergique (96). Les propriétés de résistance au traitement thermique caractérisent les épitopes thermostables. Les épitopes peuvent être continus ou discontinus. La structure tridimensionnelle joue un rôle important dans l'allergénicité d'une protéine avec des épitopes dits conformationnels qui correspondent à la configuration spatiale de la chaîne polypeptidique ou au rapprochement de séquences peptidiques dans l'espace. Des épitopes dits linéaires ou séquentiels correspondent à un enchaînement d'acides aminés pouvant aussi générer des phénomènes d'hypersensibilité. De façon très sommaire, la réduction de l'allergénicité d'une protéine alimentaire peut s'obtenir soit par un traitement thermique soit par un traitement enzymatique. Le traitement thermique engendre un dépliement de la protéine et de fait une disparition des épitopes de conformation en dégradant la structure spatiale pour peu que la protéine soit thermosensible. Une hydrolyse enzymatique spécifique réduit la taille moléculaire de la chaîne polypeptidique en détruisant la plupart des épitopes immunogéniques. L'hydrolyse spécifique complétée par un traitement thermique dénature les protéines de par la perte de leur structure tertiaire (108).

4. Les allergènes du lait de vache

L'expression ultime de la sensibilisation allergique nécessite une réexposition à l'antigène. Le lait de vache contient de 30 à 35 g de protéines par litre. L'action d'une chymosine ou l'acidification du lait à un pH de 4,6 permet d'obtenir deux fractions : le lactosérum contenant environ 20 % de protéines, et le coagulum (c'est-à-dire la fraction solide après le caillage du lait) qui contient les caséines comptant pour environ 80 % des protéines du lait.

Le lait contient un grand nombre de protéines diverses, une trentaine, et toutes peuvent se révéler être à l'origine de manifestation allergique (109) même celles présentes en petites quantités comme la lactoferrine. Chaque protéine allergisante porte de multiples épitopes de conformation et séquentiel (108). La fraction protéique du lactosérum contient des protéines globulaires : β -lactoglobuline (10 %) qui n'a pas d'équivalent dans le lait humain, α -lactalbumine, des immunoglobulines bovines et l'albumine bovine sérique. Dans le coagulum, la fraction de caséines comprend quatre protéines $\alpha s1$, $\alpha s2$, β et κ -caséines qui sont les plus abondantes (106). Ces protéines ont fait l'objet d'un séquençage.

Tableau 11. Allergènes identifiés du lait de vache et leur poids moléculaire

		kDa	Concentration g / L
Lactosérum (20 %)	β -lactoglobuline	18,3	3 – 4
	α -lactalbumine	14,2	1 – 1,5
	Immunoglobulines	150	0,6 – 1,0
	Albumine bovine sérique	66,3	0,1 – 0,4
Caséine (80 %)	α s1, α s2, β et κ -caséines	19 – 25,2	27 - 34

Adapté de WAL, J.-M. (109).

La β -lactoglobuline et les caséines sont le plus souvent impliquées dans l'allergie aux protéines de lait de vache. La β -lactoglobuline est le principal allergène du lait de vache (109) reconnue par 68 % des patients souffrant d'une APLV. La β -lactoglobuline est relativement résistante à l'hydrolyse acide ainsi qu'aux protéases lors de la digestion (97) (109) augmentant la probabilité que des fragments intacts soient absorbés par la muqueuse intestinale et agissent comme antigènes. Toutefois, la relation en ce sens n'est pas si évidente car la protéolyse peut révéler des épitopes masqués augmentant l'allergénicité de la protéine (97). La β -lactoglobuline du lait de vache peut être détectée dans le lait maternel.

Les caséines entières sont reconnues par 66 % des patients souffrant d'une APLV et sont impliquées majoritairement dans les formes résistantes de l'allergie. Ce sont des protéines relativement stables vis-à-vis du chauffage mais étant peu structurées, elles sont significativement altérées par l'action des protéases et carboxypeptidases. L'intensité des traitements thermiques en production industrielle pourrait notamment expliquer l'augmentation des cas d'APLV aux caséines (110).

5. Voies de sensibilisation aux protéines du lait de vache

La sensibilisation aux protéines de lait de vache peut se faire *in utero* ou par le biais du lait maternel avec le passage et l'ingestion de protéines natives (111) ou encore par voie digestive en situation où l'allaitement n'est pas exclusif (97).

1. Sensibilisation *in utero*

Les protéines du lait de vache apportées par le régime alimentaire de la mère sont capables d'atteindre le fœtus selon deux voies physiologiques : des antigènes peuvent être transmis à travers le placenta par l'intermédiaire d'IgG maternelles ou via le liquide amniotique. Or, on observe pendant la vie fœtale un déséquilibre physiologique dans la balance des lymphocytes T entre Th1 et Th2. La sensibilisation du fœtus aux PLV s'explique par une augmentation de l'activité des Th2. Chez les nourrissons non atopiques, cette prédominance disparaît progressivement dans les 6 mois laissant place à la tolérance. Chez les atopiques, la population de Th2 s'amplifie, ce qui augmente la probabilité d'une réaction allergique médiée par les IgE (Denis, 2011).

La sensibilisation *in utero* est possible plus particulièrement à partir de la 22^{ème} semaine de grossesse (111) : des protéines d'origine alimentaire peuvent alors être décelées dans la circulation fœtale et le liquide amniotique. Des IgE spécifiques aux protéines du lait de vache peuvent être détectées dans le sang du cordon (111). En effet, le fœtus est apte à synthétiser des IgE spécifiques des PLV dès la 11^{ème} semaine de vie (Denis 2011).

2. Sensibilisation par le lait maternel

Au cours de la digestion chez l'adulte, la majeure partie des protéines alimentaires sont dégradées en acides aminés libres ou en oligopeptides détruisant une majorité des épitopes immunogéniques (97). Néanmoins, une petite proportion de protéines ou de peptides du lait de vache peuvent franchir la barrière intestinale et se retrouver dans le plasma avant d'être captée et sécrétée dans le lait maternel. La synthèse des protéines du lait maternel se fait essentiellement à partir des acides aminés libres du sang mais l'existence d'une « voie de transfert transcellulaire » (97) au niveau de la glande mammaire permettrait d'appréhender le passage de macromolécules protéiques ou de petits fragments directement du sang au lait de la mère. Chez le nourrisson en bonne santé, l'immaturité de la muqueuse intestinale à cet âge autorise le passage des molécules antigéniques et ainsi à la production d'anticorps de type IgG et IgA favorisant l'acquisition d'un état de tolérance.

Le rôle dans le lait maternel humain de protéines bovines natives ou partiellement hydrolysées et de peptides est encore incertain et fait l'objet de recherches afin de mieux comprendre leur implication dans l'APLV (111). La β -lactoglobuline est le principal allergène dans le cas d'une sensibilisation chez le nourrisson exclusivement allaité, cependant d'autres protéines du lait de vache passent dans le lait maternel (97) (111). Le lait maternel reste

toutefois l'alimentation de choix pour les nouveau-nés au regard de ses multiples avantages. Chez l'enfant allaité, l'incidence de l'APLV n'est par ailleurs que de 0,5 % (97). La prise en charge d'une APLV chez le nourrisson strictement allaité est généralement simple et consiste en une élimination totale du régime alimentaire de la mère de tous les produits laitiers tels que le lait, les laitages, les fromages, le beurre, la crème fraîche et tous les produits industriels en contenant.

3. Sensibilisation par la voie digestive

Le tube digestif offre une très grande surface d'échanges avec l'extérieur, notamment pour l'absorption des nutriments qui peut être réalisée au niveau de toutes ses muqueuses. Il sert aussi de barrière complexe à la fois mécanique et physicochimique. La muqueuse intestinale abrite également un microbiote intestinal composé d'une très grande quantité de micro-organismes commensaux tolérés par le système immunitaire de l'hôte sain et permettant une protection contre les divers agents potentiellement pathogènes pour la santé humaine (112). Au cours des premiers mois de vie, l'immaturité du système immunitaire et de la muqueuse intestinale engendrent une moindre efficacité de la barrière digestive. C'est vers l'âge de 3 ans que le microbiote se densifie et accueille de nouvelles espèces. Une stimulation du système immunitaire digestif débute alors. La composition immature du microbiote intestinal infantile pourrait agir sur la survenue d'allergies alimentaires.

L'administration de préparations infantiles à base de lait vache à la naissance favorise également la sensibilisation aux protéines du lait de vache (97). Au cours du séjour en maternité, un biberon de lait infantile est donné chez 20 à 60 % des nourrissons allaités (97) en cas de difficulté supposée ou réelle à allaiter. Dans la majorité des cas, l'aliment déclencheur d'une APLV est une formule infantile à base de lait de vache ou une préparation hypoallergénique (113). L'intervalle libre de plusieurs semaines entre la stimulation antigénique initiale et la consommation de protéines de lait de vache au cours du sevrage aurait pour effet de perturber les processus d'acquisition de la tolérance alimentaire (114).

6. Présentations cliniques de l'APLV

L'allergie alimentaire est définie par la survenue de manifestations cliniques reproductibles au cours d'une réponse anormale et exagérée du système immunitaire faisant suite à l'ingestion d'un allergène alimentaire.

L'APLV est responsable d'une multitude de symptômes non spécifiques et au caractère transitoire selon le mécanisme pathogénique sous-jacent. Les symptômes affectent le tractus digestif, la peau et le tractus respiratoire (99).

Les signes cliniques apparaissent précocement, souvent avant l'âge de 6 mois (113) et rarement après 12 mois (105). Les symptômes se développent généralement dans la semaine après l'introduction des protéines de lait de vache dans la ration alimentaire du nourrisson (105) et témoignent d'une sensibilisation *in utero* ou au cours de l'allaitement. L'absence de symptôme pathognomonique de l'allergie aux protéines de lait de vache (111), le caractère « banal » des symptômes (115) et la grande variété des tableaux cliniques rendent le diagnostic difficile. Les signes de l'APLV sont fréquemment associés à des états classiquement rencontrés chez le jeune enfant : pleurs, régurgitation, constipation, etc.

La majorité des patients présente deux symptômes ou plus affectant au moins deux organes. Les symptômes gastro-intestinaux sont les plus fréquents (50 à 60 %), suivis de symptômes cutanés (10 à 40 %) et de réactions touchant l'appareil respiratoire (20 à 30 %) (105) (111). Les symptômes peuvent survenir de quelques minutes à une heure après ingestion de l'allergène (réactions immédiates principalement IgE médiées) ou après une heure (réactions retardées impliquant rarement les IgE). Les symptômes peuvent parfois être différés de plusieurs semaines, jusqu'à 24 voire 36 semaines (113). La forme non IgE médiée est prédominante chez le nourrisson (115). L'APLV non IgE dépendante présente une symptomatologie dominée par une chronicité de signes digestifs aspécifiques et de l'eczéma (116). Une combinaison de réactions immédiate et différée au même allergène peut survenir chez un patient. Les deux formes d'allergie peuvent être d'intensité légère à modérée ou bien sévère nécessitant une prise en charge urgente en milieu hospitalier (115).

1. Manifestations gastro-intestinales

Les symptômes allergiques gastro-intestinaux peuvent être exclusivement médiés par les IgE, partiellement IgE médiés ou exclusivement à médiation cellulaire. Indépendamment du mécanisme immunologique sous-jacent, les symptômes sont de nature très similaire mais varient généralement selon leur moment d'apparition, leur sévérité et persistance. La symptomatologie de l'APLV non IgE médiée est dominée par les réactions digestives.

Les manifestations digestives peuvent être dues à une inflammation, à une dysmotilité ou à une combinaison des deux (117). Le premier signe est un prurit et un gonflement des lèvres couramment observé notamment au cours du test de provocation par voie orale. Il peut

également apparaître une dysphagie, une altération de la motilité œsophagienne, des vomissements et régurgitations, des douleurs abdominales, des coliques sévères et une constipation persistante souvent avec des anomalies périanales (117).

La classification sémiologique des signes gastro-intestinaux distingue trois grands types de réactions (108) secondaires à l'ingestion de l'allergène. Une association des mécanismes immunologiques les uns aux autres est possible (108) :

- Des réactions d'hypersensibilité immédiates IgE médiées avec la survenue de nausées, vomissements et douleurs abdominales ;
- Des réactions à médiation cellulaire responsables d'une entéropathie à type de colite inflammatoire ou d'entérocolite avec diarrhée associée ou non à une malabsorption intestinale (atrophie villositaire), de rectorragies, de vomissements et ballonnements abdominaux. La perte de poids ou un retard de croissance sont aussi rapportés (102) ;
- Enfin, des atteintes gastro-intestinales à éosinophiles IgE ou non IgE médiées à type d'œsophagite (EoE), de gastro-entérite (EG), de colites (EC) allergiques se caractérisant par une infiltration de la muqueuse intestinale avec un nombre anormalement élevé de polynucléaires éosinophiles et une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal (108). Un tableau clinique affectant le tube digestif et des troubles de l'oralité alimentaire sont le plus fréquemment rapportés (102). En présence d'une œsophagite, les symptômes sont un reflux gastro-œsophagien (RGO) « rebelle aux traitements usuels » (108), des régurgitations, une dysphagie et une perte de poids. Un lien entre RGO pathologique et APLV a été démontré (108) et chez 16 à 42 % des enfants avec des antécédents de RGO, des signes et symptômes d'une APLV sont retrouvés (102).

Peu connu mais non exceptionnel, le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à un ensemble de réactions essentiellement digestives. Il s'agit d'une hypersensibilité alimentaire non IgE médiée. Suite à l'ingestion de l'aliment incriminé, la forme aiguë entraîne un accès de vomissements dans les quatre heures, un état de malaise général sans signe cutané. Parfois, une diarrhée survient plus tardivement. Le traitement consiste en un remplissage vasculaire et l'administration de corticoïdes intraveineux en milieu hospitalier. La forme chronique est plus trompeuse : agitation, RGO, retard de croissance.

Ces présentations cliniques sont un mode de révélation relativement rare de l'APLV non IgE médiée. En général, le tableau clinique correspond à des symptômes digestifs chroniques non spécifiques (116). Une irritabilité, des troubles du sommeil, une perte de poids avec diarrhée associée et une mauvaise croissance staturo-pondérale sont souvent associés.

2. Manifestations cutanées

Au cours de la petite enfance, des éruptions cutanées peuvent survenir. Il s'agit de manifestations non spécifiques apparaissant après une sensibilisation aux protéines de lait de vache. Les plus courantes comprennent des rougeurs, une acné du nourrisson, des croûtes de lait, un érythème fessier. D'autres symptômes à type d'eczéma sévère peuvent apparaître au cours de l'allergie alimentaire. L'urticaire aiguë révèle davantage une manifestation d'anaphylaxie (108). La dermatite atopique est un trouble mixte dépendante des IgE et à médiation cellulaire. L'APLV pourrait être présente chez au moins 50 % des enfants avec une dermatite atopique (108). C'est une forme d'eczéma se manifestant par un prurit intense associé à des poussées eczémateuses et une sécheresse de la peau en dehors des zones atteintes. L'association entre la dermatite atopique et l'APLV est encore mal caractérisée. Toutefois, chez certains jeunes enfants il existe une relation causale entre son apparition et la sévérité des lésions cutanées (102). Plus le nourrisson est jeune et / ou les signes de dermatite atopique sont importants, plus l'allergie alimentaire impacte l'apparition et l'aggravation des lésions cutanées. Une polyallergie alimentaire associant APLV et allergie à l'œuf, blé et / ou arachide (108) est souvent en cause.

La consommation de lait ou le contact cutané avec des protéines du lait de vache déclenchent de telles réactions cutanées. Un retentissement sur la courbe de croissance, des pleurs et des troubles du sommeil sont aussi associés (99).

3. Manifestations respiratoires

Les manifestations allergiques de la sphère respiratoire à type de rhinite, toux chronique et asthme sont moins fréquemment rencontrées car davantage liées aux pneumallergènes plutôt qu'à une sensibilisation par un allergène alimentaire. La place éventuelle du lait dans ces réactions est inconnue (108). Dans l'APLV IgE médiée, les symptômes aigus respiratoires à type de prurit nasal, obstruction nasale, rhinorrhée et éternuements surviennent chez 70 % des enfants avec un test de provocation par voie orale positif (118). Les formes chroniques

asthmatiques avec des sifflements respiratoires, une toux et une dyspnée impliquent des mécanismes IgE dépendant et cellulaire. Un risque significatif d'otite moyenne récurrente chez le jeune enfant (111) est également décrit.

4. Manifestations générales ou anaphylactiques

L'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère de l'APLV et touche 0,8 % à 9 % des patients avec un diagnostic confirmé d'APLV. La réaction anaphylactique peut engager le pronostic vital de l'enfant. Il s'agit d'une manifestation précoce survenant dans les minutes ou l'heure suivant l'ingestion du lait (108). Plus la réaction est précoce, plus elle est sévère et donc à risque mortel. Les symptômes allergiques peuvent être localisés avec un syndrome oral et des vomissements suivis de diarrhée. Des réactions généralisées avec prurit, urticaire, œdème de Quincke, une atteinte multi-organes voire un syndrome d'anaphylaxie sont observés dans des formes sévères. Le lait de vache serait responsable de près de 11 % des réactions anaphylactiques fatales (118).

L'APLV peut donc se présenter sous une variété de symptômes peu spécifiques et ces symptômes sont différents selon le mécanisme immunologique en cause, qu'il s'agisse d'une réaction allergique IgE médiée, non IgE médiée ou mixte. La symptomatologie clinique de l'APLV est largement dominée par les signes digestifs et la dermatite atopique, le plus souvent secondaires à des mécanismes non IgE dépendants.

Tableau 12. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de lait de vache

Manifestations anaphylactiques

- Syndrome oral
- Modérées : urticaire, vomissement, rhinite, œdème
- Sévères : bronchospasme, hypotension, collapsus

Manifestations digestives

- Rectorragies
- Nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien
- Œsophagite, hématurie
- Anorexie, refus d'alimentation
- Douleurs abdominales, coliques du nourrisson

- Ballonnements, gaz
- Diarrhée chronique, constipation sévère
- Irritabilité, troubles du sommeil
- Cassure de la courbe de poids

Manifestations cutanées

- Urticaire
- Dermate atopique

Manifestations respiratoires-ORL

- Rhinite, toux chronique
- Asthme du nourrisson
- Otites séreuses, otites moyennes aiguës résistantes aux traitements

D'après DE BOISSIEU D. Allergie aux protéines du lait de vache. *Réalités Pédiatriques* 2013.

7. Les conséquences nutritionnelles de l'APLV

L'allergie alimentaire peut avoir un profond impact sur la qualité de vie au quotidien des patients et de leur entourage entraînant entre autres un manque de sommeil, un stress en réaction aux pleurs et à la souffrance de l'enfant. Cet impact provient à la fois de la détresse causée par les symptômes de l'allergie alimentaire et la nécessité de vigilance permanente pour exclure les allergènes.

