



HAL
open science

Le lait de croissance présente-t-il un intérêt clinico-biologique chez les enfants de 1 à 3 ans ? Revue de la littérature de 2009 à 2019

Alice Jam

► To cite this version:

Alice Jam. Le lait de croissance présente-t-il un intérêt clinico-biologique chez les enfants de 1 à 3 ans ? Revue de la littérature de 2009 à 2019. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02882034

HAL Id: dumas-02882034

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02882034>

Submitted on 26 Jun 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alice JAM

Le 17 octobre 2019

Le lait de croissance présente-t-il un intérêt clinico-biologique chez les enfants de 1 à 3 ans ? Revue de la littérature de 2009 à 2019.

Directeur de thèse : Dr Claudine GRAS-AYGON

JURY

Président : **Pr Tu Anh TRAN**

Assesseurs : **Pr Marc GARCIA**

Dr Éric JEZIORSKI

Dr Claudine GRAS-AYGON

Membre invité: **Dr Sandra BRANCATO**

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alice JAM

Le 17 octobre 2019

Le lait de croissance présente-t-il un intérêt clinico-biologique chez les enfants de 1 à 3 ans ? Revue de la littérature de 2009 à 2019.

Directeur de thèse : Dr Claudine GRAS-AYGON

JURY

Président : **Pr Tu Anh TRAN**

Assesseurs : **Pr Marc GARCIA**

Dr Éric JEZIORSKI

Dr Claudine GRAS-AYGON

Membre invité: **Dr Sandra BRANCATO**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BALMES Jean-Louis
 BALMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques
 DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORIOT Jean
 LOUBATIERES Marie
 Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER
 Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre
 MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri

MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 PELISSIER Jacques
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROSSI Michel
 ROUANET DE VIGNE LAVIT
 Jean Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Héléne
 SANY Jacques
 SEGARBIEUX François
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques

MARES Pierre
 MAURY Michèle
 MILLAT Bertrand
 MAUDELONDE Thierry
 MONNIER Louis
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Éric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Éric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Éric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
 AVIGNON Antoine-Nutrition
 AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
 BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
 BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
 BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
 BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
 DE VOS John – Cytologie et histologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie
 GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
 HAYOT Maurice - Physiologie
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PRUDHOMME Michel - Anatomie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétique
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétiq ue
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Épidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Édouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Émilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Éric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Émilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Tu-Anh TRAN

Depuis mon passage dans votre service lors de mon externat vous avez toujours eu une attention bienveillante envers moi. Je garde un très bon souvenir des moments passés dans votre service et particulièrement de votre humour. Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et que vous jugiez mon travail. Je vous remercie aussi de cette belle opportunité que vous m'offrez pour le début de ma carrière. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Marc GARCIA

Après un passage dans votre beau cabinet, dans le bureau d'à côté, je suis honorée que vous ayez accepté de prendre part à ce jury et de donner votre avis sur mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Dr Éric JEZIORSKI

Vous avez très aimablement accepté de faire partie de ce jury de thèse et je vous en remercie. Je suis honorée que vous portiez attention à mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

A Madame le Dr Claudine GRAS-AYGON

Merci d'avoir accepté de me suivre puis de me guider dans ce projet. Ton aide, ta disponibilité et ta gentillesse m'ont été très précieuses. Sois assurée de ma gratitude et de mon grand respect.

A Madame le Dr Sandra Brancato

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Merci d'avoir accepté de juger au mon travail au regard de votre expertise sur le sujet. Soyez assurée de ma grande reconnaissance.

A ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail

Au Dr Elodie Million : Merci pour votre enseignement sur la revue de littérature, et surtout pour votre disponibilité. Vos réponses méthodologiques à mes nombreuses questions m'ont beaucoup aidé. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A Céline Kabylo pour son aide bibliographique précieuse (service public !).

A mes maîtres, aux médecins qui ont forgé celui que je deviendrais

Une pensée pour le Pr Guillaume Cayla, le Dr Nathalie Viale, le Dr Florent Masia, le Dr Guillaume Brault-Noble), le Dr Jean-François Bourgaux, le Dr Rey, le Pr Jean-Yves Lefranc, le Dr Camille Borie, entre autres. Des médecins qui dès le début de mon externat m'ont touchée par leur humanité, leur manière d'exercer la médecine, et de considérer et transmettre leurs connaissances aux plus jeunes.

A l'équipe des urgences d'Alès

Un grand merci à Freya, toujours pleine d'entrain et disponible. A Jameer, ta bonne humeur permanente et ton accent reconnaissable entre tous. A Isabelle (le monde est si petit !), à Thomas, à Muss, à Florent, et ceux que j'oublie.

En souvenir de Mickael aussi, sa bonne humeur, la médecine chinoise, les moments importants de vie partagés et les discussions lors des pauses cigarette. La vie est parfois injuste.

Aux formidables personnes de l'équipe soignante, notamment Magali, Ingrid, Thomas.

Merci au Dr Werner, de m'avoir appris la rigueur en pédiatrie, de m'avoir montré qu'on pouvait faire tant de choses en cabinet, pour ce que vous m'avez transmis de l'approche des enfants, pour votre investissement dans la formation des futurs médecins, pour votre disponibilité encore aujourd'hui et pour vos encouragements à chaque fois que j'ai le plaisir de vous croiser. Ça n'a pas été tous les jours facile, mais j'ai appris tant de choses à votre contact. Soyez assuré de mon grand respect.

Merci au Dr André, et à l'ensemble de l'équipe du cabinet.

A l'équipe de néphro du CHU de Nîmes

Au Pr Morane, pour les six mois passés dans votre service qui m'ont poussée mes retranchements. J'ai apprécié votre considération pour chacun des internes.

A Louis Marie et tes discussions géopoliticophilosophicoroyalistes.

A Émilie, la meilleure d'entre tous. C'était un vrai plaisir de travailler avec toi et maintenant de papoter quand je te croise.

A Pascal, tes visites et la L Carnitine évidemment ! A Sophie et Sylvain.

Aux belles personnes de l'équipe soignante (Houria et Pascaline en particulier).

A toute l'équipe de pédopsy du Mas Careyron.

Au Dr Lafay. Je suis très heureuse d'avoir pu découvrir la pédopsychiatrie à vos côtés. J'ai beaucoup aimé votre approche avec les enfants et leur famille, votre humanité auprès des équipes. J'ai passé six merveilleux mois dans votre service.

A Elisabeth Porchel. Tes qualités d'écoute sont très précieuses. Je garde un très bon souvenir de nos moments en stage.

Au Dr Virginie Théron. J'ai beaucoup aimé le temps passé avec toi en stage et ta bienveillance envers tout le monde. C'est un plaisir d'avoir de tes nouvelles fréquemment, et de savoir que nous allons être amenées à retravailler ensemble.

Au Dr Penchinat. Je garde un bon souvenir de mon stage chez vous, tout particulièrement de la découverte de Nîmes à scooter ! Votre rigueur et votre humanité sont une source d'inspiration.

Au Dr Demey Arnould. Merci Marie pour ces quelques mois importants passés avec toi. Ta gentillesse et ta bienveillance sont des qualités précieuses. Je suis heureuse de rester en contact avec toi.

A l'ensemble de l'équipe de la maternité du CHU de Nîmes et de Néonatalogie

Au Dr ***Joëlle Dendale*** évidemment. Merci de m'avoir transmis une partie de ton expérience, ton amour de la maternité et fait redécouvrir le nouveau-né. Je garde un souvenir merveilleux de ce stage ensemble, et je suis heureuse de la perspective de travailler à nouveau avec toi.

Aux autres médecins de néonatalogie, toujours bienveillants et à l'écoute. J'ai apprécié de passer du temps dans votre équipe.

A l'ensemble de ***l'équipe de la maternité***. Vous avez été aux « petits oignons » avec moi pendant mon stage, et plus encore après. Je garde un souvenir ému de ce service. Je pense tout particulièrement à Amélie et Aline. Je suis heureuse de la perspective de vous retrouver.

A l'équipe des Pédiatres du CHU de Nîmes : Anne, Philippe, Sandrine, Lucie, Natacha, Carsten, et Randa.

J'avais adoré travailler à votre contact dès mon externat déjà. Les quelques mois passés à vos côtés aux urgences n'ont que renforcé ma première impression. J'admire vos grandes compétences, votre altruisme et votre sympathie.

Merci à Lucie pour ces 6 mois ensemble, et pour tous les encouragements dans la réalisation de cette thèse. Merci au Dr Marque pour la découverte des subtilités de la dermato de l'enfant.

A l'équipe de pédiatrie du CH de Bagnols.

Au Dr Sophie Toesca et à l'ensemble de l'équipe : merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous l'hiver dernier. Je suis contente de vous retrouver bientôt.

Aux Drs Géraldine Bénézis et Caroline Rouquette

Tout d'abord, merci pour votre bienveillance, votre soutiens et votre patience dans l'élaboration de cette thèse. J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir, et je garderais un très bon souvenir de ces mois passé avec vous.

Merci Géraldine de m'avoir ouvert ta porte. J'ai apprécié ta douceur, ta grande bienveillance, ta patience et ta disponibilité sans faille à l'égard de tes patients comme de quiconque. J'ai beaucoup appris en pathologie aigue de cabinet. J'ai apprécié aussi ton partage d'expérience sur ton parcours professionnel, et sur ta vie bien remplie « à côté ».

Merci Caroline da m'avoir fait une place dans tes consultations. J'ai autant apprécié ton approche de l'enfant à travers le neuro-développement que les séances de généalogie mendoise faites au prix d'un peu plus de retard ! Encore félicitations pour ta qualification !

Aux Drs Fabienne Dalla-Valle et Julie Leydet, qui plus petite me faisaient tant rêver avec leur métier.

Aux patients rencontrés au grès de mon parcours aussi, pour ce qu'ils ont pu m'apprendre sur la vie .

Aux copains de l'Internat

Sara : il fallait faire fort pour trouver quelqu'un autant, voire plus, bavard que moi ! Nos petites pauses potins étaient salvatrices quand nous étions en stage ensemble, et je prends toujours autant plaisir à te revoir aujourd'hui.

Sophie : c'était un plaisir de passer ces six mois avec toi ! Je crois qu'on a traumatisé tout le monde avec nos trafics de thés ! C'est toujours un plaisir de te recroiser.

Sarah : ma jumelle maléfique, mon alter égo de néphro ! Nos pauses méditations, c'était des points de vie gagnés. Tu as été mon rayon de soleil de ce stage et une de mes plus belles rencontres de l'internat. C'est toujours aussi chouette de te voir aujourd'hui.

Simon, le Pr Machouche, et Elodie, toujours partant pour sortir, le feuilleton immobilier du semestre aussi. C'est toujours chouette de vous voir, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Ludo (champion de siestes toutes catégories confondues, un modèle de zénitude !) et **Cécile** (féministe en titre, opposant politique principal de Louis-Marie et radar à KT !). Je garde un chouette souvenir de vous tous, tout particulièrement de la bonne humeur de notre bureau (avant que la fatigue ne vienne jouer les trouble-fête).

Aymeric, Essia, Juliette, les 4 mois passés avec vous l'été dernier ont été très chouettes. J'aimais beaucoup vous retrouver le midi pour parler de tout plein de choses qui nous changeaient bien les idées. C'est toujours un plaisir de vous recroiser.

A toute la team des urgences pédiatriques (Stéphanie, Louise, Morgane, Benoit etc..), et tout particulièrement le « trio infernal » **Hamza, Pierre et Arthur**. Votre bonne ambiance (et vos conneries un peu des fois !) faisait passer les heures plus vite ! Je suis toujours contente de vous revoir !

Aux amis et copains de l'Externat

Aux Copines !

Estelle, notre Mike Horn des travaux manuels, toujours en quête d'une activité désuète à remettre au gout du jour avec ses doigts de fée et le plus grand gout (sponsor officiel des bavoires de Louise !), aux blagues et au petit rire reconnaissables entre toutes, toujours de bonne humeur, et disponible. Les moments passés avec toi sont toujours chouettes et ton amitié m'est précieuse. Vivement notre prochain rdv au sommet avec Louise et Alexis !

Hélène, Nîmes ça a un peu commencé par toi (un malaise vagal et des pauses biscottes !) ! La fille la plus hyperactive que je connaisse, la plus fêtarde, la plus avenante, la plus fidèle aussi. C'est toujours un bonheur de te retrouver (c'est juste un peu trop rare) !

Julia, une boule d'énergie ! Quand je pense à toi je te revois face à ton mur en macab, avec ce que je pensais être un casque de musique à fond ! Tu es un modèle de dynamisme et de persévérance, et une danseuse de folie ! Les moments avec toi sont toujours précieux !

Morgane, un petit bout de femme haut en couleur, la première personne à m'avoir parlé de Rémy ! Tu es drôle, bout en train et pleine de richesses ! J'aime parler de voyages et de pâtisseries avec toi ! Je garde un merveilleux souvenir de nos petits apéro Nîmois où tu m'as fait rencontrer Marie, et j'aime aussi beaucoup les moments passés avec Sasha et Rémy.

Aurore, ma super colloc ! Le temps efface tout, et c'est les bons moments qui restent aujourd'hui comme les confettis dans la maison, les papotages sur le canap, et évidemment toutes nos soirées épiques sur « la scène » comme tu dis !

Diane, la douceur et la simplicité incarnée. C'est toujours un bonheur d'avoir la surprise de ton passage à Nîmes et de se retrouver un petit moment. !

Élise, j'adore papoter (potiner !) avec toi depuis la P1, et j'admire ton franc parlé de renom !

Oli, la nana la plus Pompelup que la terre ai connu ! Il s'en est passé des choses depuis notre mythique (et oubliée !) capture du croco de Nîmes ! L'arrivée de tes lunettes colorées est toujours le signe d'une grosse soirée qui s'annonce !

Shanti, une fille pleine de richesses ! Une pensée pour toi aussi en ce jour important !

La sous colle des tropiques

Anouk, ou la fille la plus obstinée que je connaisse, carrée et organisée aussi, en quelques verres la carapace se lève et laisse place à un petit cœur de beurre ! Les moments avec toi sont précieux et je suis heureuse de te voir si bien avec Hugo !

Marie, j'aime ton entrain naturel, ton franc parlé aussi, et ta fidélité en amitié, si appréciable !
Jennifer, tu es une des personnes les plus gentilles et tolérante que je connaisse. Ta compagnie fait du bien, reviens dans le sud !

Claire, de nouveau Nîmoise malgré toi, et pour mon plus grand plaisir, je suis heureuse qu'on passe de nouveau du temps ensemble !

Chloé, une drôle d'histoire que notre amitié, que nos parcours professionnels « inversés » aussi ! Ce que j'aime chez toi, c'est l'âme sensible sous la femme de fer, c'est l'amie toujours présente, et tes gâteaux aussi ! Je te souhaite beaucoup de bonheur à venir, et du soleil dans ton cœur !

Cécilia, ma petite filleule, devenue une grande amie (et cuisinière hors-pair !). Je ne suis pas très douée pour la distance, tu l'auras vu, mais quand je te retrouve c'est comme si je t'avais quitté la veille. A défaut de venir buller sous les cocotiers on viendra manger des crêpes !

Pierre Alexis, au début on n'était pas partis pour être copains, et puis au final, on avait trop de points communs pour que ça ne matche pas : l'humour noir, la fête, les voyages, et surtout... l'amour du nonos ! A un dentifrice et un pyjama près ma vie ne serait probablement pas la même aujourd'hui ! Les moments passés avec **Adela** et toi sont toujours délicieux !

François, tu es un de mes plus précieux amis, là presque depuis le début de cette aventure. Nos vies et nos occupations, ont bien changé depuis, mais je suis heureuse que l'on soit toujours et même plus proches. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Sophie et le fils.

Alexis, bras droit et fidèle acolyte de l'externat. La vie nous a éloigné, mais les souvenirs de toutes les aventures ensemble (et de ton rire évidemment !) reste intact !

Rémi Peyre, pour tous les fous rires en stage de pédiatrie comme à la fac !

Marion Marques et Hermine, que l'internat m'a permis de mieux connaître. Après les repas post cours de DES, c'est le temps des gouters bébé qui commence !

Elvira aussi, toujours le sourire et partante pour un petit resto !

Mathieu et Muss, les belles rencontres du ski. Je pense souvent à vous, à l'autre bout du monde !

A tous les copains de promo que la vie et l'internat a éloigné, avec qui j'ai pris plaisir à partager tout ce temps.

A mes/nos amis

Ceux qui ont traversé le temps

Camille ma plus vieille amie, de la maternelle au lycée, des stades aux bébés. Les moments avec toi sont rares, mais toujours de qualité. Hâte de rencontrer ton petit bonhomme.

Luce, mon inséparable. La distance en nous aide pas, mais notre amitié aura résisté aux changements d'école, de métiers, de régions. Et malgré cela nous continuons à faire les choses importantes (presque) en même temps ! Quand je te retrouve c'est comme si je t'avais quitté la veille, signe des amitiés en or !

Léna, fil rouge de mes années collègue/lycée et toujours là. Ta curiosité, ton entrain naturel et nos nombreux points communs, mais nos différences aussi, font la richesse de notre amitié. Je suis heureuse de continuer à partager les beaux moments de ma vie avec toi, et vous souhaite plein de belles choses à venir avec Thomas.

A Clara, Mélissa, Marie, et Louis pour les bons moments partagés, et les retrouvailles.

Hélène : ma belle Hélène, comment ne pas te remercier. Après déjà une belle année d'amitié en première, j'ai eu la joie de démarrer la P1 avec toi. Et je ne serais sûrement pas là aujourd'hui sans toi ! Quelle année ! Ton optimisme, ton entrain, ton sérieux, ta joie de vivre et nos fous rires si salvateurs (Kirikou !) ont été ma bouffée d'oxygène ! Un happy end pour toutes les deux aurait été merveilleux, mais quand je vois comment nos vies ont évolué depuis, je me dis que tu avais sûrement déjà compris bien plus de choses que moi ! Je suis désolée que la vie nous ai éloignées, et en même temps quand je te retrouve c'est comme si je t'avais laissé la veille. J'espère que nos chemins se rapprocheront à nouveau !

A Laurence, à Alexia.

Les Nîmois

Marie et Sophie : Comment vous remercier les filles...vous avez été (et êtes) parfaites ! Vous avez su me reconforter quand ça n'allait pas, m'écouter quand j'en avais besoin, m'encourager quand je baissais les bras, me changer les idées quand c'était nécessaire, faire les greluches quand il fallait, été de merveilleuses « tata gâteaux » pour Louise, et de super baby-sitter quand nous étions dans la panade. Vous êtes merveilleusement bienveillantes. Je pense que ce n'est pas toujours facile d'être mon amie, mais c'est si agréable d'être la vôtre. Vous êtes ma belle rencontre de l'internat. J'ai hâte de reprendre nos petits verres hebdomadaires !

Marie, je vous souhaite aussi beaucoup de bonheur avec **Vincent** (twerkeur de légende !) dans votre futur petit nid, où on a hâte de venir boire des Spritz sur la terrasse !