L'impact nutritionnel de l'APLV varie considérablement dans son expression et son intensité mais doit être systématiquement évalué (119) (120). Le diagnostic de l'APLV souvent retardé augmente le risque de sous-nutrition. Les conséquences dépendent notamment de la persistance et de l'étendue du phénomène inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale qui peut conduire à une réduction plus ou moins prononcée de l'absorption des nutriments et / ou à une augmentation des besoins nutritionnels. La fréquence et l'intensité des symptômes de l'APLV comme les régurgitations, les vomissements ou les diarrhées peuvent causer d'autre part une diminution de la prise alimentaire et de fait un déficit hydrique et en nutriments (120). Une anémie ferriprive peut révéler une APLV (119). Le refus alimentaire complique le risque de carence nutritionnelle. L'APLV chez le nourrisson peut être à l'origine d'un retard de croissance en l'absence de substitut adéquat (96).

Le capital osseux de l'adulte se constitue pour l'essentiel au cours de l'enfance et de l'adolescence. Les apports calciques en période de croissance doivent donc permettre

d'assurer une minéralisation maximale de l'os avant l'âge adulte. Les enfants souffrant d'APLV sont à risque de consommer une plus faible quantité de calcium que celle recommandée (106). Or, un apport calcique insuffisant est associé à une diminution du remodelage osseux. D'autre part, la diminution des apports caloriques et en nutriments semble compromettre l'acquisition du pic de masse osseuse affectant de façon négative la santé osseuse (120). Le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie recommande de garantir un apport calcique adéquat quotidiennement chez l'enfant allergique aux protéines du lait de vache, au mieux avec des sources alimentaires (Annexe 1).

Le régime d'éviction consistant à supprimer totalement l'allergène est à la base du traitement des allergies alimentaires. Toutefois, comme la maladie, il est à risque pour l'état nutritionnel et la croissance staturo-pondérale de l'enfant. Une dénutrition peut signer un régime non contrôlé, inadapté ou excessif (119). En cas de polyallergie et d'évictions multiples, le risque de déficience nutritionnelle à cet âge devient critique (121). Une substitution inappropriée comme l'utilisation d'un hydrolysât poussé de protéines de lait de vache chez un enfant intolérant à ces préparations provoque une stimulation antigénique continue et une inflammation persistante à bas bruit (120). Le retentissement à long terme des carences nutritionnelles est peu connu (119). En conséquence la prise en charge et le suivi diététique de l'enfant doivent entre autres garantir une croissance adéquate et un apport des nutriments essentiels.

IV. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'APLV

La stratégie d'exploration d'une allergie alimentaire a pour objectifs de confirmer qu'il s'agit bien d'une allergie, d'établir un pronostic et enfin de rechercher d'éventuelles réactions croisées. L'APLV peut être responsable de réactions immédiates ou retardées. L'imputabilité n'est pas toujours évidente et est facilement évocable devant une clinique immédiate après la prise de biberons lorsque le lait est encore l'aliment unique. Elle devient plus difficile face à des symptômes chroniques digestifs ou cutanés. Le diagnostic devient également plus laborieux dès lors que l'enfant a une alimentation diversifiée. Quel que soit le mécanisme pathologique en cause, « la démarche diagnostique doit suivre une procédure logique » (122) et il importe de déterminer si l'APLV est IgE médiée ou non. Le diagnostic repose sur plusieurs éléments complémentaires : un interrogatoire et un examen clinique, des tests cutanés, des dosages biologiques et des tests de provocation. Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'établir ou réfuter avec certitude un diagnostic d'APLV (108).

L'exploration d'une APLV dépendante des IgE associe des tests cutanés (*prick tests*) et un dosage des IgE spécifiques (119). Les tests épicutanés ou *patch-tests* sont indiqués en cas d'allergie non IgE dépendante. Ces différents outils objectivent une sensibilisation face à une APLV évoquée cliniquement. Le diagnostic de certitude est posé par une épreuve d'éviction et de provocation orale aux protéines du lait de vache (119) quelle que soit la forme immunologique.

Tableau 13. Tests d'exploration d'une APLV évoquée cliniquement

Tests d'exploration	APLV IgE médiée	APLV non IgE médiée
Test cutané (<i>prick test</i>)	+	-
Dosage IgE spécifiques	+	-
Test épicutané (<i>patch-test</i>)	-	+
Régime d'éviction d'épreuve	+	+
Test de Provocation Orale (TPO)	+ *	+

* Pour une suspicion d'APLV IgE médiée, il est inutile, voire dangereux de faire un TPO pour confirmer le diagnostic si la réaction initiale était d'emblée sévère (117).

1. Les éléments cliniques du bilan allergologique

1. Histoire clinique de l'allergie

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire oriente le bilan allergologique. Il a pour objectif de définir précisément les réactions pathologiques, les conditions de survenue des manifestations allergiques et leurs relations éventuelles avec l'alimentation (96). Pour identifier le caractère allergique d'un symptôme il faut aussi s'attacher à la recherche d'antécédents familiaux de maladies atopiques. La propension à développer une allergie alimentaire est en grande partie génétiquement déterminée. 12 % des enfants développeront une maladie allergique en l'absence d'antécédents familiaux d'allergie, 30 à 50 % dans le cas où un seul parent est allergique et jusque 60 à 80 % des enfants dans une histoire où les deux parents souffrent

d'allergies (107). Les facteurs étiologiques sont aussi intéressants à considérer : unité de temps, unité de lieu, la chronologie précise de déclenchement des réactions. L'APLV est une maladie systémique, la suspicion d'allergie alimentaire est plus forte si deux symptômes ou plus apparaissent et lorsque deux organes ou plus sont touchés (105), en l'absence d'autre cause. Les manifestations non liées aux IgE sont plus difficiles à constater car d'apparition retardée et les symptômes plus insidieux. La recherche de manifestations allergiques autres qu'alimentaires est essentielle.

L'examen clinique évalue l'état staturo-pondéral ainsi que l'intégrité des organes cibles. Il oriente le choix des examens paracliniques nécessaires (96).

Enquête alimentaire (96)

En complément de l'interrogatoire, le journal alimentaire ou « enquête catégorielle alimentaire » permet de retracer la consommation alimentaire pendant une à trois semaines et les conditions de survenue des réactions indésirables. Les étiquetages des aliments sont importants pour identifier des allergènes « masqués » dans les produits industriels. Enfin, l'enquête alimentaire contribue à vérifier l'équilibre nutritionnel.

Score des symptômes liés à l'allergie aux protéines de lait de vache

Le CoMiSS[®] (*Cow's milk-related symptom score*) est un score basé sur les principaux symptômes liés à l'APLV. Il quantifie le nombre, la sévérité et la combinaison des manifestations susceptibles d'être liées à l'APLV : inconfort, symptômes gastro-intestinaux, respiratoires et dermatologiques afin d'établir une possible relation de cause à effet. L'objectif est d'aboutir à un diagnostic initial plus précoce et d'éviter les cas de sur ou sous-diagnostic. Il peut aussi être utilisé pour évaluer et quantifier l'évolution des symptômes. Cet outil ne remplace pas un test de provocation orale et son intérêt devra être évalué dans une étude prospective randomisée (123).

2. Les tests cutanés à lecture immédiate

Il existe des tests de laboratoire pour identifier l'aliment responsable d'une allergie alimentaire. En cas de suspicion d'allergie IgE médiée, un *skin prick test* (SPT) au lait de

vache est effectué. Il s'avère utile même en cas de réactions retardées. Un SPT négatif n'exclut pas une allergie IgE médiée, il est alors nécessaire d'effectuer un test de provocation orale (TPO) (124). Le *prick test* est une méthode rapide, non invasive, « très spécifique » et d'interprétation facile. La reproductibilité n'est pas parfaite en particulier chez les nourrissons, même avec une histoire clinique évocatrice (124).

En l'absence d'extraits allergéniques d'origine bovine autorisés (lait de vache), les tests cutanés sont réalisés avec de la caséine standardisée (Coopération Pharmaceutique Française) ou des aliments natifs comme le beurre qui présente par nature une faible teneur protéique. La formule lactée que consomme habituellement le jeune enfant peut aussi être employée. Il est à noter que les extraits commerciaux sont moins fiables que les aliments natifs (117). Les traitements antihistaminiques concomitants annulent la sensibilité du test, un arrêt au préalable est à prévoir. Chez le nourrisson avec une APLV, les allergènes majeurs sont testés en plus du lait : œuf, poisson, arachide, farine de blé, soja, moutarde et sésame.

Le *prick test* témoigne d'une sensibilisation IgE médiée en faisant réagir les mastocytes de l'épiderme au contact de l'allergène, il ne permet pas de différencier la sensibilisation de l'allergie effective (96). Il est réalisable dès le premier mois de vie (124), il y a peu de risque d'une réaction généralisée. Le principe repose sur une piqûre épidermique à travers une goutte d'allergène(s) déposée sur la peau du patient (96), de préférence au niveau du dos chez le nourrisson. La lecture est effectuée après 15 minutes. La positivité est définie par un diamètre d'induration supérieur de 3 mm et de 50 % du témoin positif (124) associée à un érythème périphérique. Un test cutané positif doit être confirmé par un TPO ou par une épreuve d'éviction. Un test cutané négatif n'exclut pas l'allergie alimentaire (96). La valeur prédictive positive (VPP) est essentielle en évaluant si l'enfant est réellement allergique à l'allergène testé et offre parfois la possibilité de s'affranchir d'un TPO. Le suivi de la taille des *prick tests* pourrait prédire le développement d'une tolérance au lait de vache (124).

3. Les tests épicutanés

Les tests épicutanés (*Atopy Patch Tests*) explorent l'hypersensibilité de type retardé à médiation cellulaire en reproduisant un eczéma (124). Ils sont réalisés après arrêt une semaine au préalable des thérapeutiques antihistaminiques et corticoïdes.

Il s'agit d'un test réalisé sous occlusion en déposant l'allergène dans des cupules Finn Chamber[®] placées sur la peau du dos au niveau de zones exemptes d'eczéma. Les cupules sont retirées à 48 heures et la lecture se fait 24 heures plus tard (124) par rapport à un témoin.

Les réactions positives vont d'un érythème simple à une association érythème, vésicules, et bulles. Le critère de positivité est la présence d'une induration et d'au moins sept papules à objectiver au regard de l'histoire clinique.

Cependant, la préparation des antigènes ne fait pas l'objet de standardisation. En outre, le protocole d'utilisation et l'interprétation restent longs et délicats. Les tests épicutanés ne sont pas recommandés en première intention dans les APLV non IgE médiées (117) en raison de la fréquence élevée de faux positifs et de faux négatifs. Ils sont utilisés en seconde intention, après les *prick tests* et le dosage des IgE, lors de manifestations retardées digestives ou cutanées exclusivement (124) afin d'augmenter l'identification de l'allergène alimentaire.

Enfin, il existe un patch-test, le Diallertest[®], commercialisé en officine de ville et non remboursé. Prêt à l'emploi, son fonctionnement est identique à celui du *patch test* et doit être expliqué aux parents par le pharmacien.

4. Diète d'élimination diagnostique et tests de provocation

L'éviction de l'allergène alimentaire suivie d'un test de provocation reste l'étalon-or du diagnostic de l'APLV (106) (113). Uniquement les tests de provocation rendent compte d'une allergie alimentaire et sont capables de la différencier d'une sensibilisation (96).

Le régime d'exclusion d'épreuve à visée diagnostique

Une éviction des protéines du lait de vache de l'alimentation du nourrisson ou de celle de la mère en cas d'allaitement doit être instaurée (117) si les données cliniques sont pertinentes et le diagnostic d'APLV probable. Les limites du test sont les situations d'allergies alimentaires multiples. La durée de la diète d'élimination doit être aussi courte que possible : de 3 à 5 jours face à des réactions cliniques immédiates (par exemple : un œdème de Quincke, des vomissements) jusqu'à 2 à 4 semaines chez des enfants présentant des réactions cliniques retardées (117). Un délai d'observation supplémentaire avec emploi d'une préparation à base d'acides aminés (FAA) est possible chez les enfants présentant des symptômes gastro-intestinaux persistants malgré l'utilisation d'une préparation d'hydrolysât poussé (HPP) ou de soja. Le régime d'exclusion d'épreuve à visée diagnostique ne doit pas être confondu avec le régime d'éviction thérapeutique mis en place plus longuement. Le TPO démontre l'allergie aux protéines de lait de vache et la réintroduction après un régime thérapeutique authentifie la tolérance à ces dernières (108).

Un rattrapage pondéral et statural fait suite à la disparition des symptômes digestifs (108). En l'absence d'amélioration de la clinique au cours du régime d'exclusion d'épreuve, l'APLV est peu probable et une autre étiologie est à rechercher. La survenue de symptômes lors de la réintroduction de l'aliment est un argument en faveur de l'allergie alimentaire (124).

Chez l'enfant allaité, la mère devra être encouragée à poursuivre l'allaitement tout en supprimant le lait et les produits laitiers de son régime alimentaire pour une durée de 3 à 14 jours généralement (117). Un suivi et des conseils diététiques sont nécessaires pour exclure les sources cachées de protéines lactières. En vue de prévenir les carences nutritionnelles (113), une supplémentation peut s'avérer utile notamment en calcium (1 g / jour) et vitamine D (800 UI). En cas de diversification, l'alimentation introduite doit être exempte de protéines de lait de vache.

Chez le nourrisson non allaité, une formule à hydrolyse extensive (HPP) sera prescrite en remplacement des formules à base de protéines de lait de vache. Chez les plus de 6 mois, une formule à base de protéines de soja est une option en cas de rejet possible de l'HPP en raison de leur amertume prononcée. En l'absence d'amélioration de la clinique après 2 semaines, une formule à base d'acides aminés (FAA) peut être utilisée avant d'investiguer une autre étiologie (106). Chez le nourrisson (allaité ou non) présentant des symptômes sévères ou à risque vital, une FAA peut être d'emblée utilisée (117).

Chez l'enfant de plus 2 ans, l'éviction des solides et des liquides contenant des protéines du lait de vache doit être stricte. Les protéines du lait de chèvre et de brebis doivent être strictement évitées en raison de la forte réactivité croisée avec les protéines lactières bovines (117). En cas de suspicion de polyallergie alimentaire chez des enfants très atopiques, une alimentation exclusive avec une FAA peut être envisagée pour permettre une amélioration clinique avant la réalisation d'un test de provocation orale.

Les tests de provocation aux aliments

Après une amélioration significative des symptômes au cours du régime d'éviction à visée diagnostique, la suspicion d'APLV doit être confirmée par un test standardisé de provocation orale (117). Il doit être réalisé dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques sévères comme des chocs anaphylactiques. Ce test constitue l'élément diagnostique clé en reproduisant les manifestations allergiques et prenant en compte la quantité d'aliment et son éventuelle cuisson (124). Peu de critères prédictifs permettent de prédire avec précision la survenue, la nature ou la gravité des manifestations.

Le test de provocation labiale est un test de contact de l'aliment incriminé avec la muqueuse jugale. Il est néanmoins de plus en plus abandonné en raison de sa faible sensibilité et spécificité (124).

Le test de provocation orale en double aveugle contre placebo (TPODACP) est l'examen de référence et le plus spécifique pour diagnostiquer une APLV (117). Dans cette situation, ni les professionnels de santé intervenant ni l'enfant ne sont au courant de la composition du produit testé : il peut s'agir de l'aliment incriminé ou d'un placebo. Les évolutions diagnostiques s'orientent vers le développement de techniques qui limitent les indications du TPO tout en gardant une sensibilité diagnostique adéquate.

Le TPO peut être réalisé en ouvert en cas de risque anaphylactique c'est-à-dire que le médecin et le patient sont informés de l'aliment délivré au cours du test. Dans le cas d'un TPO ouvert qui provoque des symptômes objectifs (par exemple, vomissements récurrents, obstruction bronchique, urticaire) corrélés aux antécédents médicaux et soutenus par un test IgE spécifique positif, le TPODACP n'est pas nécessaire (117).

Le TPO est réalisé avec une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou du lait de vache pasteurisé à partir de 12 mois (117). L'apport de lactose est à éviter. Le placebo est un aliment anallergique. Le premier volume administré de l'aliment à tester est plus faible que celui déclenchant habituellement une réaction. En l'absence de manifestations, des doses croissantes sont administrées toutes les demi-heures jusqu'à un volume adapté à l'âge de l'enfant (117). Un TPO positif permet de confirmer l'allergie alimentaire et de déterminer les doses réactogènes propres à chaque enfant, ce qui est essentiel pour définir le régime d'éviction (96). En outre, comme les personnes allergiques au lait de vache développent une tolérance au lait cuit avant le lait frais, l'utilisation de l'aliment cuit peut permettre d'identifier l'acquisition de la tolérance (113). Si le TPO est négatif, l'administration de protéines de lait de vache est poursuivie à domicile pour une durée minimale de 2 semaines afin de documenter une réaction tardive (117).

5. Le test de perméabilité intestinale

Principalement utilisé en présence de signes digestifs et ce afin d'évaluer la souffrance intestinale (108), il consiste en l'administration de mannitol et de lactulose. Le polyol a pour caractéristique de traverser facilement la muqueuse intestinale tandis que le disaccharide ne la franchit qu'en très faible quantité. Le rapport de l'excrétion urinaire des deux macromolécules est réalisé avant et après ingestion de l'aliment incriminé. L'augmentation de la perméabilité

intestinale en cas d'allergie alimentaire est objectivée par une diminution du rapport mannitol/lactulose (108) (125).

2. Les éléments biologiques du bilan allergologique

Les examens de laboratoire sont prescrits en seconde intention en complément des résultats des tests cutanés et permettent de confirmer le type IgE médié ou non de la réaction allergique. En l'absence de suspicion pour un allergène précis, le dosage des IgE sériques totales dépiste le terrain atopique chez le jeune nourrisson. Leur augmentation est un marqueur pronostique du risque de sensibilisation allergénique.