Philippe et Charlotte, nos chers amis.

Philippe, tu es passé de mon chef d'orthopédie à fournisseur officiel de matériel sportif en tout genre, qui l'eut cru à l'époque ! Et Charlotte, un joyeux anniversaire déjà, aussi déchainée sur un dancefloor (de l'Arpette aux clubs romains) que capable de m'écouter parler des heures et me conseiller avec justesse. Les moments passés avec vous nous sont très précieux.

Jean-Seb et Vanessa, tout a commencé par un grand mojito, et voilà où nous en sommes ! Nous partageons toujours de bons moments épicuriens ensemble, source de bonheur. Voir nos petites puces aussi proches chaque matin rajoute du baume au cœur !

Alex et Zoé, une autre belle rencontre nîmoise, et plein de bons moments entre amis à venir ! (On aurait pu faire le pot de thèse chez vous non ?!).

Charlotte avec qui j'adore papoter périnatalité ! Les soirées passées avec Alex et toi sont toujours de bons moments.

François et Marie. Tout a commencé lors d'un weekend hors du temps en terre clermontoise, autour d'un barbecue, d'une bouteille et d'une partie de coinche animée ! Quelques années plus tard, les moments passés ensemble n'ont pas beaucoup changé, aux détails près que je joue (un peu) mieux à la belotte, qu'il y a enfin « des copains » pour Louis et un peu plus de soleil !

Nico et Gaëlle, les seules personnes dont je connaissais la maison et le lit avant de les avoir vus ! Merci pour les bonnes soirées à refaire le monde, et les brunch guitar hero en famille !

Les belles rencontres de l'orthopédie

Karine (ma copine de 42ans ! qu'on ne voit plus assez) **et Philippe** (dont je n'aurais jamais imaginé déguster la délicieuse Paella il y a 8 ans quand j'entendais claquer ses sabots au bloc !).

Olivier (sans qui ma situation familiale serait probablement tout autre !) **et Marie**, pour les bons moments que vous nous offrez lors de la Feria ou en plus petit comité autour d'une bonne bouteille.

Jean-Mi (le chef qui paye le lulu) **et Marion**, dépositaires du ramassage scolaire, entre autres.

Le loup, premier soutiens lors que j'étais seule externe parmi les grands, dont l'humour ne cesse de s'affiner.

Mohammed et Sarah, Alexandre et Delphine, mais aussi **Etienne et Isel**, avec qui nous passons toujours de chouettes moments !

Les Kevins : Valentin Bill, mon kosovar de fils ainé (qui en plus de faire disparaître les liquides, les fait désormais réapparaître – mécanique des fluides peut être, la science quoi), et son fidèle acolyte DJ Bab, prodige de l'orthopédie retraité, résident à La Ciotat et caviste à ses heures

perdues. Manue et Pimpa aussi, petites touches d'œstrogène au milieu de ce groupe infernal, à la patience exemplaire !

Hachem et Mariem, pour toutes les grandes discussions et les bons moments passés ensemble. Nous pensons énormément à vous 4, et avons hâte que le soleil revienne durablement dans votre vie.

Elyes et Maimouna, Malek et Laure : je garde un souvenir merveilleux de nos vacances en Tunisie, et de nos soirées endiablées au Pablo, vivement les prochaines !

Les danseuses

Ève, tu n'es pas étrangère au fait que je me sois, contre toute attente (!), épanouie à Nîmes ! Merci pour cette bouffée d'oxygène que tu m'offres chaque semaine depuis maintenant 7 ans, elle est indispensable à mon équilibre. Merci de nous laisser nous exprimer autrement que par les mots, merci de nous faire rire, de nous soutenir, de nous comprendre. Je te l'ai toujours dit, tu es bien plus que notre prof !

Manue, et tes chemins différents comme tu dis, tes punch-line de folie, les petits potins.

Les Sups (en bambe !) : Sarah, ma puer préférée, Barbara, ma psycho préférée, Philou notre haltérophile aussi malléable qu'un chewing-gum, Clara mon externe préférée de tous les temps ; les baby sup, Elina, Léa, Marie, Sarah, Clarisse, Lulu (et ta fantastique maman), Eva. A charlotte, Ju'Naka, Margot, Marie-Sarah, Marion, Shaina, Justine, Aurélie qui ont dû nous laisser.

Aux amis de toujours, Maxou et Fanou, Nicole, les Roux, les Meisso, les Planches et les Jobards !

A ma belle-famille

Martine et Michel, merci pour votre soutien au quotidien, depuis toujours et d'autant plus pendant l'élaboration de cette thèse. Louise a de la chance d'avoir des grands parents si attentionnés !

Jeannine, merci de votre attention toujours bienveillante à notre égard.

Fabien et Marine, pour les bons moments passés à la maison et les trop rares Férias ! Hâte de voir votre petit nid fini !

Arnaud, notre fournisseur officiel de thon frais, celui grâce à qui je me suis (un peu) mise au Ricard. Tes passages à la maison sont toujours un régal, surtout quand vous vous mettez aux fourneaux !

A Poupi et Rémy, pour l'amour des grands mourvèdres partagés !

A ma famille

Je veux que vous sachiez combien je vous aime, combien je suis touchée de vous avoir à mes côtés aujourd'hui, combien je suis fière du rôle primordial que vous avez eu dans le petit chemin déjà parcouru et à quel point je suis émue chaque jour un peu plus de vous voir interagir avec Louise.

Papa : Il s'en est passé des choses depuis ma première venue ici il y a 26 ans.

Je ne serais pas là où j'en suis sans toi, et ton soutien sans failles depuis le début, tel un coach personnel lors de ma première année, à coup de footings pour décompresser (même sous la pluie), de blagues roumaines, et autres encouragements à ta façon qui m'ont poussée vers la réussite. Tu représentes un modèle d'investissement et d'humanité pour moi. Tu m'as aussi appris qu'il y avait une vie à côté de ce métier, et c'est pour moi très précieux. Je suis heureuse que tu sois là aujourd'hui. De belles choses se dessinent pour toi, très vite je l'espère.

Maman : Si je suis ici aujourd'hui c'est aussi grâce à toi, à travers la manière dont tu nous as poussés pour avoir le choix de nous lever le matin en faisant un métier qui nous plaît comme tu disais. Grâce aussi au fait qu'encore à 28 ans tu sais immédiatement quand cela ne va pas et nous soutiens avec le plus grand dévouement. Tu as contribué à développer nos qualités humaines, et nous a montré comment diffuser l'amour autour de nous. J'ai beaucoup de chance de t'avoir comme maman.

Émile, merci d'être si prévenant et attentionné envers nous, mais surtout de rendre ma mère si heureuse.

Valentin : quand tu as ramené ta première trompette la semaine de ma rentrée en première année, je me suis dit que les choses commençaient mal. Finalement je ne m'en suis pas si mal sortie, et le piano et la batterie te vont bien mieux ! Des mondes nous opposent aujourd'hui, tant nos vies sont différentes, mais au fond, il suffit d'une fin de repas qui s'éternise un peu pour se rendre compte que nous sommes faits du même terreau, beaucoup d'amour. Je te souhaite de trouver l'impulsion pour t'épanouir encore plus dans ta vie bien remplie.

Pauline : ces études tu as bien dû les sentir passer... du jour au lendemain tu t'es retrouvée seule à la maison et notre complicité en a rudement pâti. Je suis heureuse de retrouver la personne pétillante que tu as toujours été, de voir la belle jeune femme épanouie que tu deviens et dont tu peux être fière et de voir rejaillir notre complicité qui m'est si chère.

Prends bien soin d'elle Marcello !

Papi et Mamie : discrets, mais toujours là pour moi. Les devoirs et cahiers de vacances avec mamie n'avaient pas montré de grand qualité de persévérance au travail, mais je me suis reprise (quoique) ! J'aime vous retrouver là où j'ai tant de souvenirs avec vous !

Mamoue, merci d'être une oreille toujours à l'écoute, soutenante et pleine de bons conseils. Ça fait chaud au cœur de te voir si heureuse avec Bernard.

Grand-Père, les moments avec toi, et Odile, sont toujours l'occasion de beaux échanges enrichissants, et notamment éthiques ! Ta grande bienveillance à notre égard me touche.

Sabine, Anthony, Margaux et Simon, pour les bons moments, le soutiens quand ça ne va pas, et la rigolade en famille. Cela fait plaisir de voir Margaux s'épanouir aux côtés de Julien et Sim-Sim débarquer dans la capitale (je vais bien m'occuper de toi promis !).

Thierry, Lisa, Anna et Jephté, pour tous les bons moments partagés, et le bonheur de voir grandir ces deux jolies belles pousses !

A **Franck** à qui je pense souvent .

A Louise, notre petit Chaton Mignon,

Oh mon bébé chat, mon petit rayon de soleil, quel bonheur de t'avoir parmi nous ! Cette année n'a pas été facile car j'aurais voulu te consacrer tout mon temps, mais heureusement, le moindre de tes sourires arrive à chasser la plus maussade de mes humeurs. La médecine est belle, mais bien moins que te voir grandir, découvrir ce monde et t'épanouir.

Rémy,

C'est au travail que notre histoire a commencé, mais nos plus beaux moments de bonheur c'est bien loin de lui qu'on les connaît, et cette année n'aura pas fait exception.

Merci de me supporter tant bien que mal, de me soutenir comme tu peux même si ma psychologie n'est pas toujours ton fort. Contrairement à ce que tu penses, tu m'as toujours aidé dans les moments importants de ma vie, des fois malgré toi, et celle que je suis aujourd'hui est forte de tout ce que tu m'apportes.

Merci surtout pour les moments passés ensemble, à découvrir le monde, à le refaire aussi, à s'extasier devant notre Louise, à déguster la vie comme on déguste une bonne bouteille de vin ; merci pour les balades le long du Rhône, pour le comique de répétition qui arrive quand même à m'arracher un sourire dans les moments où je ne voudrais pas, pour tes sourires quand je m'approprie tes blagues et que l'élève dépasserait presque le maître, merci pour les regards que tu poses parfois sur moi et l'amour que tu me témoignes.

Et surtout, merci pour le chaton mignon ! Jusqu'aux planètes.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	29
A.	DEFINITIONS ET RAPPELS	29
1.	<i>Spécificités du nourrisson et de l'enfant en bas âge.....</i>	<i>29</i>
2.	<i>Le lait maternel : bénéfices, recommandations, et limites.</i>	<i>29</i>
3.	<i>Les laits infantiles comme alternatives.....</i>	<i>30</i>
4.	<i>Place du lait de vache.....</i>	<i>31</i>
B.	SPECIFICITES DU LAIT DE CROISSANCE	31
1.	<i>Caractéristiques nutritionnelles</i>	<i>31</i>
2.	<i>Particularités commerciales.....</i>	<i>32</i>
3.	<i>Spécificités réglementaires.....</i>	<i>32</i>
C.	ÉTAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DE LAIT CHEZ LES 1-3 ANS.	33
D.	ABSENCE DE CONSENSUS DANS LES RECOMMANDATIONS	34
E.	OBJECTIFS	35
II.	MATERIELS ET METHODE.....	36
A.	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	36
1.	<i>Critères d'inclusion.....</i>	<i>36</i>
2.	<i>Critères d'exclusion</i>	<i>36</i>
B.	SOURCES D'INFORMATION	37
1.	<i>Bases de données de littérature scientifique</i>	<i>37</i>
2.	<i>Littérature grise</i>	<i>37</i>
C.	STRATEGIE DE RECHERCHE	38
D.	ÉLABORATION DES EQUATIONS DE RECHERCHE :	39
1.	<i>Définition des mots clefs.....</i>	<i>39</i>
2.	<i>Équations de recherche pour le fer.....</i>	<i>40</i>
3.	<i>Équations de recherche pour les protéines.....</i>	<i>41</i>
4.	<i>Équations de recherche pour les acides gras essentiels.....</i>	<i>41</i>
E.	SELECTION DES ETUDES	41
F.	EXTRACTION DES DONNEES	41
G.	ÉVALUATION METHODOLOGIQUE DES ARTICLES	42
III.	RESULTATS	43
A.	SUPPLEMENTATION EN FER	43
1.	<i>Sélection des études.....</i>	<i>43</i>
2.	<i>Caractéristique des études</i>	<i>45</i>
3.	<i>Principaux résultats.....</i>	<i>45</i>

4.	<i>Risque de biais</i>	48
B.	REDUCTION DU TAUX DE PROTEINES	60
1.	<i>Sélection des études</i>	60
2.	<i>Caractéristique des études</i>	62
3.	<i>Principaux résultats</i>	62
4.	<i>Risque de biais</i>	64
C.	SUPPLEMENTATION EN ACIDES GRAS POLYINSATURES.....	71
1.	<i>Sélection des études</i>	71
2.	<i>Caractéristique des études</i>	73
3.	<i>Principaux résultats</i>	73
4.	<i>Risque de biais</i>	74
IV.	DISCUSSION	79
V.	CONCLUSION	86
VI.	BIBLIOGRAPHIE	88
VII.	ANNEXES	93

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux, composante "supplémentation en fer"	44
Figure 2 : Diagramme de flux, composante "réduction du taux de protéines".	61
Figure 3 : Diagramme de flux, composante "supplémentation en acides gras polyinsaturés". ..	72

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau comparatif des compositions des laits de vache, de croissance et maternel mature, pour 100mL de produit reconstitué. Données : (5)(6).....	32
Tableau 2 : Sélection des mots-clefs MeSH.....	40
Tableau 3 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des essais contrôlés randomisés.....	50
Tableau 4 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des études de cohorte	53
Tableau 5 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des recommandations	55
Tableau 6 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des revues de littérature.....	57
Tableau 7 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des études autres	59
Tableau 8 : Composante "réduction du taux de protéines" ; résultats des recommandations, consensus, avis d'experts.	66
Tableau 9 : Composante "réduction du taux de protéines" ; résultats des autres études.....	68
Tableau 10 : Composante "supplémentation en acides gras polyinsaturés" ; résultat de l'ensemble des études.....	76

ANNEXES

Annexe 1 : Traduction française des lignes directrices PRISMA.....	93
Annexe 2 : Score de Jadad.	94
<i>Annexe 3 : Version révisée et validée de MINORS.....</i>	<i>95</i>
Annexe 4 : Grille AMSTAR II.....	97
Annexe 5 : Grille AGREE II.....	99

GLOSSAIRE

ALA: Acide Alpha-Linolénique

AAP: American Academy of Pediatrics

AFPA: Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

AGPI-LC : Acides Gras Polyinsaturés Longue Chaîne

AJR : Apports Journaliers Recommandés

AL : Acide Linoléique

APS : Australian Pediatric Society

BIU : Bibliothèque Interuniversitaire

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

CPS : Canadian Pediatric Society

EFSA

EMC : Encyclopédie Médico-Chirurgicale

ESPGHAN: The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

GFHGPNP : Groupe Français d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces

HAS : Haute Autorité de Santé

HeTOP: Health Terminology/Ontology Portal

ITT: intention de traiter

JPS : Japan Pediatric Society

LC : lait de croissance

LM : lait maternel

LV : lait de vache

OR: odds ratio

PP: per protocol

RAR : réduction absolue du risque

RR : risque relatif

SFP : Société Française de Pédiatrie

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

I. INTRODUCTION

A. Définitions et rappels

1. Spécificités du nourrisson et de l'enfant en bas âge.

« L'enfant est un être en voie de développement psychomoteur, staturo-pondéral et plus tard pubertaire, dont les besoins, nutritionnels, affectifs et éducatifs, doivent en premier lieux être couverts par l'environnement parental, et dont la vulnérabilité doit être protégée. » (1)

On distingue classiquement le nourrisson, qui est l'enfant de 28 jours révolus à deux ans, puis le petit enfant, de 2 à 6 ans. La notion d'enfant en bas âge est parfois retrouvée mais, la tranche d'âge qui y réfère ne fait pas l'objet de consensus. Elle va jusqu'à 3 à 5 ans selon les sources.

De la naissance à 4 ans, l'enfant connaît une période de croissance importante et rapide, sous l'influence de divers facteurs : génétiques, hormonaux, nutritionnels et psychoaffectifs.

Le nourrisson reçoit une alimentation exclusivement lactée jusqu'à ses quatre-six mois. Débute ensuite la période de la diversification alimentaire qui va durer jusqu'aux 12 mois de l'enfant, où celui-ci découvre l'alimentation solide, qui vient compléter les apports en lait car celui-ci ne peut plus couvrir seul l'intégralité des besoins nutritionnels nécessaires à sa bonne croissance.

2. Le lait maternel : bénéfices, recommandations, et limites.

Bénéfices

L'aliment idéal pour répondre aux besoins spécifiques de la croissance et du développement optimaux du nourrisson est le lait maternel. En effet, la composition du lait maternel évolue au cours même d'une tétée et tout au long de l'allaitement en s'adaptant aux besoins nutritionnels de l'enfant à chaque instant.

Recommandations

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande un allaitement maternel exclusif jusqu'aux six mois de l'enfant puis en complément d'une alimentation diversifiée jusqu'à vingt-quatre mois ou plus (2). Le sevrage « naturel » de l'enfant au sein serait dans la majorité des cas

spontané entre 30 et 36 mois (3) , mais nos modes de vie actuels « occidentalisés » rendent ce choix assez marginal.

Limites

Le lait de mère est naturellement pauvre en fer, zinc et vitamine D. Il ne suffit plus à répondre à l'ensemble des besoins nutritionnels de l'enfant à compter de ses 6 mois. Malgré un important taux d'allaitement maternel en sortie de maternité, la prévalence chute rapidement. Dans l'étude Nutri-bébé 2013 (4), la proportion d'enfants allaités, tous modes confondus, était de 24% à 4 mois de vie, puis 8% entre 12 et 17 mois, 5,5% entre 18 mois et 2 ans, 1,6% après 2 ans, et nulle au-delà de 30 mois. L'âge moyen au sevrage était de 17,8 semaines, soit environ 4 mois.

3. Les laits infantiles comme alternatives.

Dans ce contexte, les laits infantiles sont une bonne alternative pour couvrir l'ensemble des besoins de l'enfant et permettre une croissance harmonieuse. C'est à la fin du XIXème siècle que les premiers laits infantiles de procédés industrialisés voient le jour. De nombreux progrès ont été faits au cours des années pour pouvoir arriver dans les années 60 à un lait de vache (LV) modifié, de composition (et tolérance) plus proche du lait maternel. Des améliorations constantes sont faites depuis.

Leur composition s'inspire de l'étude du lait maternel, dont il tend à s'approcher, sans pouvoir copier la grande variabilité de sa composition.

Trois grandes catégories de laits infantiles sont disponibles sur le marché. On distingue :

- Les préparations pour nourrissons, ou lait premier âge. Elles s'adressent aux enfants de la naissance à 6 mois révolus.
- Les préparations de suite, ou laits deuxième âge. Elles se destinent aux enfant de 6 mois à 1 an révolu.
- Les préparations lactées pour enfants en bas âge, plus connues sous le nom de lait de croissance (LC), ou lait troisième âge. Elles s'adressent aux enfants à partir de 10-12 mois, jusqu'à ses trois ans, et parfois plus.