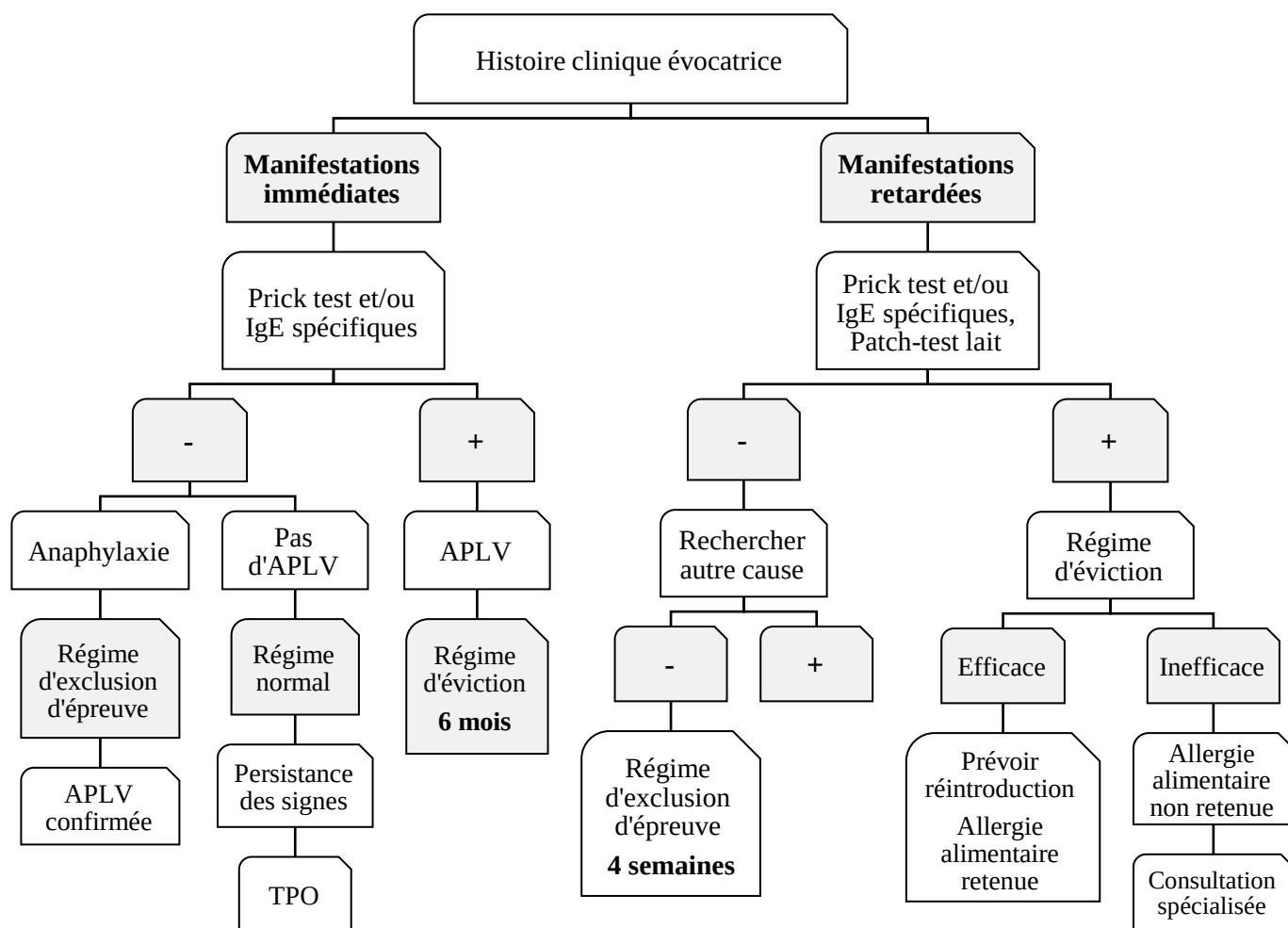
La biologie repose essentiellement sur la détection et le dosage des IgE sériques spécifiques par la méthode RAST (*Radioallergosorbant test*) (96). Le recours à ce test se justifie si les tests cutanés sont contradictoires avec l'histoire clinique ou en raison d'une dermatite atopique importante (108). Pour le lait de vache et ses protéines (α -lactalbumine, β -lactoglobuline, caséines), certains auteurs ont suggéré une valeur prédictive positive au-delà de laquelle il existe une probabilité de 95 % d'une réaction allergique immédiate (96). Néanmoins, le dosage des IgE spécifiques ne peut être recommandé en routine car le taux varie selon l'âge de l'enfant au moment du diagnostic et le tableau clinique (99) (114). La présence d'IgE spécifiques traduit une sensibilisation biologique IgE médiée aux protéines du lait de vache, l'allergie clinique étant prouvée avec les conclusions de l'interrogatoire ou le TPO à l'allergène. Il existe également une corrélation entre le taux d'IgE spécifiques et la positivité du TPO (99). Néanmoins, si l'anamnèse clinique et les tests cutanés sont concordants avec un taux d'IgE supérieur à la VPP, le TPO devient inutile voire dangereux (108). Le suivi dans le temps des concentrations en IgE sériques spécifiques permet de surveiller l'évolution de l'allergie (108) notamment en vue d'initier la diversification alimentaire. La positivité des IgE spécifiques peut donc présenter une dimension diagnostique voire pronostique. Leur négativité n'élimine pas cependant le diagnostic d'allergie alimentaire qui peut-être non IgE-dépendante (96). Pris isolément, ce test ne donne pas d'indication sur la dose seuil d'aliment qui déclenche des réactions (124).

D'autres stratégies existent afin d'identifier l'allergie alimentaire chez l'enfant dont l'approche moléculaire par technique *microarray* qui permet l'évaluation simultanée de plusieurs protéines individuelles en utilisant peu de sérum. L'intérêt réside en la détection des épitopes spécifiques du lait (99) pour mieux évaluer les poly-sensibilisations et les risques de réactions croisées, d'évaluer la sévérité des symptômes et moduler les conseils d'éviction

alimentaire (124). Les biopsies digestives peuvent mettre en évidence des lésions intestinales et une atrophie villositaire au cours de l'entéropathie digestive (108). En cas de lésion inflammatoire, un infiltrat d'éosinophiles peut exister mais la recherche d'une hyperéosinophilie est sans utilité pour le diagnostic d'une allergie alimentaire.

Figure 3. Arbre décisionnel pour le diagnostic d'APLV

D'après COUDERC, L., MOUTERDE, O., et MARGUET, C. Allergie aux protéines de lait de vache. *Archives de pédiatrie*, 2009, vol. 16, p. 12-13.



PARTIE IV. PRISE EN CHARGE DE L'APLV & EVOLUTION DE LA MALADIE

I. PREVENTION NUTRITIONNELLE DE L'APLV

La prévalence des allergies alimentaires est en forte croissance au cours des dernières années. La prévention de la pathologie allergique comme élément de prise en charge devient une préoccupation des professionnels de santé. La prévention primaire consiste à établir des recommandations simples pouvant contribuer à diminuer l'apparition d'allergies alimentaires précoces. Les sociétés savantes émettent des recommandations pour la prévention de l'allergie (126). Ainsi, la SFP propose l'identification des enfants à risque par une recherche systématique des antécédents familiaux et préconise pour ces enfants un allaitement maternel exclusif et le cas contraire le recours à des formules infantiles hypoallergéniques (HA) ayant fait la preuve de leur efficacité (127).

1. Au cours de la grossesse

La sensibilisation aux protéines de lait de vache peut se faire *in utero* (111). Des études ont montré la possibilité de passage des allergènes alimentaires à travers le placenta et le lait maternel. La détection de protéines alimentaires dans la circulation fœtale et le liquide amniotique est confirmée (108). Il pourrait alors être proposé systématiquement une exclusion des allergènes les plus fréquents au cours de la grossesse ou de l'allaitement pour les femmes dont l'enfant est à risque allergique (96). Toutefois, l'éviction des protéines de lait de vache n'a aucun effet préventif sur la survenue d'une APLV (114). Une exclusion du lait et produits laitiers pourrait même accroître le risque d'APLV de l'enfant. Il n'y a « pas actuellement de consensus sur l'utilité d'un régime d'éviction de lait et laitages chez la femme enceinte ou allaitante » (108). Il existe aussi des risques nutritionnels et de carences pour la mère et l'enfant à naître. De manière générale, seule l'éviction de l'arachide au cours de la grossesse et l'allaitement est préconisée (96) (127) s'agissant d'un aliment nutritionnellement non essentiel dans les pays développés.

2. Au cours de l'allaitement maternel

L'allaitement maternel constitue l'alimentation idéale et naturelle d'un point de vue nutritionnel, immunologique, psychologique et économique. Un effet protecteur contre les allergies existe mais il est non systématique et transitoire (96). L'APLV est par ailleurs moins sévère chez des enfants allaités allergiques en comparaison à ceux nourris avec une préparation infantile (97). Chez l'enfant à risque, un allaitement maternel exclusif et prolongé jusque 6 mois est d'autant plus recommandé. « L'exclusion des protéines de lait de vache du régime d'une mère allaitante n'est pas recommandé » (114) dans un but préventif de l'APLV. Même en présence d'un terrain atopique familial, aucune exclusion alimentaire n'est préconisée au cours de l'allaitement (126) hormis l'arachide qui ne présente aucun intérêt d'ordre nutritionnel.

Lorsque la mère a opté pour un allaitement exclusif, l'administration de biberons de complément à la maternité est à proscrire. Dans les situations qui le justifient (macrosomie, prématurité, mère en réanimation, etc.) un « hydrolysât poussé de protéines de lait de vache devra être prescrit » (114) et non une préparation infantile standard ou un lait hypoallergénique. L'utilisation d'un HPP prévient le risque de survenue ultérieure d'une allergie aux protéines du lait de vache. L'intervalle libre de plusieurs semaines entre la stimulation antigénique et la consommation de protéines de lait de vache au cours du sevrage aurait pour effet de perturber les processus d'acquisition de la tolérance alimentaire (114). Il en serait de même si un nourrisson exclusivement allaité avait besoin de biberons de supplément de manière transitoire.

3. En cas d'alimentation au biberon

En présence d'un terrain atopique familial, que l'allaitement ne soit pas effectué ou partiellement effectué, un lait hypoallergénique doit être prescrit dès la naissance (126). Il s'agit d'une préparation infantile à base de protéines partiellement hydrolysées signant un potentiel allergénique réduit par rapport aux protéines de lait natives bien que le potentiel antigénique soit supérieur aux hydrolysats poussés de protéines. L'introduction précoce, à des doses croissantes, doit théoriquement faciliter l'acquisition de la tolérance. Chaque préparation pour nourrissons et préparation de suite contenant des hydrolysats de protéines doit faire l'objet d'une évaluation clinique dans la population cible avant toute utilisation (128) démontrant son innocuité et l'adéquation aux besoins nutritionnels.

La Directive 2006/141/CE⁵, abrogée dans l'ensemble de ses dispositions au 21 février 2021, spécifie les critères que doivent respecter les préparations pour nourrissons à base d'hydrolysats de protéines pour alléguer un bénéfice de santé soulignant leur rôle dans la réduction du risque d'allergie aux protéines de lait. La quantité de protéines immunoréactives dans ces hydrolysats est inférieure à 1 % de la teneur totale en substances azotées du mélange. L'adéquation et la sécurité de l'hydrolysate sont démontrées sur (1) des études expérimentales (absence de sensibilisation chez l'animal) et (2) des essais cliniques montrant que l'hydrolysate est toléré par plus de 90 % des nourrissons (IC 95 %) présentant une hypersensibilité.

Les préparations hypoallergéniques sont à utiliser chez des enfants à risque au cours des six premiers mois sans introduire d'aliment de diversification (96). Ces formules ont une action préventive sur les manifestations allergiques, en particulier l'eczéma atopique (129), mais pas sur l'APLV spécifiquement. Comme la protéine n'est que partiellement hydrolysée, ces formules contiennent malgré tout de grandes quantités de peptides immunogènes qui peuvent provoquer des manifestations d'hypersensibilité allergique (129). Les formules hypoallergéniques ne sont pas appropriées pour la prise en charge de l'APLV.

Les formules d'hydrolysate poussé (HPP) habituellement utilisées pour le traitement diététique de l'APLV diagnostiquée peuvent parfois être prescrites en préventif s'il existe des antécédents d'allergie aux protéines du lait de vache chez les parents ou dans la fratrie (96).

II. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE ET TRAITEMENT DE FOND DE L'APLV DIAGNOSTIQUEE

Encore aujourd'hui, la prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires dont l'APLV repose en majeure partie voire en totalité sur la diététique. La thérapeutique de l'APLV consiste en la suppression du lait de vache natif et des produits dérivés. La prescription d'un régime d'éviction stricte associée à un substitut satisfait au traitement de l'APLV. Toutefois, lorsqu'un enfant présente une réaction sévère après l'ingestion de l'allergène, une prise en charge symptomatique en urgence s'avère nécessaire (96).

⁵ Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE. JO L 401 du 30.12.2006.

1. Traitement de l'urgence médicale

Le sujet allergique doit disposer d'une trousse d'urgence en cas de survenues de manifestations anaphylactiques. Le choc anaphylactique est une urgence pouvant mettre en jeu le pronostic vital (130). L'efficacité de la prise en charge repose sur une reconnaissance immédiate de la symptomatologie suite à l'ingestion de l'allergène alimentaire.

L'adrénaline est le traitement de première intention de l'anaphylaxie (131) avant l'administration des antihistaminiques et des corticoïdes. L'adrénaline se présente notamment sous forme de stylos injecteurs (Anapen[®], EpiPen[®] et son générique Emerade[®], Jext[®]) à différents dosages délivrés sur prescription médicale. Ils sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves notamment provoquées par des aliments. L'utilisation de l'adrénaline est réservée aux APLV IgE médiées susceptibles d'engendrer des chocs anaphylactiques (130). La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 et 0,01 mg / kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas. Ces stylos sont disponibles en deux dosages pour l'enfant. La dose recommandée est de 150 microgrammes chez l'enfant de 15 à 30 kg et de 300 microgrammes pour l'enfant de plus de 30 kg. L'utilisation de ces spécialités pharmaceutiques dans la population pédiatrique et chez l'enfant de moins de 15 kg n'est pas recommandée par défaut de précision dans la dose administrée, excepté en cas de risque vital et après avis médical. Des spécialités pharmaceutiques pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée sont disponibles autorisant l'utilisation de doses inférieures chez les jeunes enfants.

Le remplissage vasculaire est essentiel en raison de l'hypovolémie du choc anaphylactique. L'oxygénothérapie peut être associée en cas de bronchospasme. Des broncho-dilatateurs agonistes β_2 adrénergiques à délai d'action rapide en spray, en chambre d'inhalation ou par voie sous-cutanée sont préconisés en cas de bronchospasme associé. Des corticoïdes et antihistaminiques par voie injectable ou per os sont généralement associés. La Haute Autorité de Santé rappelle également que les antihistaminiques ne sont pas le traitement de première intention des réactions allergiques sévères et leur utilisation peut retarder l'injection d'adrénaline et son efficacité sur la réaction (131). Les antihistaminiques sont le traitement des symptômes allergiques ne mettant pas en jeu la vie du patient.

Enfin, l'éducation thérapeutique fait également partie intégrante de la prise en charge, de la prévention de l'APLV et de ses risques, notamment anaphylactiques (130).

2. Traitement de fond : l'immunothérapie

Des tentatives d'induction de tolérance ont été réalisées, en particulier chez des enfants âgés atteints d'APLV persistante (117). L'induction de tolérance ou immunothérapie orale, en anglais *specific oral tolerance induction*, vise la réintroduction de l'allergène alimentaire à des doses progressivement croissantes « jusqu'à ce que celui-ci soit consommé en quantité normale et sans réaction » (132). Le protocole identifie une phase d'induction de durée variable suivie d'une phase de maintenance. Différents types d'immunothérapie telle que l'immunothérapie orale ou sublinguale (sur le modèle de la technique employée pour les pneumallergènes) ont été testés avec des résultats contradictoires (117) parfois avec une amélioration de la dose de lait de vache tolérée ou au contraire un abaissement du seuil réactogène. Les stratégies reposant sur une immunothérapie spécifique sont encore réservées à quelques centres spécialisés et d'indication très restreinte (133).

III. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE DE L'APLV

1. Les dates clés du lait en poudre

En 1851, l'Américain Gail Borden met au point le procédé de fabrication du premier lait concentré qui révolutionne la conservation du produit sans réfrigération. En 1860 en Europe, le pharmacien suisse Henri Nestlé élabore une farine lactée, mélange de lait de vache et de céréales afin de lutter contre la malnutrition infantile. En 1908, le suisse Maurice Guigoz procède au chauffage à basse température du lait sous vide et donne le jour au procédé de dessiccation. Ce lait appelé Crémo remporte la médaille d'argent à l'Exposition nationale de Berne en 1914. Crémo devient le lait infantile Guigoz disponible en pharmacies et dans les boulangeries au lancement. En 1937, Guigoz invente l'Upérisation Haute Température (UHT) pour stériliser le lait et le conserver plus longtemps sans altération de ses qualités nutritionnelles. Après la Seconde Guerre mondiale, les évolutions socio-culturelles favorisent un rapide essor de l'utilisation de ces substituts en poudre. En 1974, la Vingt-Septième Assemblée mondiale de la Santé décrit un déclin de l'allaitement au sein. Un cadre légal à différents niveaux se met alors progressivement en place dès les années 1990 qui régit entre autres la fabrication, les critères de composition et de qualité nutritionnelle des préparations infantiles ou encore les pratiques de communication et de promotion. Le lait utilisé pour les différentes préparations est essentiellement dérivé du lait de vache. Il est traité et supplémenté pour être consommable et répondre aux besoins particuliers des nourrissons en bonne santé ou

ceux ayant des besoins nutritionnels particuliers. Il existe quelques alternatives notamment à base de protéines d'origine végétale (riz, soja).

2. Stratégie décisionnelle du substitut en cas d'APLV

La première année de vie du nourrisson correspond à une période critique de croissance et de développement rapide (33). Le nourrisson est particulièrement dépendant d'une alimentation adaptée à ses besoins protéiques et énergétiques élevés (20). La prise en charge diététique de l'allergie alimentaire avant la diversification est capitale pour améliorer la qualité de vie de la personne allergique. L'exclusion de l'allergène de la diète ne doit pas générer de contrainte majeure au quotidien. Le traitement diététique de l'APLV repose sur l'élimination de toutes les protéines entières du lait de vache (117) (134). La difficulté est que l'APLV en elle-même ou une éviction mal menée peuvent affecter la croissance staturo-pondérale et la minéralisation osseuse (120). La prise en charge doit garantir la croissance et le développement adéquat du jeune enfant (117).

1. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie

Selon les recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie CNSFP (133), après confirmation du diagnostic par l'épreuve d'éviction et de réintroduction, la prise en charge de l'APLV repose en premier lieu sur l'éviction de tout aliment contenant des protéines de lait de vache pendant au moins 6 mois ou jusqu'à l'âge de 9 voire 12 mois (134) (120). Une poursuite du régime d'élimination jusqu'à l'âge de 12 voire 18 mois avant un test de provocation orale est possible (117). Le choix de la préparation dépend de son potentiel allergénique résiduel, sa composition, son coût et la disponibilité, l'acceptation par le nourrisson et la présence de données cliniques démontrant l'efficacité de la formule sur les pans allergologique et nutritionnel.

Chez l'enfant allaité

Lorsque l'APLV est confirmée au cours de l'allaitement exclusif, un régime d'éviction des protéines du lait de vache à titre d'épreuve devrait entraîner la disparition rapide des symptômes chez l'enfant. Le régime exclut le lait, les laitages, les fromages, le beurre, la crème fraîche et tous les produits contenant du lait. Une supplémentation orale en calcium et vitamine D devra être prescrite chez la mère au cours de ce dernier (120). Si les symptômes

s'améliorent ou disparaissent, il est alors possible de tenter la réintroduction progressive des protéines du lait de vache dans le régime maternel sans dépasser la dose maximale tolérée par l'enfant. Si le régime ne permet pas l'amélioration du tableau clinique, il doit être arrêté pour rechercher une autre étiologie.

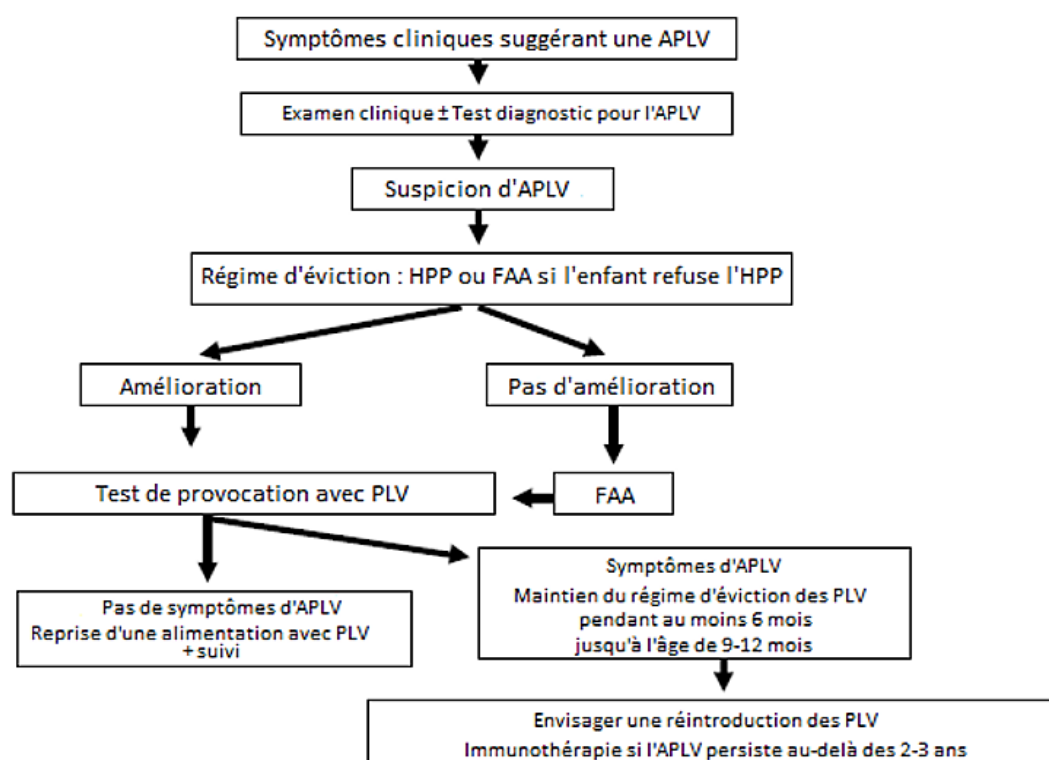
Si les manifestations surviennent à l'occasion du sevrage, la reprise de l'allaitement exclusif sans régime chez la mère est à encourager (121) puisque le lait maternel était précédemment toléré.

Chez l'enfant non allaité

Chez les enfants nourris partiellement ou totalement au biberon, il s'agit de remplacer la préparation pour nourrisson, le lait de vache et les produits laitiers par une formule de substitution appropriée. Trois principales familles de produits sont disponibles : ceux à base d'un hydrolysât poussé de protéines (HPP) soit de caséines soit de lactosérum, les préparations à base d'acides aminés (FAA) et les préparations à base de protéines de soja ou de riz ne contenant pas de lait de vache (120).

La première intention consiste en la prescription d'une formule à base d'un hydrolysât poussé de protéines (HPP) de lait de vache. Les préparations à base de protéines de soja ne sont pas recommandées en première intention chez les nourrissons de moins de 6 mois. En cas d'échec de la préparation HPP, l'utilisation en seconde intention d'une formule à base d'acides aminés (FAA) est justifiée pour prévenir le risque d'accidents anaphylactiques aigus graves et potentiellement mortels.

Figure 4. Recommandations du CNSFP pour la prise en charge diététique de l'APLV



PLV : protéines du lait de vache. D'après (133).

2. Autres recommandations des comités d'expert et sociétés savantes

Les recommandations européennes sont en adéquation avec celles de la SFP.

L'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) recommande en première intention les formules à base d'HPP de lait de vache chez l'enfant non allaité, avant et après l'âge de 1 an (117). L'utilisation d'une FAA peut être envisagée d'emblée en cas de symptômes extrêmes ou pouvant engager le pronostic vital. Le statut nutritionnel des enfants âgés de plus de 1 an doit être évalué au cours des régimes d'éviction, pour vérifier l'apport en nutriments, notamment en protéines, calcium, vitamine D et vitamine A. En cas d'apports insuffisants, une supplémentation doit être mise en œuvre.

L'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) recommande en première intention dans le traitement de l'APLV, particulièrement chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'utilisation de formules à base d'HPP de lait de vache dont l'hypoallergénicité a été documentée. Les FAA sont recommandées chez les patients présentant des symptômes plus sévères.

3. Les hydrolysats poussés de protéines du lait de vache

1. Définition

Ces préparations sont utilisées en première intention chez les enfants souffrant d'APLV. Ces préparations se différencient entre elles essentiellement sur deux points : d'abord sur la nature de la fraction protéique issue du lait de vache et sur la présence ou non de lactose (133). La part protéique peut être constituée soit d'hydrolysats poussés de caséines soit d'hydrolysats poussés de protéines solubles (lactosérum), principale source d'azote de la formule. Leur obtention industrielle est basée sur une combinaison de plusieurs techniques : des procédés thermiques et une hydrolyse enzymatique, auxquels s'ajoute une ultrafiltration afin de garantir une réelle hypoallergénicité. L'objectif est de réduire le poids moléculaire des protéines et de dégrader les épitopes séquentiels et conformationnels. La chaleur affecte les protéines du lactosérum, modifie la structure protéique de la molécule et élimine la majorité des épitopes conformationnels B sans modification des épitopes T. L'hydrolyse enzymatique dégrade les caséines, puis l'ultrafiltration retient les peptides de haut poids moléculaire. Toutefois, une activité antigénique résiduelle demeure en raison des traces de β -lactoglobuline que l'on peut détecter.

Il n'existe ni consensus ni définition réglementaire pour établir une classification des préparations partiellement et fortement hydrolysées selon le degré de fragmentation des protéines (128). Dans les formules HPP, les protéines du lait de vache ont subi une hydrolyse extensive, l'objectif étant de diminuer leur caractère antigénique (130) par destruction des épitopes afin de garantir davantage de tolérance par l'enfant allergique. Le poids moléculaire minimum des peptides pour liaison aux IgE spécifiques est estimé entre 3 000 et 5 000 daltons (Da) (108) représentant le « degré d'hydrolyse visé par les fabricants » pour une majorité de l'apport protéique de ces mélanges.

L'Académie américaine de pédiatrie considère un poids moléculaire de chaque peptide inférieur à 3 000 Da (117) pour qualifier une formule d'hydrolysat poussé de protéines. Cependant, aucune donnée n'indique qu'un tel seuil garantirait la prévention de la survenue de réactions allergiques chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints d'APLV (117).

En 1993, le Comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatrique a également recommandé l'utilisation d'hydrolysats poussés de protéines contenant des peptides de poids moléculaire inférieur à 1 300 Da (133) mais cette limite ne permet pas de prédire le degré d'immunogénicité ou de réaction potentielle chez l'enfant

allergique. Des essais cliniques doivent démontrer que le mélange est toléré par au moins 90 % des enfants (IC 95 %) ayant une allergie documentée aux protéines du lait de vache.

La majorité des enfants tolèrent ces préparations (117) et il n'y a pas d'argument en faveur d'une supériorité de l'une ou l'autre source protéique (130). Néanmoins, aucun hydrolysate ne garantit l'absence d'activité antigénique résiduelle (108) détectable par l'utilisation de sérum de nourrissons ayant une APLV extrêmement sensibles.

En raison de l'hydrolyse poussée, ces préparations présentent une difficulté d'acceptation liée à une amertume prononcée (130).

2. Adéquation nutritionnelle des HPP à base de lait de vache

Chez l'enfant allergique, l'HPP constitue la source alimentaire exclusive au cours des 4 à 6 premiers mois et le principal aliment au cours d'une alimentation progressivement diversifiée, assurant la moitié de l'apport quotidien. L'adéquation nutritionnelle de ces préparations est essentielle et doit faire l'objet d'études dans la population cible pour laquelle la maladie peut largement affecter la croissance.

Bien qu'en pratique clinique, ces préparations soient généralement tolérées par la majorité de nourrissons, une démonstration de leur efficacité clinique et nutritionnelle n'est pas systématiquement réalisée (120) (134). Le suivi des indices anthropométriques comportent : poids / âge, taille / âge et périmètre crânien. Les paramètres biochimiques habituels peuvent également être suivis (120). Ces résultats doivent permettre d'observer une normalisation des indices anthropométriques voire un rattrapage de croissance en cas de perte de poids (115).

La plupart des données disponibles étant en outre obtenues sur des nourrissons sains ou à risque d'atopie. Dans son commentaire de 2012, le CNSFP regrette le faible nombre d'études et la puissance statistique insuffisante des quelques études existantes sur des HPP fabriqués à partir de lait de vache. En raison d'évolutions de formulation au cours du temps, le décalage entre les formules évaluées et celles effectivement commercialisées est également souligné (133). Dans sa récente revue, ce même comité note que davantage de données ont été publiées se concentrant sur les populations allergiques mais que l'efficacité nutritionnelle n'est pas encore systématiquement démontrée pour de nombreuses formules (120).

3. Ajout d'ingrédients présumés actifs

Dans son commentaire de 2012, le CNSFP relève par précaution que l'addition aux substituts du lait maternel de composés ayant une action présumée contre la réaction allergique doit être considérée « avec beaucoup de prudence dans l'état actuel du niveau de preuves » (133). Aucune étude ne démontre l'utilité ni des probiotiques (117) ni des acides gras poly-insaturés à longue chaîne dans le traitement diététique de l'APLV.

S'inspirant du lait maternel mature qui en contient 6,3 g / 100 ml en moyenne, du lactose peut être ajouté aux hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache : Althéra® 3,8 g / 100 ml et Pepticate® 2,9 g / 100 ml. La consommation de lactose n'est pas contre-indiquée dans l'APLV (117) (133), les HPP disponibles contenant du lactose purifié. Ainsi, la crainte initiale selon laquelle les traces de protéines de lait de vache présentes dans le lactose ajouté pouvaient déclencher une réaction allergique n'est plus d'actualité. Les préparations avec lactose présentent une meilleure palatabilité facilitant ainsi l'acceptation. Chez le nourrisson, le lactose est en partie hydrolysé dans l'intestin grêle puis atteint le côlon où il peut moduler la croissance préférentielle des bifidobactéries et lactobacilles. Cet effet positif a été observé dans une étude dont l'objectif était d'évaluer l'influence du lactose sur le microbiote fécal et le métabolome gastro-intestinal des enfants allergiques aux protéines de lait de vache (135). En présence d'une entéropathie avec diarrhée ou d'une intolérance au lactose, le choix s'orientera vers une formule sans lactose.

4. Formules HPP présentes sur le marché français

Ces formules se conforment a priori à la réglementation⁶ des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (*ex-aliments diététiques*). Selon les références, les industriels proposent des formulations 1^{er} et 2^{ème} âge afin de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des nourrissons APLV au cours de la croissance.

⁶ Règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids (...). JO L 181 du 29.6.2013.

Tableau 14. Hydrolysats de protéines de lait de vache disponibles en pharmacies

HPP à base de caséines	HPP à base de lactosérum
Allernova® (Novalac)	Althéra® (Nestlé Health Science) avec lactose
Allernova® AR (Novalac)	Pepti-Junior® (Lactalis Nutrition Santé)
Nutribén® APLV (Nutribén)	Pepticate® (Nutricia Nutrition Clinique) avec lactose
Nutramigen® LGG (Mead-Johnson) supplémenté en acides aminés	
Pregestimil® (Mead-Johnson) supplémenté en acides aminés	

4. Les hydrolysats de protéines de riz

Des formules exclusivement d'origine végétale à base d'hydrolysats de protéines ne provenant pas du lait de vache sont disponibles : Modilac® Expert Riz (Sodilac), Novalac Riz (Menarini), Bébé Mandorle Riz (Bébé Mandorle), Premiriz® (Premibio). La fraction protéique de ces préparations est constituée d'un hydrolysate de protéines de riz enrichi en lysine, thréonine et tryptophane.

L'étude de l'adéquation nutritionnelle de ces préparations à base de protéines de riz hydrolysées chez des nourrissons en bonne santé et nourris exclusivement avec a démontré une croissance tout à fait correcte (120). La tolérance chez les enfants APLV est prouvée et il n'existe pas de réaction croisée avec le lait de vache (130), à l'inverse des préparations à base de protéines de soja. Ces formulations constituent une alternative efficace aux HPP à base de lait de vache, notamment en cas de difficulté d'acceptation en raison de propriétés organoleptiques moins désagréables que celles des HPP (130) ou pour une famille végétalienne.

Toutes les autres boissons à base de riz et d'autres végétaux (amande, avoine, châtaigne, épeautre, noisette, etc.) ne sont pas adaptées aux nourrissons. Leur utilisation à cet âge est susceptible d'entraîner des carences nutritionnelles graves et ne peuvent en aucun cas constituer une alternative acceptable.

5. Les formules à base d'acides aminés libres

1. Définition

Ce sont des préparations constituées d'un mélange d'acides aminés synthétiques (FAA) qui constituent la seule source d'azote. L'absence totale de peptides issus du lait de vache traduit une absence de pouvoir allergénique même si des protéines résiduelles peuvent *a priori* provenir de contaminants issus des fractions lipidiques et de l'amidon mis en œuvre. L'ajout des différents ingrédients dans la préparation est fait séparément et de manière séquentielle.

Ces préparations sont indiquées après l'utilisation d'un hydrolysât de protéines de lait de vache, lorsque les symptômes allergiques persistent ou évoquent une allergie aux HPP. Il n'est pas conseillé de remplacer un HPP par un autre en raison de fréquentes allergies croisées (104). Le risque d'allergie au HPP est estimé jusqu'à 10 % chez les nourrissons APLV bien qu'il puisse être plus important en présence d'une entéropathie sévère ou de polyallergies alimentaires (102) (117). Une FAA peut alors être préconisée d'emblée dans de telle forme anaphylactique ou entéropathique (117) même s'il semble plus raisonnable de les réserver à la véritable allergie aux HPP.

Les manifestations de l'allergie aux HPP sont non spécifiques : choc anaphylactique, rectorragies, respiration sifflante et urticaire. Certaines formes sont de lente évolution et se présentent au travers d'un refus alimentaire, retard de croissance, diarrhées et eczéma (108). Selon l'ESPGHAN, la persistance des régurgitations avec un HPP et un traitement médicamenteux anti-reflux doit alerter sur une éventuelle allergie aux HPP.

Enfin, chez les enfants de 1 à 10 ans, l'utilisation de FAA soustrait l'enfant à la mise sous nutrition parentérale de longue durée qui présente un risque élevé de complications en particulier métaboliques et infectieuses (131).

2. Adéquation nutritionnelle des FAA

Les préparations à base d'acides aminés sont complètement dépourvues de protéines ou de peptides qui nécessitent une digestion préalable pour être absorbés : la fraction protéique étant composée d'acides aminés anallergiques synthétiques qui constituent la forme élémentaire la plus facilement absorbable. Des essais ont été menés sur ces préparations. L'innocuité, la tolérance et l'adéquation nutritionnelle des préparations à base d'acides aminés sont établies par des études mais peu d'essais rapportent des données chez les nourrissons à la fois APLV et présentant une hypersensibilité aux HPP. Quant à l'hypoallergénicité et à l'efficacité

clinique, l'essentiel des données reposent sur des études observationnelles rétrospectives comprenant un nombre limité de patients (136).

3. Formules FAA présentes sur le marché français

Comme les HPP, les formules FAA se conforment a priori à la réglementation des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (*ex-aliments diététiques*).

Tableau 15. Formules à base d'acides aminés libres disponibles en pharmacies

Formules	Indications retenues par la HAS	Population cible
Alfamino® (Nestlé Health Science)	Diagnostic et traitement de l'allergie	Enfants de 1 an à 10 ans Avis CNEDiMTS, 21/11/2017
Neocate® (Nutricia Nutrition Clinique)	aux HPP pour les besoins nutritionnels des enfants de 1 an à 10 ans en cas :	Enfants de moins de 1 an Avis CNEDiMTS, 02/12/2014
Novalac AminA (Novalac)	- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,	Enfants de 1 an à 10 ans Avis CNEDiMTS, 23/01/2018
Nutramigen Puramino® (Mead-Johnson)	- Polyallergies alimentaires.	Enfants de 1 an à 10 ans Avis CNEDiMTS, 18/10/2016

Parmi les préparations à base d'acides aminés disponibles, certaines sont également indiquées pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (Neocate® Advance selon Avis CNEDiMTS du 02/12/2016 ; Neocate® Spoon selon Avis CNEDiMTS du 21/03/2017).

6. Préparations à base de protéines de soja

Il s'agit de formules à base d'isolat de protéines intactes de soja uniquement et enrichies en méthionine, carnitine, fer et zinc (133). Ces préparations sont tolérées par une majorité de nourrissons atteints d'APLV bien que 10 % à 14 % d'entre eux réagissent à la protéine de soja contre 0,5 % dans la population générale. La prévalence des réactions croisées est d'autant plus importante chez les nourrissons de moins de 6 mois (117) (133).

Caractéristique de la source protéique, ces préparations présentent d'autre part des inconvénients sur le plan nutritionnel en raison de la présence de phytates, aluminium et phyto-œstrogènes (133). Les phytates interfèrent avec l'absorption des minéraux et oligo-éléments pouvant conduire à des carences chez le jeune enfant. Les isoflavonoïdes à action œstrogénique, potentiellement perturbateur endocrinien, peuvent se retrouver en concentrations sériques élevées chez le nourrisson (134) bien qu'aucun effet délétère sur la croissance ou le développement endocrinien n'ait été observé.

Pour ces raisons, la SFP comme l'ESPGHAN recommandent que les HPP à base de lait de vache ou une FAA en cas d'allergie aux HPP soient préférés aux préparations à base de soja chez les nourrissons en cas d'APLV (117) (120). Au-delà et jusque l'âge de 3 ans, il paraît prudent de ne pas en recommander l'utilisation si ces dernières ne sont pas à teneur réduite en isoflavonoïdes (103). Toutefois, une préparation à base de soja peut être envisagée chez un nourrisson APLV âgé de plus de 6 mois en cas de rejet de la formule HPP ou si cette dernière est trop chère pour les parents ou s'il existe des préférences parentales (par exemple, un régime végétalien) (117). Le cas échéant, la vérification de la tolérance clinique au préalable est primordiale.