Des laits quatrième âge commencent à faire leur apparition dans les rayons des pharmacies, grandes et moyennes surfaces.

4. Place du lait de vache

Depuis des milliers d'années l'Homme s'est servi du lait des animaux pour sa propre consommation. Ce lait, avant tout adapté aux besoins nutritionnels et de croissance du veau, est plus riche en protéines, moins riche en acides gras essentiels, et moins sucré que le lait maternel. Comme le lait maternel, il est pauvre en fer, mais sa biodisponibilité est moins importante que dans le lait de mère. Il est aussi plus pauvre en zinc, en vitamine D, et en vitamine K.

B. Spécificités du lait de croissance

Les préparations pour enfants en bas âge, plus connues sous le nom de lait de croissance ou lait troisième âge, sont indiquées pour l'alimentation lactée des enfants à partir de l'âge de 10-12 mois, jusqu'à 3 ans. Elles sont apparues dans les années 90.

La composition de ces laits est inspirée du lait maternel, conçue pour répondre à l'ensemble des besoins nutritionnels des enfants de cette tranche d'âge, sur la base de lait de vache le plus souvent, modifié dans ce but.

Ils sont essentiellement proposés sous une forme en poudre bien que la forme prête à l'emploi en bouteille soit très plébiscitée. Ils sont le plus souvent vendus en grande surface. (4)

1. Caractéristiques nutritionnelles

Le lait de croissance présente plusieurs caractéristiques nutritionnelles qui l'éloignent du lait de vache pour le rapprocher d'un lait humain (cf. Tableau 1).

Comme le lait de mère et par opposition au lait de vache, il a une teneur réduite en protéines et est enrichi en acides gras essentiels. Il est aussi plus pauvre en sodium.

Le lait de croissance est aussi enrichi en fer. Le lait de mère et le lait de vache sont tous les deux pauvres en fer, bien que la biodisponibilité du fer présent dans le lait de mère assure une meilleure absorption en proportion. Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles à la carence martiale, et celle-ci peut avoir des conséquences notables sur la santé de cette population. C'est pour prévenir cette carence fréquente que les laits troisième âge sont donc supplémentés.

Tableau 1 : Tableau comparatif des compositions des laits de vache, de croissance et maternel mature, pour 100mL de produit reconstitué. Données : (5)(6)

Nutriments	Lait de vache	Lait de croissance	Lait maternel mature
MACRONUTRIMENTS			
Protéines (g)	3,5	1,1	1
Glucides (g)	5,2	6,6	7,5
Lipides (g)	1,7	1,9	3,5
Acide A-linolénique (mg)	Traces	?	37
Acide linoléique (mg)	90	?	350
MICRONUTRIMENTS			
Fer, non héminique (mg)	0,02	1,2	0,05
Sodium (mg)	40	20	16
Calcium (mg)	127	110	33

2. Particularités commerciales

Leur composition est variable d'une référence commerciale à l'autre tout en restant dans la fourchette réglementaire imposée pour chaque composant.

Avec la promotion active de l'allaitement maternel, reprise depuis plusieurs années, le lait de croissance représente aujourd'hui le plus gros volume de vente de lait destiné aux enfants, devant les laits deuxième et premier âge.

3. Spécificités réglementaires

Les laits de croissance n'ont jamais été spécifiquement encadrés. Au niveau français, un seul texte, l'arrêté du 1^{er} juillet 1976 (7), régit l'alimentation des nourrissons et enfants en bas âge (définis comme allant de 1 à 3 ans). On ne retrouve pas de préconisation spécifique au lait de croissance, seules sont détaillées les préparations pour nourrissons (PPN) ou laits premier âge et les préparations de suite (laits deuxième âge). Le second chapitre concerne les préparations à base de céréales et aliments pour bébés destinés aux nourrissons et enfants en bas âge, à l'exclusion des laits destinés aux enfants en bas âge. Seul l'article 9 peut laisser planer une ambiguïté : il mentionne que l'étiquetage et la présentation de tout produit alimentaire destiné

aux nourrissons ou aux enfants en bas âge doit répondre aux prescriptions particulières que fixe l'arrêté pour la catégorie dans laquelle ce produit se classe.

Jusqu'en 2016 avant son abrogation, la directive européenne 2009/39 impliquait qu'un lait spécifiquement adressé aux 12-36 mois réponde aux besoins nutritionnels de ceux-ci, et que leur composition nutritionnelles soit similaire à celle des laits de suite, dits laits deuxième âge.(8)

C. État des lieux de la consommation de lait chez les 1-3 ans.

▪ Nutri-bébé 2013 (9)

En 2013 a eu lieu la dernière enquête Nutri-bébé, réalisée tous les huit ans par le Secteur Français des Aliments de l'Enfance. Elle rapporte les pratiques et les apports alimentaires chez les enfants de la naissance à trois ans.

Nutri-bébé 2013 incluait 1188 enfants de 15 jours à 35 mois. Au-delà de 5 mois, plus aucun enfant n'était allaité. Dans la population d'étude 63% des enfants recevaient du lait de croissance jusqu'à un âge moyen de 31,2 mois. La majorité des enfants de 1 à 2 ans en consommait encore. Après 2 ans, plus de 65% des enfants consommaient du lait de vache. Les mères qui donnaient du lait de croissance le faisaient à 66% sur conseils de professionnels de santé.

▪ Enquête IPSOS pour Candia, novembre 2016

Une enquête IPSOS demandée par Candia a interrogé 500 mères d'enfants de 12 à 36 mois (50% de 12 à 24 mois et 50% de 24 à 36 mois). Dans ce panel, 80% connaissaient l'existence du lait de croissance, et seulement 40% ses spécificités. Soixante-cinq pourcent se posaient la question du réel intérêt présenté par le lait de croissance, 12% en voyaient le bénéfice. Soixante pourcent des mères sondées ne percevaient pas clairement l'avantage du lait de croissance vis-à-vis des autres produits laitiers, et le même pourcentage pensait qu'une alimentation équilibrée seule permettait de couvrir les besoins spécifiques de leur enfant. Plus leur enfant grandit plus elles ont tendance à remplacer le lait de croissance par un lait de vache : cela représente 50% des mères d'enfants de 12 à 24 mois et 70% des mères de 24 à 36 mois. (10)

D. Absence de consensus dans les recommandations

Les laits de croissance sont recommandés depuis 2003 par la Société Française de Pédiatrie (SFP) pour l'alimentation du jeune enfant de 1 à 3 ans (11). Ces recommandations ont été reprises dans le Programme National Nutrition Santé depuis (12) : *« Jusqu'à l'âge de 3 ans, le lait reste présent dans l'alimentation de votre enfant à hauteur de 500 ml par jour. Remplacez le lait 2ème âge par un lait de croissance. Étant bien adapté aux besoins de l'enfant, ce type de lait est recommandé, mais sinon, les laitages entiers sont préférables aux laitages réduits en graisse. »*

Vous pouvez également, de temps en temps, remplacer une partie du lait par des produits laitiers adaptés et enrichis en fer, vitamines et acides gras essentiels (yaourts, fromages blancs). »

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne s'est pas prononcée sur le sujet.

L'OMS dans ses *« Principes directeurs pour l'alimentation des enfants de 6 à 24 mois non allaités au sein »* ne recommande pas spécifiquement le recours au lait de croissance mais conseille *« quand cela est nécessaire, d'utiliser des aliments enrichis ou des suppléments en vitamines et minéraux (de préférence mélangés avec de la nourriture ou donnés au moment des repas) et qui contiennent du fer »* (13).

Cependant, les médecins généralistes sont partagés à propos des laits de croissance. Dans une étude de 2008, ils étaient 58 % à les conseiller en pensant qu'ils avaient un intérêt démontré, 37% à penser qu'ils avaient un intérêt non démontré et 5 % pensaient qu'ils n'avaient pas d'intérêt et qu'il était possible qu'ils soient néfastes (14).

A l'inverse, certaines voix s'élèvent au sein des pédiatres pour que la recommandation du lait de croissance s'étende au-delà de 3 ans, par exemple jusqu'à la fin de la scolarisation en maternelle (4) , argumentant des bénéfices pour le développement de l'enfant.

En 2009, en France, une revue de littérature courte (15) a été réalisée par une équipe de médecins généralistes, sur l'intérêt clinique à compléter le lait des enfants de 1 à 3 ans en fer, en acides gras essentiels et à en réduire la teneur en protéines. Leur travail soulevait un manque de consensus international autour de ce produit relativement récent déjà recommandé en France. En effet, peu de pays européens le recommandaient, et de même outre Atlantique. Leur étude ne concluait pas à un intérêt clinique sur ces trois composantes. Il avait été noté que la teneur importante en fer de ces laits était susceptible de présenter un avantage dans les

populations carencées, mais que leur prix était un obstacle car carence martiale et bas niveau socio-économique étaient souvent liées. Le peu d'études disponibles sur le lait de croissance était déploré.

E. Objectifs

Devant les divergences de recommandations et d'avis sur les laits de croissance chez les enfants de 1 à 3 ans et vu le manque de données de la littérature spécifiques sur ce sujet, une mise à jour des connaissances extraites de la littérature sur l'intérêt clinico-biologique du lait de croissance semblait pertinente.

Ce travail s'intéressait aux trois modifications majeures des laits de croissance (fer, protéines, acide gras essentiels).

L'objectif de ce travail était donc de faire un état des lieux de la littérature sur la période 2009-2019, de l'intérêt clinico-biologique des laits de croissance chez les enfants de 1 à 3 ans, au regard de sa supplémentation en fer, sa teneur réduite en protéines et son apport en acide gras essentiels.