IV. PRONOSTIC DE L'APLV ET ACQUISITION DE LA TOLERANCE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE

1. Une évolution favorable de l'APLV

La disparition des symptômes sous régime d'éviction nécessite un délai très variable, qui peut atteindre 2 à 4 semaines (121). L'évolution sous un régime d'éviction est plutôt favorable avec une rémission spontanée généralement au cours de la deuxième ou troisième année, plus ou moins en parallèle de la normalisation des anomalies biologiques (133). La rémission est parfois lente et incomplète. Une tolérance s'acquiert dans la majorité des cas avec des taux de guérison de 45 à 50 % à 1 an, 60 à 75 % à 2 ans et 85 à 90 % à 3 ans (117) (137). 8 % des cas persistent entre 5 et 10 ans et de plus en plus de formes persistantes sont observées avec une guérison plus tardive (99). Les nourrissons ayant des antécédents d'APLV présentent un risque important de développer d'autres allergies au cours de leur vie : allergies alimentaires (chez 18 % des cas) un asthme (41 % des cas), une rhinite allergique (31 % des cas) (99) ou encore une dermatite atopique. La notion de « marche allergique » illustre cette succession de manifestations dans le temps et l'évolution potentielle vers des formes plus graves. 5 à 8 %

des enfants APLV pourraient développer un syndrome d'intolérances multiples à des aliments comme l'œuf, le blé, l'arachide, le soja (108).

Le facteur pronostic le plus favorable semble être l'âge au diagnostic : plus il est précoce, plus rapide et favorable sera l'évolution vers l'acquisition d'une tolérance (108). Le taux d'IgE spécifiques au moment du diagnostic est également cité (102). Les formes persistantes de la maladie se caractérisent par l'intensité de la maladie atopique familiale, une survenue tardive des symptômes après l'ingestion de protéines de lait de vache, une polyallergie (notamment alimentaire) et une allergie aux caséines (133). La coexistence d'un asthme ou d'une rhinite allergique est de mauvais pronostic (133). Les formes gastro-intestinales à survenue précoce ont une meilleure issue et les formes IgE médiées sont plus à risque de persistance et de survenue d'autres manifestations atopiques : asthme, dermatite atopique, rhino-conjonctivite (102).

Même tolérants, certains enfants peuvent garder une hypersensibilité « résiduelle » et ne pas pouvoir consommer une quantité ordinaire de lait et de laitages. Au-delà d'un certain apport de produits laitiers, des troubles digestifs non spécifiques peuvent survenir comme une diarrhée, des douleurs abdominales et des nausées. La quantité de laitage absorbable sans effet secondaire est propre à chaque individu. La prévalence de l'intolérance au lactose semble également supérieure chez les sujets ayant eu une APLV (133).

2. Durée du régime d'éviction et tests de réintroduction

La durée du régime d'éviction initial ne peut pas être établie en amont car différente d'un individu à un autre (103). Elle dépendra à la fois de l'âge, la sévérité des symptômes et la positivité des IgE spécifiques (117) (133). La fin du régime d'exclusion nécessite la réalisation d'un test de réintroduction ou TPO (134). Celui-ci est généralement mis en œuvre quand l'enfant grandit, après 6 mois d'élimination des PLV ou à partir de l'âge de 9 voire 12 mois (120). Dans la pratique et afin d'éviter un régime restrictif sur une période inutilement longue, il est possible d'envisager ce test dès 3 mois après initiation du régime d'éviction en cas d'APLV non IgE médiée, non sévère et de traduction principalement digestive (117) et au moins après 12 mois d'éviction pour une APLV de survenue plus tardive, IgE dépendante avec symptomatologie cutanée (133). En cas de syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) du lait de vache, la réintroduction peut se faire après 18 mois suite à la dernière réaction.

Le test de provocation par voie orale (TPO) au lait de vache est opéré en milieu hospitalier, en général sur une journée. Une surveillance de quatre heures après administration de la dernière dose doit permettre de prendre en charge les réactions immédiates sévères (133). Si le test est positif, le régime d'élimination est généralement prolongé pendant 6 à 12 mois. Si négativité, le lait de vache est réintroduit dans le régime alimentaire de l'enfant (117). Après le TPO, poursuivre la réintroduction progressive du lait de vache à domicile est nécessaire en raison de la « maladie résiduelle » et pour déterminer la dose de PLV que tolère l'enfant et pour stimuler l'acquisition et le maintien de la tolérance (133). A noter que la survenue de signes évocateurs d'une récurrence allergique au cours des séquences de réintroduction ne doit pas conduire à un retour à l'éviction stricte des protéines du lait de vache (133).

V. DIVERSIFICATION DU NOURRISSON ALLERGIQUE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE

1. Modalités de la diversification

La diversification correspond à l'introduction d'aliments solides ou liquides autres que le lait maternel ou les préparations infantiles dans le régime alimentaire du jeune enfant. Le lait doit rester l'aliment de base du régime du nourrisson jusqu'à ses 1 an. L'ESPGHAN recommande actuellement de diversifier le régime de tous les enfants entre 4 et 6 mois révolus, qu'ils soient à risque atopique ou non (138). A l'exception des protéines du lait de vache, tous les aliments peuvent être introduits au cours de cette « fenêtre de tolérance » (103) dans le but d'induire une tolérance. Retarder l'introduction d'aliments de sevrage ayant un potentiel allergisant élevé (blé, arachide, fruit à coque, œuf, etc.) n'a aucun effet bénéfique prouvé sur l'allergie (117). Tous les aliments de sevrage doivent être exempts de protéines de lait de vache jusqu'à ce qu'un test oral contrôlé objective le développement d'une tolérance. Les aliments nouveaux devront être introduits un après l'autre en petites quantités, de préférence pendant que la mère allaite encore, mais pas avant que le nourrisson ait atteint l'âge de 17 semaines (117).

Parmi les enfants APLV, 13 à 20 % d'entre eux sont généralement allergiques à la sérumbumine bovine (SAB), une protéine contenue dans la viande de bœuf et de veau (133). S'il y a eu sensibilisation à la SAB, les enfants APLV ont des IgE spécifiques qui marquent la protéine présente dans différentes viandes de mammifères. Toutefois, ils manifestent rarement une allergie car la protéine est détruite par la cuisson ou après congélation de la viande atténuant de fait la réactivité allergénique. S'il est pertinent de supprimer les aliments de la

filière bovine au cours du régime d'élimination d'épreuve (133), l'exclusion de la viande de bœuf et de veau ne doit pas être systématique en cas d'APLV.

L'utilisation de formes cuites de lait (gâteaux, viennoiseries, etc.) ou fermentées également cuites aide à réintroduire les PLV chez l'enfant (133) et peut aider à évoluer progressivement vers le lait cru (117). La température élevée ($> 170^{\circ}\text{C}$) détruit en grande partie les épitopes conformationnels auxquels s'adressent principalement les IgE (120). L'interaction des constituants de la matrice alimentaire est également modifiée au cours de la cuisson pouvant ainsi réduire l'allergénicité.

Dans le domaine pharmaceutique, l'attention des parents doit également porter sur les produits cosmétiques et les médicaments pouvant contenir dans leur formulation des protéines du lait de vache ou du lactose. Même de qualité « pharmaceutique », les quantités résiduelles de PLV dans le lactose employé en tant qu'excipient peuvent générer une réaction allergique (103) (134).

Enfin, modalité essentielle de la prise en charge et de la prévention du risque allergique, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et de son entourage « vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » selon la Haute Autorité de Santé. Pour le CNSFP (120), les parents devraient être précisément conseillés dans le but de substituer les produits laitiers au cours de la diversification, notamment afin de prévenir les carences nutritionnelles en calcium et vitamine D (Annexe 1. Recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie relatives à la prise en charge diététique de l'APLV). Le pharmacien officinal dans sa pratique quotidienne est à même de contribuer à l'éducation du patient et de son entourage (130).

2. Mesures nutritionnelles adjuvantes

Le régime d'éviction présente un risque pour l'état nutritionnel et la croissance staturo-pondérale de l'enfant : un suivi diététique est nécessaire (133). L'état de néophobie alimentaire apparaît également plus fréquent au cours et suite à un régime d'éviction.

Supplémentation en calcium

Les apports nutritionnels conseillés en calcium sont de 400 à 500 mg / j. Le lait maternel et les préparations pour nourrissons représentent plus de 90 % de l'apport quotidien total en calcium chez les nourrissons de moins de 6 mois et environ 60 % chez les enfants de 6 à 12

mois (120). A l'âge de la diversification, les enfants diagnostiqués APLV sont rapidement à risque de ne plus répondre à leur besoins en calcium. En effet, la consommation d'un HPP ou d'une FAA diminue au profit d'une alimentation progressivement diversifiée (114) et cela ne peut pas être compensé par des produits laitiers puisque l'enfant y est allergique. Le CNSFP considère qu'une supplémentation médicamenteuse en calcium, fer et vitamine D peut être nécessaire chez les nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache (133) lorsque la consommation de la formule infantile devient insuffisante pour couvrir les apports. Pour limiter le recours à une supplémentation calcique, certains industriels proposent des formules HPP ou FAA dites de 2^{ème} âge plus riches en calcium tout en supposant que les quantités indicatives de substitut de lait maternel soient réellement consommées (114).

Vitamine D

En prévention du rachitisme, une supplémentation est justifiée chez tous les enfants âgés de moins de 1 an avec de la vitamine D2 (ergocalciférol) ou de la vitamine D3 (cholécalfiérol), à raison de 400 UI à 600 UI par jour.

Fer

Une anémie ferriprive peut survenir au cours de l'APLV bien que son incidence ne soit pas rapportée comme supérieure à celle de la population infantile générale (120). La carence martiale est la carence la plus fréquente au cours de l'APLV associée à une inflammation de la muqueuse intestinale ou une malabsorption. Les conséquences à long terme d'un déficit en fer sont mal connues. Une supplémentation en fer peut être nécessaire (133) pour un objectif de réplétion.

PARTIE V. REGLEMENTATION DES DENREES ALIMENTAIRES DESTINEES A DES FINS MEDICALES SPECIALES

I. ELEMENTS DE CONTEXTE ET DEFINITIONS

Le domaine de l'alimentation compte tenu de son importance pour la santé humaine fait historiquement l'objet d'un encadrement réglementaire exhaustif combinant des réglementations horizontales et des dispositions spécifiques à certaines catégories de produits alimentaires. En raison de conditions physiologiques, troubles ou maladies dont ils souffrent, certains individus ou groupes de population nécessitent un support nutritionnel particulier mettant en œuvre des denrées alimentaires particulières, distinctes de l'alimentation courante.

Denrées alimentaires parmi les plus réglementées considérant la population à laquelle elles s'adressent, les formules infantiles et les préparations indiquées à des fins médicales spéciales font l'objet d'une définition, d'un étiquetage nutritionnel et de pratiques de communication et promotion rigoureusement encadrés et contrôlés afin de garantir des bénéfices raisonnablement susceptibles d'être attendus, le bon usage et la sécurité des utilisateurs finaux.

Pour la prise en charge diététique des APLV diagnostiquées, différentes préparations infantiles sont recommandées en fonction de la sévérité de l'APLV, l'acceptation par le nourrisson de la formule de substitution ou encore des préférences parentales. L'ensemble de ces préparations, à savoir celles à base d'un hydrolysât poussé de protéines de lait de vache (HPP) ou à base d'acides aminés libres (FAA) ou les préparations contenant des protéines de riz ou de soja répondent au concept d'« aliments destinés à des groupes spécifiques », vulnérables et ayant des besoins nutritionnels particuliers (en anglais : *foods for specific groups*). Au sein de ce concept, il s'agit plus précisément de « denrées alimentaires à des fins médicales spéciales » (*ex-aliments diététiques*).

La législation européenne offre une lecture harmonisée de ce concept d'aliments destinés à des groupes spécifiques ayant des besoins particuliers.

1. La définition Codex des aliments destinés à des fins médicales spéciales

Le *Codex Alimentarius*, ou « Code Alimentaire », est un Programme commun instauré par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) portant sur des normes générales, lignes directrices et codes d'usage relatifs aux produits alimentaires. Il est la référence internationale s'agissant de normes alimentaires. Le système Codex vise l'élaboration de normes internationales harmonisées afin de protéger la santé des consommateurs et favoriser les pratiques loyales et équitables au sein des échanges internationaux de denrées alimentaires. Les normes et textes apparentés sont d'application volontaire. Ils doivent faire l'objet d'une transposition dans la législation ou dans les réglementations nationales pour avoir un effet exécutoire.

Le Codex⁷ définit les *aliments destinés à des fins médicales spéciales* comme une catégorie d'aliments spécialement transformés ou formulés et présentés pour un usage diététique chez des patients et qui sont utilisés sous surveillance médicale. Ils sont destinés à l'alimentation exclusive ou partielle de ces patients dont la capacité à ingérer, digérer, absorber ou métaboliser les aliments courants ou les nutriments qu'ils contiennent est limitée ou altérée, ou qui ont d'autres besoins nutritionnels déterminés par leur condition médicale, et qui ne peuvent être obtenus par une seule modification du régime alimentaire normal, ou par l'utilisation d'autres aliments à usage diététique ou de régime, ou par une combinaison de ces deux procédés.

Cette large définition énonce d'emblée des critères de différenciation versus l'alimentation courante et sert de base aux diverses interprétations réglementaires portant sur l'alimentation destinée à des fins médicales spéciales.

⁷ CODEX STAN 180-1991. Standard for the Labelling Of and Claims for Foods for Special Medical Purposes. Foods for special medical purposes are a category of foods for special dietary uses which are specially processed or formulated and presented for the dietary management of patients and may be used only under medical supervision. They are intended for the exclusive or partial feeding of patients with limited or impaired capacity to take, digest, absorb or metabolize ordinary foodstuffs or certain nutrients contained therein, or who have other special medically-determined nutrient requirements, whose dietary management cannot be achieved only by modification of the normal diet, by other foods for special dietary uses, or by a combination of the two.

2. La définition actuelle au sein de l'Union européenne

1. Le corpus juridique en vigueur

Depuis 1977, les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (ex-DADAP) sont règlementées au niveau communautaire par un régime juridique évolutif et reposant jusqu'à alors sur des actes de différentes natures dont des directives européennes. La directive faisant partie du droit dérivé de l'Union européenne (UE), elle nécessite une transposition dans le droit national des pays de l'UE en vue d'être appliquée.

Cependant, face aux interprétations divergentes des Etats membres sur la définition d'une denrée alimentaire pour une alimentation particulière générant insécurité juridique pour les opérateurs économiques et distorsion de concurrence entre les marchés économiques et partant du constat que des denrées alimentaires similaires étaient susceptibles d'être commercialisées en même temps dans des États membres soit en tant que denrée alimentaire destinée à une alimentation particulière soit en tant qu'aliment de consommation courante, les DADAP ont fait l'objet d'une récente révision de leur cadre juridique. Outre la consécration d'une définition commune, l'évolution du droit communautaire se traduit par une abrogation des anciennes directives progressivement renouvelées par des règlements. Ces textes s'avèrent directement applicables dans tous leurs éléments et visent ainsi une harmonisation maximale sur l'ensemble du marché intérieur. Ainsi, l'abrogation de la directive 2009/39/CE⁸ a entraîné la disparition du concept de « denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière » pour celui d'« aliments destinés à des groupes spécifiques ». Le règlement cadre (UE) 609/2013⁶ portant sur ces aliments spécifiques a été adopté le 12 juin 2013 et s'applique depuis le 20 juillet 2016.

Les catégories de produits relevant de ce nouveau cadre réglementaire ont été redéfinies avec un nombre aujourd'hui limité à quatre familles : 1) les préparations pour nourrissons et préparations de suite, 2) les préparations à base de céréales et les denrées alimentaires pour bébés, 3) les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et 4) les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids (*article 1er*).

Toutes ces denrées destinées à des populations vulnérables sont règlementées selon un cadre général éventuellement complété par un cadre spécifique fixant des exigences particulières.

⁸ Directive 2009/39/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière. JO L 124 du 20.5.2009.

En l'absence de définition générale d'un aliment pour un groupe de population spécifique, chaque famille de produits est définie au travers d'un acte délégué.

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (ci-après les DADFMS) sont régies par le règlement cadre (UE) 609/2013 et en particulier par le règlement délégué (UE) 2016/128⁹. Ce dernier texte abroge et remplace la directive 1999/21/CE¹⁰ de la Commission qui établissait des exigences spécifiques pour les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales en application de l'ancien cadre législatif. La directive est abrogée avec effet au 22 février 2019 à l'exception des dispositions portant sur les DADFMS destinées aux nourrissons dont l'expiration est établie au 21 février 2020 (*article 10*).

L'entrée en vigueur du règlement (UE) 2016/128 modifie la dénomination légale « aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales » en « denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales » ; complète des éléments sur la communication auprès des professionnels de santé et modifie quelques intervalles de valeurs pour les micronutriments.

2. Définition des DADFMS au sens de la réglementation européenne

Au sens de l'article 2, paragraphe 2, point g), du règlement (UE) 609/2013, on entend par *denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales* : « une denrée alimentaire spécialement traitée ou formulée et destinée à répondre aux besoins nutritionnels de patients, y compris les nourrissons, et qui ne peut être utilisée que sous contrôle médical, et destinée à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des denrées alimentaires ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé détermine d'autres exigences nutritionnelles particulières qui ne peuvent être satisfaites par une modification du seul régime alimentaire normal ».

⁹ Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. JO L 25 du 2.2.2016.

¹⁰ Directive 1999/21/CE de la Commission, du 25 mars 1999, relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. JO L 91 du 7.4.1999.

Cette définition très détaillée est suffisamment large pour englober une grande variété de DADFMS formulées pour répondre à des besoins nutritionnels particuliers rencontrés au cours de maladies, troubles et affections. La définition communautaire des DADFMS est proche de celle du Codex tant sur les notions d'utilisation prévue que sur la population cible mais supprime désormais la notion de « diététique ».

3. Intérêts d'une réglementation propre aux DADFMS

Les DADFMS sont identifiées comme une catégorie spécialisée d'aliments destinés à être utilisés par des populations vulnérables pour lesquels une législation spécifique s'avère essentielle afin de garantir qu'ils soient correctement formulés, étiquetés, présentés et commercialisés. Sans cette famille de denrées alimentaires, il apparaît difficile de fournir un soutien nutritionnel nécessaire aux personnes et patients le nécessitant (139). Ces produits nécessitent la fourniture d'indications appropriées pour leur utilisation ; un niveau suffisant d'informations des professionnels de santé recommandant leur utilisation tout comme des patients les utilisant. Il s'agit de produits de santé par destination.

Il est à souligner que la législation applicable aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales ne fournit aucune définition du terme « *patient* ». Or ces produits doivent être utilisés « sous contrôle médical pouvant être assuré avec le concours de professionnels de la santé compétents » (*considérant 3 du règlement délégué (UE) 2016/128*). Le contrôle médical peut être effectué par l'ensemble des professionnels de santé qualifiés en médecine, diététique et nutrition, en soins infirmiers, en pharmacie, etc. L'utilisation sous contrôle médical est nécessaire – non suffisante cependant – pour classer réglementairement le produit en tant que ces professionnels de santé jouent un rôle essentiel en recommandant et contrôlant son utilisation, compte tenu de la situation singulière des patients.

Des études médico-économiques ont également mis en évidence le rôle et les bénéfices cliniques de l'intervention nutritionnelle dans certaines pathologies, en particulier sur la limitation des coûts santé en réduisant la durée des séjours d'hospitalisation ou en préservant l'autonomie des patients (139). Enfin, l'existence d'une législation récemment réaffirmée au niveau européen fournit un cadre juridique solide servant de base aux dispositions nationales, notamment en France concernant le circuit de distribution pharmaceutique et l'éligibilité à une prise en charge par l'Assurance Maladie.

4. Justifications au statut DADFMS des denrées alimentaires pour l'APLV

Les préparations infantiles s'inscrivant pour la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache doivent répondre cumulativement à chaque critère de la définition d'une DADFMS : celui de la composition qui la différencie d'un aliment de consommation courante ; celui de la fonction pour répondre à des besoins nutritionnels propres à une maladie ou un trouble et celui de la présentation avec une indication nutritionnelle précise.

Selon la définition précédente, une DADFMS est une « denrée alimentaire spécialement traitée ou formulée ». La Commission européenne (140) a explicité la notion de traitement comme faisant référence au processus de fabrication et de « modification importante du produit initial » : la mise en œuvre d'étapes d'hydrolyse extensive des protéines issues du lait de vache pour la fabrication d'un HPP peut convenir à cet item de la définition. Le qualificatif « *spécialement formulée* » se réfère à l'étape d'identification et de sélection des ingrédients appropriés pour répondre aux besoins nutritionnels identifiés et qui seront mis à œuvre lors de la production. Une formulation à base d'acides aminés choisis pour leur caractère anallergique apparaît aussi respecter cette condition. Toutefois, la réglementation telle que rédigée n'exclut pas la possibilité de l'utilisation d'autres ingrédients d'origine agricole ou naturelle.

Dans le contexte des besoins nutritionnels d'un patient APLV, la surveillance médicale de la croissance staturo-pondérale, du développement optimal et de la résorption des manifestations allergiques suite à l'emploi de ces préparations infantiles est un élément caractéristique de la définition des DADFMS.

La définition explique en quoi les DADFMS se distinguent des aliments communs en ce sens qu'elles sont conçues pour les patients qui ne peuvent consommer des quantités suffisantes d'aliments conventionnels pour satisfaire leurs besoins nutritionnels ou dont les besoins nutritionnels ne peuvent être satisfaits par des aliments normaux. Les compositions indiquées pour la prise en charge nutritionnelle des patients APLV s'adressent à une population vulnérable de nourrissons ne pouvant consommer à long terme de préparations infantiles conventionnelles en raison d'une hypersensibilité allergique aux protéines du lait de vache. L'APLV peut aussi être responsable de vomissements, de diarrhées ou d'atteintes inflammatoires gastro-intestinales limitant d'autant les capacités de digestion et d'absorption d'une quantité adéquate de nutriments. Ces produits présentent un avantage d'abord nutritionnel pour les patients APLV ne pouvant être nourris avec succès par d'autres moyens.

La Commission européenne informe que les opérateurs économiques doivent prouver que l'utilisation exclusive de produits autres que DADFMS est « impossible, irréaliste, dangereux

ou désavantageux d'un point de vue nutritionnel ou clinique » (140). En pratique, une modification du régime alimentaire de l'enfant n'est pas envisageable à cet âge critique dans la mesure où cela entraînerait la non-satisfaction des besoins nutritionnels. Chez des patients allergiques, l'utilisation d'une DADFMS réside aussi dans l'avantage clinique et la sécurité d'emploi que ne permettent pas des denrées alimentaires conventionnelles.

En cas d'interprétations différentes entre Etats membres portant sur la qualification présumée d'un produit DADFMS, le règlement (UE) 609/2013 donne la capacité à la Commission européenne de confirmer ou infirmer, au moyen d'actes d'exécution, si une denrée répond à la définition d'une DADFMS (*article 3*). Dans ce cas précis, elle peut demander l'avis de l'EFSA sur la classification d'un produit.

5. Frontière avec le médicament

Les DADFMS sont destinées à une utilisation entérale et sont règlementées comme des aliments à la différence de la nutrition parentérale consistant en l'infusion de nutriments directement dans la circulation sanguine et règlementée en tant que médicament à l'international.

La définition du médicament à usage humain, commune à l'ensemble des pays de l'UE, est donnée par l'article 1^{er}, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE¹¹ transposée à l'article L5111-1 du Code de la santé publique. Il s'agit de « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

Alors que la définition du médicament fait uniquement référence à l'action du produit ou d'une substance et à un usage envisagé, la définition d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales comporte deux dimensions supplémentaires devant faire l'objet de justifications. La première porte sur les exigences nutritionnelles liées à l'état de santé du patient et la seconde à une insuffisance de la seule modification de son régime alimentaire.

¹¹ Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28.11.2001.

Tableau 16. Comparaison des définitions du médicament et de la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS)

	Médicament	DADFMS
Actions	toute substance ou composition avec « des propriétés curatives ou préventives » ou « exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »	« une denrée alimentaire spécialement traitée ou formulée »
Utilisation prévue	« en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques » ou « d'établir un diagnostic médical. »	« destinée à répondre aux besoins nutritionnels » et « destinée à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients »
Caractéristiques patient et maladie	Non inclus dans la définition du médicament	« patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion [...] sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé détermine d'autres exigences nutritionnelles »
Alternative	Non inclus dans la définition du médicament	Modification du régime alimentaire : « qui ne peuvent être satisfaites par une modification du seul régime alimentaire normal »

Il en ressort que l'étiquetage, la présentation et la publicité des DADFMS ne peuvent pas faire référence directement ou indirectement à d'éventuelles propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine. La jurisprudence rappelle que la notion de présentation d'un produit « doit être interprétée de façon extensive » (140) avec pour référentiel le consommateur moyen, normalement informé et raisonnablement attentif et avisé (141).

II. CRITERES DE COMPOSITION DES DADFMS

1. Classification

La définition d'une DADFMS est de plus étayée par la description de trois catégories :
1) nutritionnellement complet avec une composition standard en nutriments ;
2) nutritionnellement complet avec une composition adaptée ou 3) nutritionnellement incomplet (*article 2*). Conformément aux dispositions du règlement délégué, les aliments nutritionnellement complets peuvent être employés comme source exclusive d'alimentation ou en remplacement d'une partie de l'alimentation du patient ou pour servir de complément.

Chez l'enfant APLV, la formule de substitution constitue la source alimentaire exclusive au cours des 4 à 6 premiers mois et le principal aliment au cours d'une alimentation progressivement diversifiée, assurant la moitié de l'apport quotidien.

2. Composition

La composition d'une DADFMS peut différer selon l'utilisation envisagée notamment en fonction de la maladie, du trouble ou de l'état de santé ainsi que de l'âge du patient.

Approche qualitative

Le règlement (UE) 609/2013 établit les exigences générales en matière de composition des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, notamment. En particulier, l'article 9, paragraphe 1, précise que la composition des DADFMS « est telle qu'elle est adaptée pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes auxquelles elles sont destinées et qu'elle convient à ces personnes, conformément à des données scientifiques généralement admises ».

La notion de « *généralement admise* » n'est pas définie dans la législation. De façon non limitative, la formulation d'une DADFMS peut donc reposer sur des lignes directrices et recommandations de sociétés savantes portant sur la prise en charge nutritionnelle des patients auxquels la denrée alimentaire est destinée ; sur des données humaines disponibles supportant l'utilisation de la denrée alimentaire dans la population visée, etc. Par ailleurs, le règlement (UE) 2016/128 n'impose pas que des évaluations cliniques soient effectuées pour une DADFMS s'il existe des données équivalentes déjà publiées.

Les substances à but nutritionnel, les additifs ajoutés dans un but technologique et les contaminants sont règlementés par le règlement cadre (UE) 609/2013 et par les dispositions générales de la législation alimentaire.

Approche quantitative

La composition en macronutriments des DADFMS destinées à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons (0-12 mois) repose sur celle des préparations pour nourrissons (0-6 mois) et des préparations de suite (6-12 mois) définies par le règlement (UE) 2016/127¹² si cela n'est pas contraire à l'utilisation prévue du produit. En 2014, l'EFSA a émis ses recommandations sur les niveaux d'apports énergétiques, de macronutriments et de micronutriments dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite (142). Le groupe scientifique recommande un apport énergétique entre 60 et 70 kcal / 100 ml pour des nourrissons sains. Pour les formules hypoallergéniques à base d'hydrolysats de protéines, les quantités recommandées en macronutriments pour 100 kcal sont un maximum de 2,8 g de protéines ; une teneur en lipides comprise entre 4,4 et 6,0 g et en glucides de 9 à 14 g.

Il existe toutefois des règles spécifiques aux DADFMS relatives à la teneur en vitamines et en minéraux qui fixent des quantités minimales et maximales pour les produits considérés comme nutritionnellement complets (*points 1 et 2 de la partie A, annexe I du règlement (UE) 2016/128*). Ces critères visent essentiellement à garantir que les produits utilisés comme unique source de nutrition pour un patient contiennent des niveaux suffisants et sans danger de micronutriments.

Tableau 17. Composition nutritionnelle des DADFMS pour la prise en charge de l'APLV et comparaison aux valeurs réglementaires

Conversion des déclarations nutritionnelles exprimées par 100 ml en valeurs par 100 kcal. Données issues du site www.laits.fr, consulté le 24 février 2019. n/d : donnée non disponible

¹² Règlement délégué (UE) 2016/127 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et des enfants en bas âge. JO L 25 du 2.2.2016.

Préparation DADFMS :	HPP				A base d'acides aminés			
	A base de caséines		A base de lactosérum					
Marque :	Allernova®	Nutribén® APLV	Althéra®	Pepticate® 1	Alfamino®	Neocate®	Novalac AminA	Nutramigen Puramino®

		min / 100kcal	max / 100kcal	Valeurs / 100 kcal							
		Reg. (UE) 2016/127									
ENERGIE	kcal / 100ml	60 kcal / 100ml	70kcal / 100ml	66	67	67	67	70	67	72	68
LIPIDES	g	4	6	5,3	5,2	5,1	5,2	4,9	5,1	4,4	5,3
GLUCIDES	g	9	14	11	11	11	10	11	11	12	10
PROTEINES ¹³	g	1,86	2,8	2,4	2,4	2,5	2,4	2,6	2,7	2,6	2,8
MINERAUX		Reg. (UE) 2016/128									
Sodium	mg	25	60	47	48	27	30	36	39	41	47
Chlorure	mg	60	160	63	63	60	60	83	80	64	85
Potassium	mg	80	160	98	97	104	121	113	108	104	109
Calcium	mg	50	250	101	100	60	70	81	98	96	94
Phosphore	mg	25	100	65	64	33	39	56	70	72	51
Ca / P		1	2	1,6	1,6	1,8	1,8	1,5	1,4	1,3	1,8
Magnésium	mg	5	15	9,0	9,0	8,2	7,5	9,1	10	9,4	11
Fer	mg	0,3	2,5	1,2	1,2	1,1	0,8	1,0	1,5	1,3	1,8

¹³ Protéines-Equivalent pour les formules à base d'acides aminés. Représente la somme des acides aminés x facteur spécifique.

Zinc	mg	0,5	2,4	0,9	0,9	1,0	0,7	1,0	1,1	0,7	1,0
Cuivre	µg	60	120	75	75	75	60	71	90	69	74
Iode	µg	15	35	15	15	15	18	16	21	n/d	15
Sélénium	µg	3	8,6	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Manganèse	µg	1	100	31	3,0	7,5	15	10	45	7,4	n/d
Chrome	µg	-	10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Molybdène	µg	-	14	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14	<14
Fluorure	µg	-	200	<200	<200	<200	<200	<200	<200	<200	<200
VITAMINES Reg. (UE) 2016/128											
Vitamine A	µg	70	180	106	104	118	79	131	84	94	88
Vitamine D	µg	2	3	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Vitamine K	µg	1	25	7,7	7,6	11	7,0	10	8,8	6,3	7,9
Vitamine C	mg	4	30	14	14	12	14	14	11	13	12
Thiamine	µg	40	300	90	90	75	75	100	104	83	74
Riboflavine	µg	60	450	136	134	269	149	214	104	167	88
Vitamine B6	µg	20	300	60	60	75	60	71	104	69	59
Niacine	mg	0,4	3	0,8	1,2	1,3	1,3	0,8	0,5	1,0	1,0
Acide folique	µg	9,0	28,6	16	15	11	13	12	13	13	16
Folates	µg-EFA	15	47,6	26	25	18	22	20	22	21	26
Vitamine B12	µg	0,1	0,5	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Vitamine B5	mg	0,4	2	0,5	0,5	0,6	0,5	0,8	0,6	0,6	0,5
Biotine	µg	1	20	2,1	2,1	2,4	3,3	2,6	4,2	3,2	2,9
Vitamine E	mg α-tocophérol	0,6	5	1,4	1,3	2,2	1,5	2,7	1,0	1,8	1,3

La composition des DADFMS infantiles pour la prise en charge de l'APLV est variée. L'objectif est de se rapprocher le plus possible de la composition du lait maternel et également de respecter les références nutritionnelles de la population cible telles qu'établies par l'EFSA pour la population européenne et l'ANSES. La teneur des nutriments dont l'ajout est obligatoire dans ces produits se situe dans les intervalles de valeurs fixés par la réglementation européenne (Tableaux 18).

Tableaux 18. Apports nutritionnels journaliers assurés par deux DADFMS et comparaison aux références nutritionnelles pour les nourrissons (0 à 6 mois)

Considérant les consommations journalières moyennes suivantes pour Pepticate® 1 et Alfamino® :

Poids (kg)	Age	Nombre de mesurettes par biberon	Nombre de biberons par 24 h	Equivalent poudre par 24 h	
				Pepticate® 1 HPP (dilution 13,5 %)	Alfamino® FAA (dilution 13,8 %)
3,3	0 à 1 mois	3	6	81	82,8
4,2	1 à 2 mois	4	6	108	110,4
5	2 à 3 mois	5	5	112,5	115
5,6	3 à 4 mois	6	5	135	138
6,3	4 à 5 mois	7	4	126	128,8
6,9	5 à 6 mois	8	4	144	147,2

Les apports nutritionnels calculés par la consommation exclusive de chacune des préparations et la comparaison aux références nutritionnelles pour les nourrissons (9) sont les suivants :

		Energie (kJ / j)		Protéines (g / j)		Ca* (mg / j)	P ** (mg / j)	Vitamine D *** (µg / j)
		Calculs	<i>Apports conseillés</i>	Calculs	<i>Apports de sécurité</i>	Calculs	Calculs	Calculs
Pepticate® 1er âge	0 à 1 mois	1669	1600	9,4	10,0	280	155	7,6
	1 à 2 mois	2225	1900	12,5	10,1	374	206	10,2
	2 à 3 mois	2318	2300	13,1	9,8	389	215	10,6
	3 à 4 mois	2781	2400	15,7	9,1	467	258	12,7
	4 à 5 mois	2596	2500	14,6	8,8	436	241	11,8
	5 à 6 mois	2966	2700	16,7	9,0	498	275	13,5
Alfamino®	0 à 1 mois	1743	1600	11,0	10,0	339	232	6,2
	1 à 2 mois	2324	1900	14,7	10,1	453	309	8,3
	2 à 3 mois	2421	2300	15,3	9,8	472	322	8,6
	3 à 4 mois	2905	2400	18,4	9,1	566	386	10,4
	4 à 5 mois	2711	2500	17,1	8,8	528	361	9,7
	5 à 6 mois	3099	2700	19,6	9,0	604	412	11,0

* Calcium : ANC = 400 mg / j chez les nourrissons de 0 à 6 mois

** Phosphore : Apports adéquats = 100 mg / j chez les nourrissons de 0 à 6 mois

*** Vitamine D : ANC = 20 à 25 µg / j chez les nourrissons de 0 à 6 mois

III. COMMERCIALISATION DES DADFMS EN FRANCE

1. Notification de mise sur le marché

En application de l'article 9 du règlement délégué (UE) 2016/128, toutes les DADFMS mises sur le marché français doivent être notifiées aux autorités, afin d'assurer un contrôle et le respect des prescriptions applicables. La notification de mise sur le marché est réalisée auprès de la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) par l'envoi d'un modèle de l'étiquette et de « toute autre information que ladite autorité peut raisonnablement demander pour s'assurer du respect de la réglementation ». Aucune autorisation de mise sur le marché n'est requise car il incombe à l'exploitant du secteur alimentaire de s'assurer que son produit alimentaire est sûr et convient à l'usage auquel il est destiné. Les DADFMS indiquées pour la prise en charge de l'APLV suivent ce processus en vue de leur placement sur le territoire français.

L'Autorité française de référence se réserve le droit de mandater l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) afin d'obtenir une évaluation scientifique sur ledit produit. L'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments est une des missions de l'Agence telles que prescrites à l'article L1313-1 du Code de la santé publique. L'opérateur économique lui communique alors un dossier informatif scientifico-industriel de nature à justifier le statut de son produit. L'évaluation est menée par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » de l'Anses et peut de fait avoir lieu après la mise sur le marché du produit concerné. L'avis fourni par l'Anses est rendu public après anonymisation du dossier et du produit évalué.

2. Prescription médicale des DADFMS dans l'APLV

Une DADFMS doit être utilisée sous contrôle médical, toutefois cette indication d'utilisation n'implique pas une prescription médicale obligatoire.

Le Code de la santé publique consacre un chapitre aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales au sein de sa cinquième partie, chapitre VII du titre III « *Autres produits et substances pharmaceutiques réglementées* ». L'article L5137-2 identifie des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales soumis à prescription médicale obligatoire. Il s'agit des produits répondant « aux besoins nutritionnels particuliers de personnes [...] et figurant sur une

liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé ; et à des caractéristiques déterminées par le même arrêté ». A ce jour, l'arrêté devant établir une liste positive de ces produits soumis à prescription médicale obligatoire n'est pas paru.

Toutefois, au regard de la population-cible, de la gravité de la pathologie allergique, de la place de ces préparations dans la stratégie de prise en charge nutritionnelle de l'APLV et du suivi médical nécessaire, une prescription médicale en pratique semble raisonnablement justifiée et opportune en cas de recours à ce type de préparations infantiles.