II. MATRIELS ET METHODE

Une revue de littérature courte de 2009 à 2019 a été réalisée en suivant les critères proposés par la recommandation internationale PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (16) (cf. Annexe 1 : Traduction française des lignes directrices PRISMA).

A. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion retenus pour ce travail ont été :

- **Type d'études** : Tout type d'études en dehors des études utilisant une méthode qualitative afin de se limiter à des données quantitatives.
- **Critères de jugement** : Les critères de jugement cliniques ou biologiques évaluant les composantes fer, protéines et acides gras essentiels du lait (paramètres sur la morbidité, mortalité, paramètres fonctionnels, et mesures chiffrées), afin d'avoir un panel d'arguments le plus exhaustif possible.
- **Population** : Les enfants de 1 à 3 ans en bonne santé.
- **Langues** : Français et Anglais.
- **Période** : d'octobre 2009 à septembre 2019.
- **Pays** : États-Unis d'Amérique, Canada, Europe, Australie, Nouvelle Zélande et Japon. Le choix d'exclure les pays en développement a été fait dans le but d'obtenir un panel représentatif de la population d'enfants rencontrés en consultations de soins primaires.

2. Critères d'exclusion

Seules les ressources en ligne ont été sélectionnées. Tout article ou ressource dont l'abstract ou le texte intégral n'étaient pas sur internet ont de ce fait été exclus.

Les études in vitro n'ont pas été retenues car l'objet de ce travail était l'impact clinico-biologique, donc in-vivo. De ce fait les études animales ont été mises de côté.

Il a été décidé d'exclure les articles de pays émergents en raison de la probable faible disponibilité des laits étudiés dans ces pays, et afin de garder une population représentative de la population d'enfants rencontrés en soins primaires.

Les études portant exclusivement sur des enfants atteints de pathologies sévères non stables ou de développement perturbé, n'ont pas été retenues, car non représentatives de l'ensemble de la population d'enfants concernés par le lait de croissance.

B. Sources d'information

1. Bases de données de littérature scientifique

Les bases de données utilisées ont été Medline via l'interface Pubmed (juin-septembre 2019) et la Cochrane Library (aout-septembre 2019).

2. Littérature grise

"La littérature grise correspond à tout type de document produit par le gouvernement, l'administration, l'enseignement et la recherche, le commerce et l'industrie, en format papier ou numérique, protégé par les droits de propriété intellectuelle, de qualité suffisante pour être collecté et conservé par une bibliothèque ou une archive institutionnelle, et qui n'est pas contrôlé par l'édition commerciale." (17)

Nous avons choisi les sources citées ci-dessous. Les recherches ont été effectuées dans ces bases au cours du moins de septembre.

a) OpenGrey

La base OpenGrey a été interrogée. Il s'agit d'une base de données qui offre librement accès à plus d'un million de références bibliographiques de littérature grise scientifique, technique ou administrative produite en Europe.

b) Agences de santé

Des recherches ont été faites sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) à l'aide du moteur de recherche avancée.

c) Sociétés savantes

Les ressources des sociétés savantes des zones géographiques cibles ont été explorées.

Pour la France il s'agissait de la Société Française de Pédiatrie (SFP), ainsi que son Groupe Français d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP) et l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA).

Au niveau européen, c'est la base de données de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) qui a été interrogée.

Pour le continent Nord-Américain il a été choisi de s'intéresser au contenu documentaire de l'American Academy of Pediatrics (AAP) et de la Canadian Pediatric Society (CPS).

Pour l'Australie, le site internet de l'Australian Pediatric Society a été sollicité. Il a été fait de même pour le site internet de la Japan Pediatric Society (JPS).

Nous avons interrogé le site du Collège National des Enseignants de Médecine Générale (CNGE) qui donne également accès aux publications via son moteur de recherche avancée.

d) Thèses et mémoires

Une recherche a été effectuée dans le catalogue du Système Universitaire de Documentation (SUDOC) dans le but d'avoir accès aux travaux universitaires.

e) Exploration bibliographique des articles retenus

L'ensemble des bibliographies d'articles retenus ont été explorées, à la recherche d'études d'intérêt. L'accès aux articles était rendu possible via l'interface Pubmed de Medline le plus souvent et l'abonnement de la Bibliothèque Inter-Universitaire de Montpellier.

C. Stratégie de recherche

• Exemple de la base de données Medline - Pubmed

Il a été choisi de s'intéresser aux trois caractéristiques principales du lait de croissance : la supplémentation en fer, la teneur réduite en protéines et l'apport d'acides gras essentiels.

Une recherche a été effectuée au sein de la base de données Medline, dans l'interface Pubmed, consultable gratuitement en ligne sur l'URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, avec un accès aux articles via l'abonnement de la BIU Montpellier.

Une veille bibliographique hebdomadaire avait été programmée par soucis d'exhaustivité, sur la base des équations de recherche retenues.

Les mots clés ont été définis en anglais à partir du thésaurus MeSH, à l'aide du Health Terminology/Ontology Portal (HeTOP).

Ils devaient permettre de sélectionner, à travers les équations de recherche, des articles aidant à répondre à la question de recherche « *Existe-t-il un intérêt clinico-biologique à proposer du lait de croissance aux enfants de 1 à 3 ans ?* ».

D. Élaboration des équations de recherche :

1. Définition des mots clefs

Il n'existe de pas de mot clé MeSH spécifique au lait de croissance. Ils ont donc été déterminés à partir des trois axes de recherche, comme montré dans le Tableau 2.

Aucun mot MeSH ne permettant de cibler spécifiquement l'enfant de 1 à 3 ans, il a été choisi de combiner les mots « infant » correspondant au nourrisson (de 28 jours à 24 mois) et « child, preschool » correspondant à l'enfant d'âge préscolaire (de 2 à 5 ans, selon la définition MeSH disponible sur le HeTop (18))

Tableau 2 : Sélection des mots-clefs MeSH

Lait de croissance :	Protéines <i>Protein</i>	Obésité / <i>Obesity</i>
		Dysfonction Rénale / <i>Kidney failure</i>
		Croissance / <i>Growth</i>
Lait Milk	Fer <i>Iron</i>	Anémie / <i>Anemia</i>
		Carence en fer / <i>Iron deficiency</i>
		Croissance / <i>Growth</i>
		Infection / <i>Infection</i>
Nourrisson Infant		Troubles du développement psychomoteur / <i>Psychomotor disorder</i>
Enfant d'âge préscolaire <i>Preschool, child</i>	Acides gras essentiels <i>Long chain polyunsaturated fatty acids</i> <i>Essential fatty acids</i>	Croissance / <i>Growth</i>

Afin de simplifier les équations de recherche, la troncature « * » qui permet d'élargir la recherche à tous les mots de racine commune et d'associer singulier et pluriel en un terme, a été utilisée. Les mots clés retenus ont été associés avec les opérateurs booléens « AND » et « OR » afin de construire les équations de recherche.

Les filtres « Humans » (« humain ») et « Last 10 years » (« 10 dernières années ») avaient été appliqués. Les résultats étaient présentés par date de publication, dans un ordre décroissant.

2. Équations de recherche pour le fer

Les équations de recherche retenues pour l'axe de travail sur la supplémentation en fer ont été :

- ➔ (((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND MILK) AND IRON) AND GROWTH
- ➔ (((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND MILK) AND IRON) AND INFECTION
- ➔ (((INFANT*) AND CHILD*, PRESCHOOL) AND IRON) AND MILK) AND ANEMIA
- ➔ (((((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND IRON) AND MILK)) AND PSYCHOMOTOR DISORDER

3. Équations de recherche pour les protéines

Les équations de recherche retenues pour l'axe de travail sur réduction du taux de protéines ont été :

- ➔ (((((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND MILK) AND PROTEIN) AND KIDNEY FAILURE)
- ➔ (((((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND MILK) AND PROTEIN) AND OBESITY)
- ➔ (((((INFANT*) OR CHILD*, PRESCHOOL) AND MILK) AND PROTEIN) AND GROWTH)

4. Équations de recherche pour les acides gras essentiels

L'équation de recherche retenue pour l'axe de travail sur les acides gras polyinsaturés a été :

- ➔ ((INFANT*) OR PRESCHOOL, CHILD*) AND MILK AND (LONG CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS OR ESSENTIAL FATTY ACIDS)

E. Sélection des études

La sélection des articles s'est faite en trois étapes. Elle a été réalisée par l'auteur seul. En cas de doute un avis extérieur était demandé.

Les études ont tout d'abord été sélectionnées sur la pertinence du titre. Un second tri a été basé sur la lecture des résumés. Enfin un dernier tri a été fait sur la lecture d'articles complets, en se référant aux critères d'inclusion précédemment énoncés.

F. Extraction des données

Les données ont été extraites et compilées à l'aide de formulaires créés dans le tableur Microsoft© Excel par une seule personne. Chaque axe de travail avait son propre formulaire.

Dans un premier temps les doublons ont été enlevés.

Pour chaque étude, l'article était identifié par son titre, son auteur principal, la revue et sa date de publication. Le type d'étude était collecté. Les paramètres de la population étaient relevés, mentionnant l'âge et le pays des enfants étudié quand cela était possible. Les grandes lignes méthodologiques de chaque article étaient notées.

Ensuite, les résultats principaux étaient compilés, tels que donnés par les auteurs. Ils étaient présentés de façon qualitative, avec quand cela était possible les données chiffrées issues de l'analyse.