Pour les formules de substitution à base d'acides aminés seulement, l'arrêté d'inscription en nom de marque pour chaque FAA définit un cadre de prescription strict une fois le diagnostic avéré de l'allergie aux hydrolysats de protéines. A ce titre, la prescription initiale est effectuée dans un établissement de santé spécialisé dans le suivi de l'APLV et les renouvellements de prescriptions peuvent être effectués par le médecin traitant. D'autre part, l'acte de prescription médicale permet également d'ouvrir le droit à la prise en charge par l'Assurance Maladie pour les HPP et les FAA.

3. Distribution pharmaceutique et remboursement des DADFMS dans l'APLV

1. Monopole de vente pharmaceutique

Les dispositions de l'article L4211-1 du Code de la santé publique fixe la liste des produits et substances dont la vente relève du monopole pharmaceutique.

Est ainsi réservée au pharmacien « la vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge [...] dont les caractéristiques sont fixées par arrêté [...] ». L'arrêté du 9 mars 1992¹⁴ précise qu'il s'agit :

- des aliments lactés pour nourrissons et enfants du premier âge (moins de quatre mois) dont les protéines sont hydrolysées, *c'est-à-dire les préparations HA* ;

¹⁴ Arrêté du 9 mars 1992 fixant les caractéristiques des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge (moins de quatre mois) dont la vente au détail et toute délivrance au public sont réservées aux pharmaciens par l'article L512 du code de la santé publique. JORF n°59 du 10/03/1992.

- des aliments de régime destinés aux nourrissons et enfants du premier âge (moins de quatre mois) atteints de troubles métaboliques ou nutritionnels, en vue de répondre à leurs besoins spécifiques, *c'est-à-dire les préparations DADFMS notamment pour la gestion nutritionnelle de l'APLV.*

2. Prise en charge des produits par l'Assurance Maladie

Bien que la définition d'une DADFMS et les principes de composition soient harmonisés en UE, les systèmes de santé ne le sont pas. En France, la LPP(R) est la liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance Maladie. L'article L165-1 du Code de la sécurité sociale précise les règles d'inscription sur la LPP. Cette liste est établie après avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), organe de la Haute Autorité de Santé. Ses avis portent majoritairement sur des dispositifs médicaux mais aussi d'autres produits de santé (dont les DADFMS). L'inscription du produit ou de la prestation intervient le plus communément par description générique : il s'agit alors d'une auto-inscription, sans mention ni de nom de marque ni de société et le produit ne fait pas l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS. Au contraire, l'inscription peut être réalisée par marque ou nom commercial selon des conditions spécifiques (*article L165-3*). Le tarif de remboursement fait l'objet d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'acteur industriel.

Chez l'enfant, les mélanges à base d'hydrolysats de protéines ont trois indications principales : syndrome de malabsorption, diarrhée aiguë du nourrisson et allergie avérée aux protéines du lait de vache. Pour les produits pédiatriques inscrits en lignes génériques, la nomenclature actuelle est issue de l'avis de la Commission du 27 septembre 2006 (143). Deux lignes génériques sont en vigueur :

A/ Mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysats de protéines, enrichis en Triglycérides à Chaîne Moyenne (TCM) et sans lactose.

Ces produits sont d'abord indiqués pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons de moins de six mois atteints du syndrome de malabsorption ou en cas de diarrhée aiguë. Néanmoins, selon l'indication qu'attribue le fabricant à son produit au regard de ses

caractéristiques, certaines formules peuvent également être prescrites en cas d'APLV associée à des problèmes d'absorption intestinale sous cette même ligne générique.

B/ Mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysats de protéines, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés.

Ces produits sont réservés aux enfants ayant une allergie avérée aux protéines du lait de vache. Ils ne sont pas spécifiques d'une classe d'âge bien que principalement destinés aux enfants de moins de dix-huit mois pour une substitution nutritionnelle orale. Diverses présentations (poudre à reconstituer, prêt à l'emploi, etc.) sont disponibles.

Tableau 19. Tarif et prix limite de vente des HPP en poudre remboursés en ligne générique dans l'APLV

Désignation		Tarif ¹⁵ (€ TTC)	Prix Limite de Vente (€ TTC)
B/ Mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysats de protéines, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés			
Nut. orale, hydrolysat prot hors AA seuls, enfant, poudre. Le tarif est calculé sur la base du nombre de rations de 200 ml reconstituables par boîte.	13 rations de 200 ml	11,25	17,75
	15 rations de 200 ml	12,96	20,46
	17 rations de 200 ml	14,69	23,19

Le remboursement des produits et prestations inscrits sur la LPP intervient sur la base d'un tarif de responsabilité. Le prix limite de vente correspond au prix maximum de vente à l'assuré.

¹⁵ Avis relatif à la baisse de certains produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. JO n° 0246 du 21/10/2016.

A défaut de fixation d'un prix de vente, ces derniers sont libres (*article L165-2*). Les préparations infantiles DADFMS ont un prix limite de vente au public déconnecté du tarif de responsabilité. A côté des lignes génériques, si un produit ne correspond à aucune description générique, le principe d'une inscription par nom de marque ou nom commercial peut s'appliquer selon certaines conditions pour les produits avec un caractère innovant et / ou ayant un impact sur les dépenses d'Assurance Maladie par exemple. Cette voie d'accès au marché, plus exigeante, nécessite le dépôt d'un dossier médico-technique et un dossier médico-économique au CEPS. A l'issue de l'évaluation, la CNEDiMTS conclue sur le service attendu (en vue d'une première inscription) ou du service rendu (en vue d'un renouvellement d'inscription) par le produit ou la prestation et l'amélioration de ce service attendu ou rendu. Dans la fixation du prix de remboursement, le CEPS se base sur la démonstration de la recherche d'efficience et également sur le niveau de service et d'amélioration.

Tableau 20. Tarif et prix limite de vente de formules à base d'acides aminés libres remboursées en nom de marque dans l'APLV

Boîtes de 400g de poudre à reconstituer. SA : service attendu ; SR : service rendu ; ASA : amélioration du service attendu ; ASR : amélioration du service rendu

Désignation	Critères	Tarif (€ TTC)	Prix Limite de Vente (€ TTC)
Alfamino® (Nestlé Health Science)	SA suffisant ; ASA de niveau V (pas d'amélioration) ; comparateur : gamme Neocate®	44,15	52,15
Neocate® (Nutricia Nutrition Clinique)	SR suffisant ; ASR de niveau III (amélioration modérée)	42,7	50,7
Novalac AminA (Novalac)	SA suffisant ; ASA de niveau V ; comparateurs : Nutramigen Puramino®, gamme Neocate®	40,95	48 ,95
Nutramigen Puramino® (Mead-Johnson)	SA suffisant ; ASA de niveau V ; comparateurs : gamme Neocate®	46,47	55,18

IV. PRATIQUES PROMOTIONNELLES SUR LES DADFMS

1. Allégations nutritionnelles et de santé

Les allégations nutritionnelles et de santé sont interdites sur les DADFMS. En effet, le considérant 17 du règlement délégué (UE) 2016/128 établit que les allégations nutritionnelles et de santé autorisées par le règlement (CE) 1924/2006¹⁶ sont incompatibles avec l'usage attendu des DADFMS puisque « les consommateurs de ces produits sont des patients souffrant d'une maladie, d'un trouble ou d'un état de santé particuliers et se distinguent donc du profil général de la population en bonne santé » pour lequel sont établies de telles allégations. Aussi, en raison d'une utilisation sous contrôle médical, les DADFMS ne devraient pas faire l'objet de pratiques promotionnelles ciblant directement les consommateurs au moyen d'allégations nutritionnelles et de santé définies par le règlement (CE) 1924/2006.

En revanche, la fourniture de toutes les informations nécessaires à la bonne utilisation des DADFMS est obligatoire. Sont notamment citées les propriétés et particularités de ces denrées et les raisons justifiant leur utilité au regard des fins spéciales auxquelles elles sont destinées. Seules les caractéristiques jugées importantes du produit peuvent ainsi être communiquées (*article 5*).

2. Exigences spécifiques liées aux DADFMS pour nourrissons

Comme le rappelle la Commission européenne, ces dernières années, un nombre croissant de produits ont été commercialisés en qualité de DADFMS pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons (considérant 18 du règlement délégué (UE) 2016/128). Les restrictions de communication valables pour les préparations pour nourrissons et préparations de suite ne s'appliquent pas aux DADFMS pour nourrissons. Or des moyens promotionnels ciblant directement les consommateurs ou utilisateurs de ces denrées sont parfois employés par les industriels à l'origine de confusion et de situations de concurrence déloyale.

En conséquence, l'article 8 de l'acte délégué 2016/128 introduit des restrictions pour la présentation et les pratiques promotionnelles et commerciales autour des DADFMS élaborées

¹⁶ Règlement (CE) 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. JO L 404 du 30.12.2006.

pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons. Ces restrictions sont similaires à celles s'appliquant aux préparations pour nourrissons et de suite conventionnelles. Des pratiques visant à décourager l'allaitement maternel, les images de nourrissons ou du texte susceptible d'idéaliser l'utilisation de ces préparations sont proscrites. Les DADFMS pour nourrissons ne peuvent faire l'objet de publicité en points de vente, de distribution d'échantillons ou d'autres pratiques promotionnelles de vente directe au consommateur. La remise de produits gratuits ou à bas prix, d'échantillons ou d'autres cadeaux promotionnels est interdite auprès du grand public.

Cependant, ces restrictions n'ont pas pour effet d'empêcher la communication et la fourniture des informations aux professionnels de la santé afin d'assurer une bonne utilisation du produit ou d'apprécier l'adéquation des différents produits.

CONCLUSION

L'allergie aux protéines de lait de vache est la quatrième allergie alimentaire de l'enfant. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité suite à l'ingestion de protéines de lait de vache dont les plus allergisantes sont la β -lactoglobuline et les caséines. L'APLV est responsable d'une variété de symptômes non spécifiques touchant la peau, le tractus digestif et respiratoire. Les mécanismes immunologiques sont soit IgE médiés avec des manifestations apparaissant dans les deux heures après la prise de biberons ; soit à médiation cellulaire se traduisant par des réactions retardées ou des réactions mixtes. Le retentissement nutritionnel est variable : il dépend de l'étendue et de la persistance de l'inflammation de la muqueuse intestinale, de la fréquence et de l'intensité des symptômes. Le statut nutritionnel des nourrissons APLV doit être systématiquement évalué.

Le diagnostic de l'APLV peut être facilement évoqué devant des signes cliniques immédiats mais devient plus difficile devant des symptômes chroniques digestifs ou cutanés. Il repose sur plusieurs démarches : l'interrogatoire, l'examen clinique, les tests cutanés, le dosage des IgE et les tests de provocation. Les différents examens dépendent du mécanisme immunologique en cause. Un diagnostic précoce est un facteur de bon pronostic. L'évolution de la maladie se fait généralement vers l'acquisition d'une tolérance aux protéines du lait de vache.

La prise en charge doit favoriser l'acquisition d'une tolérance, garantir la croissance et la minéralisation osseuse. Le traitement diététique de l'APLV repose sur un régime excluant tout aliment lacté. Si le nourrisson n'est pas allaité, les besoins nutritionnels spécifiques de son âge sont assurés par des formules de substitution à base d'hydrolysat poussé de protéines ou d'acides aminés libres. L'EFSA a émis des recommandations sur les niveaux d'apports énergétiques et de nutriments dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

Les produits indiqués pour le traitement nutritionnel de l'APLV sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales au sens de la réglementation européenne en vigueur. Il s'agit d'aliments spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients atteints d'APLV et ne pouvant se nourrir avec succès par d'autres moyens. Chaque préparation doit faire l'objet d'une évaluation clinique au sein de la population cible afin de tester son innocuité et son adéquation nutritionnelle. Les DADFMS s'utilisent sous contrôle médical pouvant être assuré par des professionnels de santé. Les produits pour nourrissons font l'objet de restrictions relatives à la présentation et aux pratiques promotionnelles et commerciales, sans préjudice de la nécessité de fournir les informations nécessaires à leur bonne utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Thèmes de santé : Nourrisson, nouveau-né. [En ligne] [Citation : 25 Décembre 2018.] https://www.who.int/topics/infant_newborn/fr/.
2. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Outils et Ressources pour un Traitement Optimisé de la LANGue. [En ligne] [Citation : 25 Décembre 2018.] <http://www.cnrtl.fr/definition/nourrisson>.
3. Règlement (UE) 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (...). [En ligne] JO L 181 du 29.6.2013, p. 35–56.
4. Schlienger, Jean-Louis, [éd.]. SCHLIENGER, Jean-Louis. Nutrition clinique pratique : chez l'adulte et l'enfant. Elsevier Masson, 2014. pp. 3-18.
5. DE ONIS, M., GARZA, C., ONYANGO, A. W., et al. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. Archives de pédiatrie, 2009, vol. 16, no 1, p. 47-53. pp. 7-53.
6. Organisation mondiale de la Santé. Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé. New York, 1946, p. 19-22.
7. TURCK, D., GOTTRAND, F. Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant. La Revue du praticien, 2006, vol. 56, p. 315.
8. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values. EFSA Journal 2010; 8(3):1458. [30 pp]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1458. Available online: www.efsa.europa.eu.
9. MARTIN, Ambroise. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Ed. Tec & Doc, 2001.
10. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017:e15121. 92 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
11. ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Avis de l'Anses. Rapports d'expertise collective. 2016.
12. Nestlé Nutri Pro®. Nutrition & Moments de Vie. Un aperçu sur l'alimentation des nourrissons et enfants en bas âge. [En ligne] [Citation : 26 Décembre 2018.] <https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-moments-de-vie/nourrissons-enfants-en-bas-age/articles/un-apercu-sur-l'alimentation-des-nourrissons-et>.
13. Organisation mondiale de la Santé. OMS, Organisation mondiale de la Santé. 10 faits sur l'allaitement maternel. [En ligne] Août 2017. [Citation : 26 Décembre 2018.] <https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/fr/>.

14. ROSSIGNOL, S. Les grandes étapes de la croissance. Archives de Pédiatrie, 2014, vol. 21, no 5, p. 48-49. Archives de pédiatrie, pp. 48-49.
15. SALLE, Bernard. L'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. Bull Acad Natle Méd, 2009, vol. 193, no 2, p. 431-46.
16. Blédina. Que faire face aux inconforts digestifs ? [En ligne] Juin 2015. [Citation : 26 Décembre 2018.] <http://www.pediatrie.mu/wp-content/uploads/2015/12/Troubles-Digestifs.pdf>.
17. Vidal. RGO du nourrisson. Vidal Reco. [En ligne] 20 Novembre 2018. [Citation : 26 Décembre 2018.] https://www.vidal.fr/recommandations/1716/rgo_du_nourrisson/la_maladie/.
18. ONE, Office de la naissance et de l'enfant. Le biberon de lait, les préparations de lait infantile. [En ligne] [Citation : 26 Décembre 2018.] www.one.be/uploads/tx_ttproducts/datasheet/Le_biberon_de_lait_WEB_ONE_2017_01.pdf.
19. ROSSANT-LUMBRUSO, Jacqueline et ROSSANT, Lyonel. Bien nourrir son bébé: de 0 à 3 ans. Odile Jacob, 2007.
20. GOULET, O., TURCK, D., et VIDAILHET, M. Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. Doin, 2012.
21. Programme national nutrition santé. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Document de synthèse. 2005.
22. JÉQUIER, Eric et CONSTANT, Florence. Pourquoi faut-il boire de l'eau? Pour maintenir la balance hydrique. Cahiers de nutrition et de diététique, 2009, vol. 44, no 4, p. 190-197.
23. DE COURCY, G. Potier, FRELUT, M. L., FRICKER, J., et al. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. Encycl Médico-Chirurgicale, 2003, vol. 10, no 308, p. 32.
24. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. EFSA Journal 2010; 8(3):1459. [48 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1459. Available online: www.efsa.europa.eu.
25. COURBEBAILLISSE, Marie. L'eau, un nutriment essentiel. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2015, vol. 50, p. S5-S12.
26. Danone Nutricia Research. Hydratation chez le nourrisson et chez l'enfant. [En ligne] [Citation : 2018 Décembre 26.] <https://www.h4hinitiative.com/fr/pourquoi-hydratation/hydratation-quotidienne/des-besoins-differents-aux-differents-stades-de-la-vie/hydratation-chez-le>.
27. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Pourquoi ne faut-il pas donner d'eau à un nourrisson de moins de 6 mois allaité au sein, même s'il fait chaud ? [En ligne] [Citation : 26 Décembre 2018.] <https://www.who.int/features/qa/breastfeeding/fr/>.
28. SCF, Scientific Committee on Food. Report on nutrient and energy intakes for the European Community, 31st Series. Food-Science and Techniques, 1993, p. 255.

29. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les nouveaux modèles du carnet et des certificats de santé de l'enfant. [En ligne] [Citation : 26 Décembre 2018.] https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/notice_utilisation_professionnels_de_sante.pdf.
30. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103 pp. doi:10.2903/j.efsa.
31. CHEVALLIER, Laurent. Nutrition : principes et conseils. Elsevier Masson, 2005.
32. Edition EXPRESSIONS SANTE en partenariat avec le SFAE avec la collaboration du Dr Camille Jung. Quels apports protéiques chez le petit enfant de 0 à 3 ans ? Nutrition de l'enfant. [En ligne] [Citation : 27 Décembre 2018.] <https://www.secteurfrancaisdesalimentsdelenfance.com/wp-content/uploads/2013/01/Nutrition-de-la-petite-enfance4-juin-2012.htm>.
33. NUTTEN, Sophie. Protéines, peptides et acides aminés : leur rôle dans la nutrition infantile. Vevey/S. Karger AG, Bâle : Nestec Ltd, 2016.
34. DUMAS, C., SAUL, C., et BENDER, O. Synthèse du rapport de l'AFSSA. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2007, vol. 282.
35. BOGGIO, V., GROSSIORD, A., GUYON, S., et al. Food consumption of infants and young children in France in 1997. Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie, 1999, vol. 6, no 7, p. 740-747.
36. Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE). ONE, Office de la Naissance et de l'Enfance. Enfant et nutrition. Guide à l'usage des professionnels. [En ligne] [Citation : 27 Décembre 2018.] http://www.one.be/uploads/tx_ttproducts/datasheet/enfant_et_nutrition_one.pdf.
37. ROLLAND-CACHERA, M. F., DEHEEGER, M., AKROUT, M., et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. International journal of obesity and related metabolic disorders, 1995, vol. 19, no 8, p. 573-578.
38. Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Equilibre entre les macronutriments - Contribution des macronutriments à l'apport énergétique. Rapport d'expertise collective. 2016. 84 pages.
39. 60 Millions de consommateurs. Hors Série. Ces aliments qui nous empoisonnent (2018). Hors-série - N° 125S - mai 2018.
40. INAM, S. A. K. M. Suzauddula (2017) Effects of LC-PUFA (Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acids) in Infancy. Adv Obes Weight Manag Control, vol. 7, no 4, p. 207.
41. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal 2010; 8(3):1461. [107 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.