G. Évaluation méthodologique des articles

Chaque étude incluse a fait l'objet d'une analyse méthodologique via des outils standardisés. Pour les études interventionnelles, la grille JADAD a été choisie (19) (Annexe 2 : Score de Jadad.). Les études observationnelles ont été évaluées à l'aide du score MINORS (Methodological Index for Non Randomised Studies) (20) (cf. *Annexe 3 : Version révisée et validée de MINORS*). L'évaluation des revues de littérature a été faite à l'aide de l'outil AMSTAR (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) dans sa seconde version (21) (cf. Annexe 4 : Grille AMSTAR II). Les recommandations ont fait l'objet d'une évaluation par la grille AGREE II (22) (cf. Annexe 5 : Grille AGREE II).

Les principaux biais, notamment les conflits d'intérêt, étaient relevés manuellement, à partir de l'analyse du reviewer.

III. RESULTATS

A. Supplémentation en fer

1. Sélection des études

Les différentes recherches par voie électronique ont permis d'identifier 467 articles sur les bases de données informatisées. Il y avait 105 articles provenant du site PubMed, 208 de la Cochrane Library, 46 de la base OpenGrey et 108 de sociétés savantes diverses. Douze ont été retenus à partir de sources autres (références bibliographiques des études incluses, citations d'intérêt, recherches manuelles, etc.).

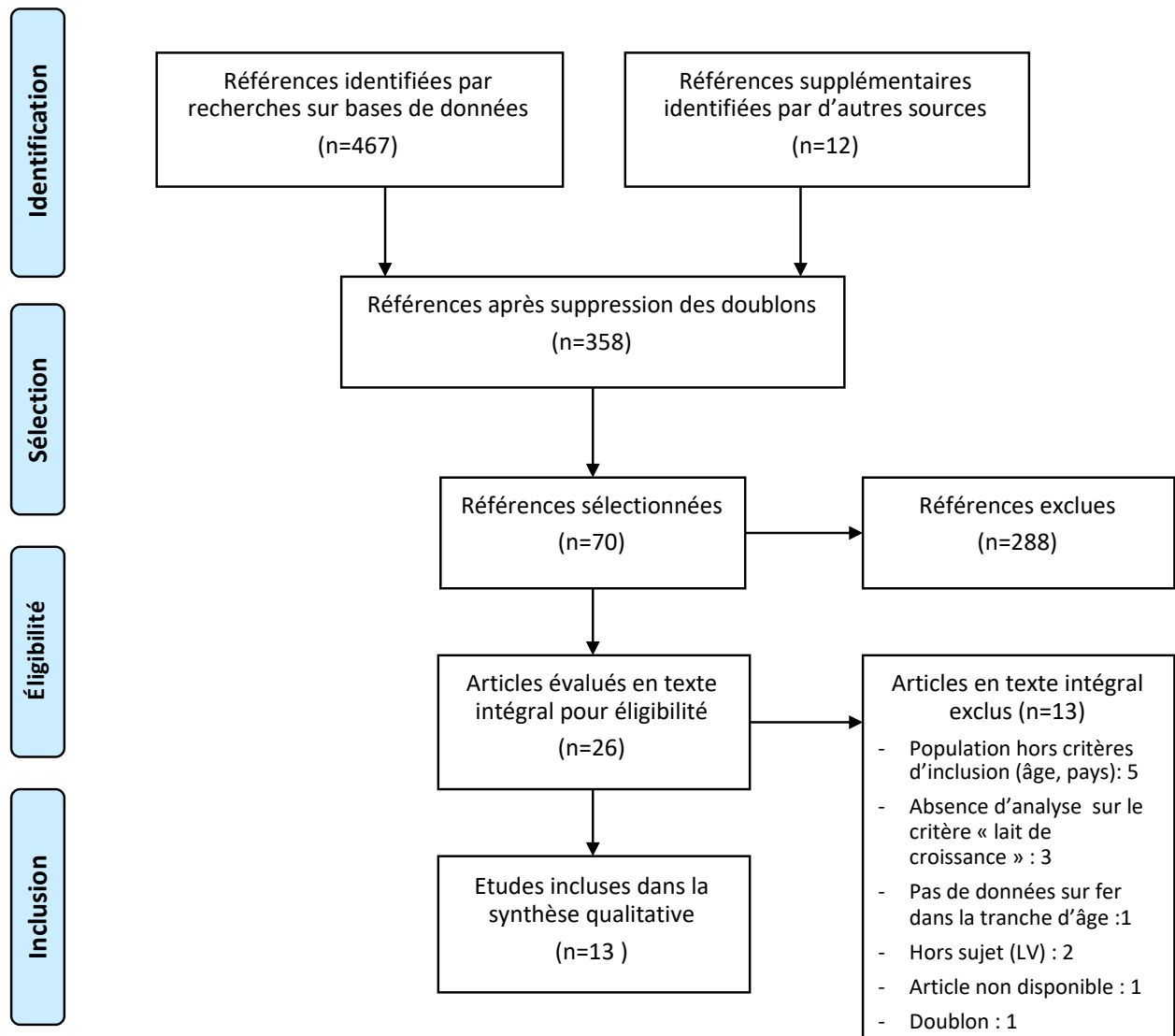
Après élimination des doublons, la sélection des articles d'intérêt a été faite sur les titres et résumés, selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis au préalable. C'est 70 publications qui ont été gardées sur le titre. Les raisons principales d'exclusion lors de cette première phase étaient la population (origine géographique ou âge non conforme), la date de publication antérieure à la cible définie, l'absence de résultats sur une variable d'intérêt ou le contenu non disponible en ligne.

Cela a permis de faire ressortir 26 articles éligibles à partir de l'abstract, lus en texte intégral.

Finalement, 13 articles ont été inclus pour extraction des données et analyse, provenant en grande majorité des bases de données Medline-Pubmed et Cochrane Library (208).

L'ensemble du processus de sélection est détaillé dans la *Figure 1*.

Figure 1 : Diagramme de flux, composante "supplémentation en fer"



2. Caractéristique des études

Treize articles ont été inclus pour cet axe de la revue de littérature. Le panel sélectionné était composé de 3 revues de littérature (dont 2 méta-analyses d'essais contrôlés randomisés), 4 études observationnelles avec 3 études de cohorte (dont une rétrospective) et 1 étude analytique transversale, 3 essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle (dont 2 multicentriques), 1 étude de simulation et 2 recommandations de sociétés savantes.

Dans le panel sélectionné les deux articles d'Akkermans et al. (5,23) inclus provenaient de la même étude, tout comme les articles de Lovell et al. (24) et Wall et al. (25) qui provenaient tous les deux d'un même essai contrôlé randomisé, GUMLi.

Seules trois articles inclus s'intéressaient strictement à la tranche d'âge 1-3 ans. Au total le panel d'âges représentés s'étend de 2 jours à 5 ans.

Six études s'intéressaient spécifiquement au lait de croissance. Certaines étudiaient juste l'impact d'un lait de vache enrichi en fer.

Les données sont très récentes car 50% des articles analysés ont moins de 3 ans.

Les caractéristiques de chaque étude ont été reportées dans les tableaux 3 à 7.

3. Principaux résultats

a) Paramètres biologiques : carence martiale et anémie

En 2016, *Akkermans et al.* (23) déterminaient la prévalence de la carence martiale dans une population de patients d'Europe de l'ouest.

Dans son essai contrôlé randomisé, *Akkermans et al.* (5) retrouvaient dans l'analyse en intention de traiter (ITT) à 20 semaines un effet du lait enrichi en fer et autres micronutriments sur la ferritinémie (OR : 0.42). L'intervention réduisait de façon significative la probabilité de carence martiale.

Lovell et al. (24) retrouvaient une différence statistiquement significative sur la ferritinémie entre les groupes LC et LV de son essai randomisé publié en 2018. L'étude retrouvait une tendance à la réduction de la carence martiale (OR ajusté : 0.32; IC 95% 0.09, 1.09; P = 0.068). Les analyses n'ont pas permis de tirer de conclusions sur l'anémie.

Dans l'essai de *Szymlek-Gay et al.* (26) qui comparait deux groupes intervention (viande rouge et lait enrichi en fer) à un groupe contrôle (lait de vache), la ferritinémie a augmenté de 44% dans le groupe lait enrichi, alors qu'elle baissait dans le groupe LV et se stabilisait dans le groupe viande rouge. A la fin de l'étude la ferritinémie était 68% supérieure dans le groupe LE par rapport au groupe LV, de façon significative. Aucun résultat n'était significatif sur une modification de l'hémoglobinémie.

La puissance de l'étude n'était pas suffisante pour prouver un effet préventif du lait enrichi sur la prévalence de la carence en fer.

Uijterschout et al. (27) trouvaient, dans toutes leurs analyses que le LC diminuait la prévalence de la carence martiale dans la population.

Eussen et al. (28) dans une revue de littérature rapportaient plusieurs résultats d'études européennes suggérant que la prévalence de la carence en fer était moins importante chez les enfants consommant du LC. Peu de résultats concernaient l'anémie par carence martiale car sa prévalence dans une population d'enfants de moins de 3 ans d'Europe de l'ouest, était très faible (<5%).

Une méta-analyse d'essais contrôlés réalisée en 2012 par *Eichler et al.* (29) rapportait une augmentation moyenne d'hémoglobinémie à 0,62g/dl avec une hétérogénéité de résultats très importante. Les résultats des analyses en sous-groupes étaient meilleurs lorsque le fer était combiné dans des formules avec d'autres micronutriments. Leurs analyses trouvaient que le lait ou les céréales enrichies en fer étaient un facteur protecteur vis-à-vis de l'anémie (RR 0.50, IC 95% : 0.33- 0.75; I² = 71%), toujours avec une grande hétérogénéité de résultats. Ils concluaient, suite à des analyses en sous-groupe à un effet supérieur des formules poly-enrichies vs fer seul, mais un des IC95% contenant la valeur 1, et donc non concluant la comparaison paraît caduque. Ils retrouvaient une réduction absolue du risque (RAR) d'anémie de 14% avec un NNT de 7 patients sur 8 mois pour éviter un cas d'anémie avec les produits supplémentés vs RAA 22% ; NNT 5 [IC 95% : 4 - 6] pour la formule multi-supplémentée.