42. BRIEND, A., LEGRAND, P., BOCQUET, A., et al. Lipid intake in children under 3 years of age in France. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Archives de Pédiatrie, 2014, vol. 21, no 4, p. 424-438.
43. ANCELLIN, R. Glucides et santé : Etat des lieux, évaluation et recommandations. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), Rapport, 2004, p. 167.
44. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA Journal 2010; 8(3):1462 [77 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1462. Available online: www.efsa.europa.eu.
45. JACOTOT, Bernard et CAMPILLO, Bernard. Nutrition humaine. Elsevier Masson, 2003.
46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA), Scientific Committee on Food (SCF); Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. February 2006. [482 pp.]. Available online: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa>.
47. Edition EXPRESSIONS SANTE en partenariat avec le SFNS (Syndicat français de la nutrition spécialisée) avec la collaboration du Dr Camille Jung. Fer et nutrition. Nutrition de l'enfant. Novembre 2017.
48. ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Que sont les vitamines ? [En ligne] [Citation : 31 Décembre 2018.] <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>.
49. VIDAILHET, M., MALLET, E., BOCQUET, A., et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Arch Pediatr, 2012, vol. 19, p. 316-328.
50. ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Allaitement maternel, mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Recommandations pour la pratique clinique. 2002.
51. World Health Organization. Indicators for assessing breastfeeding practices. Reprinted report of an informal meeting 11-12 june 1991. Geneva: WHO; 1991.
52. OMS. Cibles mondiales de nutrition 2025 : note d'orientation sur l'allaitement au sein [Global nutrition targets 2025: breastfeeding policy brief]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (WHO/NMH/NHD/14.7). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
53. OMS, Organisation mondiale de la Santé. L'insuffisance des investissements en faveur de l'allaitement nuit aux nourrissons et aux mères de par le monde. [En ligne] [Citation : 1 Janvier 2019.] <https://www.who.int/fr/news-room/detail/01-08-2017-babies-and-mothers-worldwide-failed-by-lack-of-investment-in-breastfeeding>.
54. TURCK, D., VIDAILHET, M., BOCQUET, A., et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Archives de pédiatrie, 2013, vol. 20, p. S29-S48.
55. VILAIN, A. Deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 2016.

56. SALAVANE B, DE LAUNAY C, BOUDET-BERQUIER J, CASTETBON K. Durée de l'allaitement maternel en France (Épifane 2012-2013). Bull Epidemiol Hebd. 2014;(27):450-7. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014_27_2.html.
57. UNICEF, Allaitement : Impact sur la survie de l'enfant et situation mondiale. [En ligne] [Citation : 1 Janvier 2019.] https://www.unicef.org/french/nutrition/index_24824.html.
58. Protection, encouragement et soutien de l'allaitement maternel : le rôle spécial des services liés à la maternité. Déclaration conjointe de l'OMS et de l'UNICEF. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1989.
59. Haut-Commissariat des Nations unies aux droits de l'homme. Convention relative aux droits de l'enfant. [En ligne] [Citation : 31 Décembre 2018.] <https://www.ohchr.org/fr/professionalinterest/pages/crc.aspx>.
60. OMS, Organisation mondiale de la Santé. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, 73e année, 30 janvier 1998, p 25-32.
61. 54e Assemblée mondiale de la Santé. La nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant. WHA 54.2, 18 mai 2001 (https://www.who.int/nutrition/topics/WHA54.2_itycn_en.pdf?ua=1).
62. CATTANEO, A., MACALUSO, A., DI MARIO, S., et al. EU Project on promotion of breastfeeding in Europe. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action, 2004.
63. AGOSTONI, Carlo, BRAEGGER, Christian, DECSI, Tamas, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2009, vol. 49, no 1, p. 112-125.
64. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux objectifs de santé publique quantifiés pour la politique nutritionnelle de santé publique (PNNS) 2018-2022. 2018.
65. Organisation mondiale de la Santé. Code international de commercialisation des substituts du lait maternel. 1981.
66. L'initiative Hôpitaux amis des bébés. UNICEF. [En ligne] [Citation : 01 Janvier 2019.] https://www.unicef.org/french/nutrition/index_24806.html.
67. Tout sur IHAB. Initiative Hôpital Amis des Bébés - IHAB France. [En ligne] [Citation : 1 Janvier 2019.] <https://amis-des-bebes.fr/>.
68. TURCK, D. Les bénéfices de l'allaitement maternel. Perfectionnement en Pédiatrie, 2018.
69. Les synthèses du Programme National Nutrition Santé. Allaitement maternel : Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. 2005.
70. Organisation mondiale de la Santé. 10 faits sur l'allaitement maternel. [En ligne] [Citation : 2 Janvier 2019.] <https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/fr/>.
71. Réseau "Sécurité Naissance – Naître ensemble". Livret allaitement maternel à destination des professionnels de santé. [En ligne] [Citation : 2 Janvier 2019.] <https://www.reseau-naissance.fr/medias/2016/12/LivretAllaitementA5-Sept2016-F-SansDebord.pdf>.

72. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Université Médicale Virtuelle Francophone, Collèges Nationaux d'Enseignants. Physiologie de la lactation. [En ligne] [Citation : 2 Janvier 2019.] <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/lactation/site/html/cours.pdf>.
73. TACKOEN, Marie. Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles. Revue médicale de Bruxelles, 2012, vol. 33, no 4, p. 309-317.
74. HUBINOIS S., VIE LE SAGE F., SALINIER C. et PILLIOT M. Le sein plus les vaccins, c'est plus malin ! Mise au point de l'AFPA. Association française de pédiatrie ambulatoire. 2017. [En ligne] [Citation : 2 Janvier 2019.] <https://afpa.org/content/uploads/2018/03/Le-sein-plus-les-vaccins-cest-plus-malin-Article-AFPA.pdf>.
75. GUESNET, Philippe et DELPLANQUE, Bernadette. Lipides et alimentation maternelle. Importance pour la santé de l'enfant. : Centre de recherche et d'information nutritionnelles, Numéro 156. 2017.
76. Bunge Lodders Croklaan. Betapol® Scientific summary. [En ligne] [Citation : 3 Janvier 2019.] https://www.betapol.com/sites/default/files/Betapol_Scientific_Summary.pdf.
77. NIGGEMANN B, VON BERG A, BOLLRATH C, BERDEL D, SCHAUER U, RIEGER C, HASCHKE-BECHER E, WAHN U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 348–354.
78. SCHOLL, Sarah. Nourrir au lait de vache. L'alimentation des bébés entre nature et technique (1870–1910). *Anthropozoologica*, 2017, vol. 52, no 1, p. 113-119.
79. TOUNIAN, Patrick et SARRIO, Françoise. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Elsevier Health Sciences, 2017.
80. EDP-Nutrition. La référence du monde de la Nutrition. Un lait infantile proche du lait maternel. [En ligne] [Citation : Décembre 20 2018.] <https://www.edp-nutrition.fr/produits/nouveaux-produits/1952-un-lait-infantile-proche-du-lait-maternel>.
81. HASCOET, J. M., PICAUD, J. C., LAPILLONNE, A., et al. Vitamine K mise à jour des recommandations. *SFN Bulletin*, 2015, vol. 6.
82. ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Saisine n° 2011-SA-0261. Avis de l'Anses relatif aux risques liés à l'utilisation de boissons autres que le lait maternel et les substituts du lait maternel dans l'alimentation des nourrissons de la naissance à 1 an. 2013.
83. Arrêt de la Cour (septième chambre) du 14 juin 2017 (demande de décision préjudicielle du Landgericht Trier - Allemagne) – Verband Sozialer Wettbewerb eV / TofuTown.com GmbH. (Affaire C-422/16).
84. PHIPPS, Kirt R., BALDWIN, Nigel, LYNCH, Barry, et al. Safety evaluation of a mixture of the human-identical milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and difucosyllactose. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, vol. 120, p. 552-565.

85. JOHANSSON, S. G. O., HOURIHANE, JO'B., BOUSQUET, Jr, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, vol. 56, no 9, p. 813-824.
86. ISPANO, M., SCIBILIA, J., ANSALONI, R., et al. Definition and classification of food allergy and intolerance. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 1998, vol. 38, no 7, p. S179-S182.
87. Gell et Coombs (classification modifiée de). *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2019*. [En ligne] [Citation : 12 Janvier 2019.] <http://dictionnaire.academie-medecine.fr>.
88. MOLKHOUE, P. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2004, vol. 17, no 5, p. 249-253.
89. Asthme & Allergies Association. Des faits et chiffres pour comprendre l'allergie. [En ligne] [Citation : 3 Janvier 2019.] <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>.
90. Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN). La rhinite mène-t-elle à l'asthme? Rôle du médecin généraliste. [En ligne] [Citation : 3 Janvier 2018.] https://www.allergique.org/IMG/pdf/BrochureGP_RhinitisAsthma_FR.pdf.
91. RAFFARD, M. et PARTOUCHE, H. *Allergologie en pratique*. EMC-Traité de médecine AKOS, 2008, vol. 3, no 1, p. 1-9.
92. RING, Johannes, BROCKOW, Knut, et BEHRENDT, Heidrun. Adverse reactions to foods. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2001, vol. 756, no 1-2, p.3-10.
93. DUTAU, G. Épidémiologie des allergies alimentaires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2003, vol. 43, no 8, p. 501-506.
94. MONERET-VAUTRIN, D.-A. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2008, vol. 48, no 3, p. 171-178.
95. DUBUISSON, Carine, LA VIEILLE, Sébastien, et MARTIN, Ambroise. *Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations*. AFSSA, 2002.
96. ANCELLIN, Raphaëlle, FRANCE. DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, BERTA, Jean-Louis, et al. *Allergies alimentaires: connaissances, clinique et prévention*. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, 2004.
97. DENIS, M., LORAS-DUCLAUX, I., et LACHAUX, A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Archives de pédiatrie*, 2012, vol. 19, no 3, p. 305-312.
98. DUMOND, P., MORISSET, M., SERGEANT, P., et al. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose? *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2006, vol. 19, no 7, p. 256-260.
99. RANCÉ, F. et DUTAU, G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue Française d'allergologie*, 2009, vol. 49, p. S28-S33.

100. HØST, Arne. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatric Allergy and Immunology*, 1994, vol. 5, no S6, p. 5-36.
101. VIOLA, S. Traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2014, vol. 27, no 3, p. 122-126.
102. VANDENPLAS, Yvan, BRUETON, Martin, DUPONT, Christophe, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of disease in childhood*, 2007, vol. 92, no 10, p. 902-908.
103. LEMALE, J. Traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2015;10(1):1-7 [Article 8-0311].
104. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Avis de la CNEDiMTS du 21 mars 2017 - Neocate® Spoon. [En ligne] Saint-Denis la Plaine : HAS, 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5256_NEOCATE%20SPOON_21_mars_2017_\(5256\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5256_NEOCATE%20SPOON_21_mars_2017_(5256)_avis.pdf).
105. HØST, Arne. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2002, vol. 89, no 6, p. 33-37.
106. EZRI, J., et al. Recommandations pour la prise en charge du nourrisson avec allergie aux protéines du lait de vache. *Paediatrica Gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique*, 2016, vol. 27, no 4, p. 20-24.
107. CHAD, Zave. Allergies in children. *Paediatrics & child health*, 2001, vol. 6, no 8, p. 555-566.
108. DUPONT, C. et DE BOISSIEU, D. Lait et atopie. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2002, vol. 42, no 6, p. 574-582.
109. WAL, J.-M. Cow's milk allergens. *Allergy*, 1998, vol. 53, no 11, p. 1013-1022.
110. DUPONT, Didier et BOUTROU, Rachel. Le chauffage du lait semble favoriser le développement de l'allergie chez le nourrisson. INRA Presse, 2011, vol. 29.
111. BOYE, Nathalie. L'allergie aux protéines du lait de vache. *Vocation Sage-femme*, Avril 2010, Vol 9, N° 81, pp. 31-34.
112. INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Microbiote intestinal (flore intestinale). [En ligne] [Citation : 26 Janvier 2019.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.
113. LUYT, D., BALL, H., MAKWANA, N., et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 2014, vol. 44, no 5, p. 642-672.
114. TOUNIAN, P. Aspects nutritionnels de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Réalités Pédiatriques-Tiré à part* extrait du n°214. Octobre 2017.

115. DUPONT, C. et SOULAINES, P. Actualités thérapeutiques dans la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache. Archives de Pédiatrie, 2017, vol. 24, no 12, p. 1350-1357.
116. DE BOISSIEU, D. et DUPONT, C. Diagnostic d'une allergie au lait de vache : une procédure logique. Archives de pédiatrie, 2007, vol. 4, no 14, p. 410-412.
117. KOLETZKO, S., NIGGEMANN, B., ARATÓ, A., et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2012, vol. 55, no 2, p. 221-229.
118. BIDAT, E. Allergie au lait de vache : signes cliniques des réactions IgE-médiées et non IgE-médiées. Allergienet.com. [En ligne] [Citation : 26 Janvier 2019.]
<https://www.allergienet.com/lait-de-vache-allergie-aplv-signes-rapport-oms/>.
119. DUPONT, C., CHOURAQUI, J.-P., DE BOISSIEU, D., et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. Archives de pédiatrie, 2011, vol. 18, no 1, p. 79-94.
120. DUPONT, C., CHOURAQUI, J.-P., LINGLART, A., et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. Archives de Pédiatrie, 2018, vol. 25, no 3, p. 236-243.
121. CHOURAQUI, J.-P. Allergie aux protéines de lait de vache : quels régimes et quels substituts? Archives de pédiatrie, 2011, vol. 5, no 18, p. 211-212.
122. DE BOISSIEU, D. et DUPONT, C. Diagnostic d'une allergie au lait de vache : une procédure logique. Archives de pédiatrie, 2007, vol. 4, no 14, p. 410-412.
123. VANDENPLAS, Yvan, DUPONT, Christophe, EIGENMANN, Philippe, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatrica, 2015, vol. 104, no 4, p. 334-339.
124. BIDAT, E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire. Archives de pédiatrie, 2009, vol. 16, no 1, p. 65-72.
125. NEMNI, A., GRIMFELD, A., et JUST, J. L'allergie alimentaire chez l'enfant. Décision thérapeutique en médecine générale, 2006, vol. 31, p. 2-7.
126. TOUNIAN, P. Prévention de l'allergie in utero et en période néonatale. Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie, 2015, vol. 22, no 5 Suppl 1, p. 208.
127. CHOURAQUI, J.-P., DUPONT, C., BOCQUET, A., et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. Archives de pédiatrie, 2008, vol. 15, no 4, p. 431-442.
128. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal, 2014, vol. 12, no 7, p. 3760.
129. BAHNA, Sami L. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008, vol. 101, no 5, p. 453-459.

130. ROUELLE, C., ARION, A., et PREVOST, V. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson, 2017. p. 236-244.
131. HAS, Haute Autorité de Santé. Pertinence de soins, Allergologie et immunologie. 5 messages pour améliorer votre pratique. Février 2018.
132. MORISSET, M. Induction de tolérance au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie*, 2010, vol. 50, no 7, p. 563-567.
133. DUPONT, C., CHOURAQUI, J. P., DE BOISSIEU, D., et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *British Journal of Nutrition*, 2012, vol. 107, no 3, p. 325.
134. DUPONT, C. et SOULAINES, P. Update on dietary management of cow's milk allergy. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 2017, vol. 24, no 12, p. 1350-1357.
135. FRANCAVILLA, Ruggiero, CALASSO, Maria, CALACE, Laura, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2012, vol. 23, no 5, p. 420-427.
136. DUPONT, Christophe, KALACH, Nicolas, SOULAINES, Pascale, et al. Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2015, vol. 61, no 4, p. 456-463.
137. HØST, Arne, HALKEN, Susanne, JACOBSEN, Hans P., et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2002, vol. 13, p. 23-28.
138. FEWTRELL, Mary, BRONSKY, Jiri, CAMPOY, Cristina, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2017, vol. 64, no 1, p. 119-132.
139. BUSHELL C and RUTHSATZ M. Revising the EU FSMP Regulatory Framework: Laying the Foundation for Future Nutritional Patient Care. *Regulatory Focus*. July 2018. Regulatory Affairs Professionals Society.
140. Journal officiel de l'Union européenne. Communication de la Commission relative à la qualification et au classement des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. JO C 401 du 25.11.2017, p. 1–15 (2017/C 401/01).
141. Arrêt du 4 juin 2015, Teekanne, C-195/14, EU:C:2015:361, point 23.
142. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12(7):3760, 106 pp.

143. HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées. [En ligne] [Citation : 4 Janvier 2019.] <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-469.pdf>.

Annexe 1. Recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie relatives à la prise en charge diététique de l'APLV

Traduit de l'anglais d'après (120) :

- L'allergie alimentaire, et plus particulièrement l'APLV, peut se manifester par divers symptômes digestifs, cutanés et respiratoires, certains se manifestant en tant que syndrome. Un diagnostic précoce et un régime d'élimination bien mené sont nécessaires ;
- Bien que des formules adaptées soient disponibles et tolérées par une majorité de nourrissons souffrant d'APLV, leur efficacité n'a pas toujours été prouvée. Depuis 2012, ce constat s'est légèrement amélioré et davantage d'études sont consacrées aux populations allergiques mais une croissance adéquate n'a pas encore été démontrée pour de nombreuses formules. Une formule dont l'innocuité et l'adéquation nutritionnelle ont été prouvées chez les enfants atteints d'APLV devrait donc être privilégiée ;
- Au cours de la diversification alimentaire, les parents devraient être précisément et régulièrement conseillés afin de substituer correctement les produits laitiers. Ils devraient être informés de la non-nécessité de limiter davantage la diversification, sauf en cas d'autre allergie alimentaire prouvée ;
- Chez l'enfant avec une APLV persistante, la pertinence et l'opportunité d'introduire du lait cuit dans son régime alimentaire doit faire l'objet d'une évaluation médicale individuelle. Un test de provocation, sous contrôle médical, est nécessaire pour évaluer la tolérance chez l'enfant de plus de 1 an ;
- Une évaluation nutritionnelle des apports en calcium et vitamine D devrait être nécessaire chez tous les enfants APLV et des conseils devraient être dispensés pour atteindre la cible nutritionnelle en ces nutriments ;
- Les conseils aux équipes soignantes et aux familles devraient inclure l'importance d'un apport adéquat en calcium, les sources alimentaires, les besoins nutritionnels et les objectifs temporels à atteindre ;
- L'évaluation du métabolisme osseux est recommandée chez un petit sous-groupe de patients APLV et présentant une suspicion de fragilité osseuse à savoir survenue de

fractures, rachitisme, APLV associée à une autre maladie chronique ou polyallergie alimentaire, un faible apport en calcium ou en vitamine D, un faible apport énergétique, une période de croissance rapide et une persistance de l'APLV.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.