Domellöf et al. (30) ne concluaient pas à un effet bénéfique d'une action diététique sur la prévention de la carence martiale et de l'anémie, notamment dans une population à faible prévalence d'anémie.

Matsuyama et al. (31) ne pouvaient pas analyser le critère ferritinémie en raison d'une trop grande hétérogénéité de données recueillies. Cependant sur le critère hémoglobinémie, ils

retrouvaient une tendance à l'augmentation de celle-ci. Le risque d'anémie était significativement réduit dans le groupe LC par rapport au groupe LV (OR=0.32 ; IC 95% 0.15, 0.66). Dans les analyses en sous-groupes, il était impossible de conclure sur ce critère pays développés et les suivis inférieurs à 7 mois.

Hojdak et al. (32) rapportaient dans leur revue de littérature, que l'utilisation de lait de croissance pouvait améliorer la ferritinémie et réduire la carence martiale, mais jugeaient floue la pertinence clinique de cet effet.

L'étude de *McCarthy et al.*(33) montrait qu'une consommation de lait infantile enrichi en fer diminuait le risque de carence martiale à 2 ans (0.21 [0.11, 0.41] $p < 0.05$).

Ferrara et al. a montré que la prévalence de la carence martiale augmentait avec, entre autres l'absence de supplémentation en fer.

b) Données anthropométriques

En 2017, *Akkermans et al.*(5) n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative sur les données anthropométriques des patients suivis entre le groupe intervention (LC) et le groupe contrôle (LV) pendant la durée du suivi.

Pour *Eichler et al.*(29) , aucune étude de pays développés ne retrouvait d'effet significatif sur la taille et le poids.

Dans la méta-analyse de *Matsuyama et al.*(31) , les résultats étaient assez disparates sur les données anthropométriques. De nombreuses études (7/12) constataient un effet du lait enrichi sur le poids. Dans les pays en développement on retrouvait une tendance à avoir un effet sur la taille. Seule une étude indienne présentait des résultats significatifs sur toutes les données anthropométriques (âge, poids, courbes pour l'âge, IMC, ...). La revue de littérature concluait néanmoins à l'absence d'effet sur la croissance en comparaison au lait de vache.

c) Cognition et développement psychomoteur

Aucune étude ne rapportait d'effet sur le développement psychomoteur.

d) Morbidité

Seule l'étude d'*Eichler et al.* (29) rapportaient des résultats statistiquement significatifs en termes de réduction de la morbidité. Cela concernait majoritairement les infections respiratoires basses (26%), les diarrhées (18%) et toute infections sévères (15%). Ces résultats concernaient des pays en développement.

e) Équilibre alimentaire

Lovell et al. (34) ont trouvé dans leur essai clinique randomisé que la consommation de lait de croissance chez des enfants Australiens et Néo-zélandais dans leur seconde année de vie couvrait 40% des apports journaliers en fer, contre 1% seulement dans le groupe lait de vache. Après un an d'étude, la proportion d'enfant ayant une consommation de fer en dessous des Apports Journaliers Recommandés (AJR) avait augmenté de 13% à 24% dans le groupe LV, alors qu'elle avait diminué de 11% à 1,5% dans le groupe LC.

Dans l'étude de *Szymlek-Gay et al.* (26) les apports en fer étaient significativement plus importants dans le groupe lait enrichi que dans le groupe contrôle.

Eussen et al. (28) en 2015 ont montré qu'en remplaçant la consommation de lait de vache par un lait de croissance en quantité équivalente, les apports nutritionnels théoriques étaient améliorés et plus en adéquation avec les recommandations actuelles.

4. Risque de biais

L'évaluation standardisée des risques de biais a montré que l'ensemble des essais cliniques inclus présentaient un score JADAD de 5/5, témoignant de la bonne qualité méthodologique des essais. Les études observationnelles incluses avaient un score MINORS donnant lieu à la notation B, soit un faible risque de biais.

Les recommandations ont obtenu des notes globales plus hétérogènes. Aucune n'avait un score AGREE II supérieur à 50%. La meilleure notation était celle de *Husak et al* (32).

Les revues de littérature avaient des risques de biais moyens. Les deux revues avec méta-analyse avaient un score de confiance modéré selon la grille AMSTAR 2. La dernière avait un score de

confiance bas (cf. Tableau 6 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des revues de littérature).

Aucune équipe de recherche ne déclarait de conflit d'intérêts. Quatre études avaient un financement en partie lié à des laboratoires en lien avec les laits infantiles. Seules deux études n'avaient aucun liens déclarés (activité de consultant des auteurs, fourniture de produits d'études, etc...) avec l'industrie des laits infantiles.

Tableau 3 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des essais contrôlés randomisés

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Akkermans et al. 2017 (5)	<p>Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle</p> <p>Groupe intervention : LC enrichi en fer Groupe contrôle : LV</p> <p>Suivi à 20 semaines</p> <p>Objectif : étudier l'effet d'un lait de croissance enrichi en fer sur le statut en fer et vitamine D chez les jeunes enfants européens.</p>	<p>12-36 mois Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni</p> <p><u>Critères d'exclusion principaux</u> : prématurité, infection dans les 2 semaines précédentes, hémoglobinopathies, anémies traitées dans les 3 mois, pathologie sévère, nécessité d'un régime spécial</p>	<p>325 randomisés, 318 sujets analysés en intention de traiter, 158 LC vs 160 LV.</p> <p><u>Ferritinémie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - différence pré et post intervention en ITT modifiée : 6.6 mg/L (IC 95% : 1.4, 11.7 mg/L ; P = 0.013). - changement moyen : -4.9 +/- 2.2 µg/L (groupe LV) ; + 1.7 +/- 2.4 µg/L (groupe LC). - risque de carence martiale significativement plus faible (OR : 0.42 IC95% 0.18-0.95 ; P = 0.036) dans groupe LC (vs LV) - pas de chiffres sur anémie par carence martiale (prévalence trop faible). <p><u>Hémoglobémie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prévalence d'anémie (Hb < 110g/dl) tout groupes confondus à 18,9% en début d'étude (n=23 groupe LC et n=37 groupe LV). Après intervention 4 patients dans groupe LC et 13 dans le groupe LV (p=0,021). - variation moyenne similaire dans les deux groupes (3.5+/- 9.1 groupe LV et 3.1 +/- 8.9 groupe LC). <p>Effets indésirables : Pas de différence significative entre les effets indésirables sous LC et LV (diarrhées non sévères++). Non attribués au produit d'étude.</p> <p>Données anthropométriques : Pas de différence significative</p>	<p>JADAD 5/5</p> <p>Pas de conflits d'intérêts rapportés.</p> <p>2 auteurs employés de Danone Nutricia. Danone Nutricia a pris part à la conception et réalisation de l'étude.</p> <p>Auteur principal consultant laboratoires lait.</p>

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Lovell et al. 2018 (35)	<p>Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle (GUMLi). Janv. 2015 -janv.2017</p> <p>Résultats du suivi sur un an. Groupe LC 300mL/j (enrichi à 1,7mgFe/mL) Groupe LV (0,02 mg Fe/mL) apparié sur l'apport énergétique</p> <p>Objectif : Étudier l'effet d'un lait de croissance enrichi en micronutriments et réduits en calories consommé pendant un an, en comparaison au lait de vache, sur les apports et le statut en fer et vitamine D d'enfants néozélandais à 2 ans.</p>	<p>1 an +/- 2semaines Enfants en bonne santé</p> <p>Australie et Nouvelle Zélande</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : prématurité; pathologie influençant apports nutritionnels ou croissance ; anomalie du développement, anémie à l'inclusion, médicaments influençant métabolisme fer ;</p>	<p>160 enfants inclus ; pas de différence entre les groupes. 89% d'adhésion au suivi pendant un an Analyse secondaire (CJP = masse grasse à 2 ans)</p> <p>- <u>Apports en fer</u> : LC apporte 40% des apports journaliers en fer vs 1% pour le LV. Différence moyenne (ajustée) à 12 mois sur les apports en fer totaux (alimentation + lait) à 12 mois est de 5.1 mg/d (IC95%: 4.1-6.1 mg/j; P < 0.0001) et la différence moyenne ajustée sur les apports en fer à partir du lait enrichi était 5.0 mg/d (IC 95%: 4.6, 5.5 mg/j; P < 0.0001).</p> <p>Début d'étude AJ Fe < AJR (4mg Fe/j) : 13% groupe LV et 11% groupe LC. A 12 mois : 24% groupe LV et 1,5% groupe LC.</p> <p>- <u>Carence martiale</u>: Différence moyenne ajustée entre groupes sur ferritinémie 17.8 µg/L (IC 95% : 13.6, 22.0 µg/L; P < 0.0001). La variation moyenne était -21.0 ± 24.0 µg/L dans le groupe LV et 2.1 ± 17.9 µg/L dans le groupe LC. A 12 mois, carence martiale chez 16 (24%) enfants du groupe LV et 5 (7%) enfants du groupe LC (P = 0.009). Tendance, non significative, à ↓ de la carence martiale (OR : 0.32; IC95% 0.09-1.09; P = 0.068).</p> <p>-<u>Hémoglobinémie</u> : Différence moyenne ajustée sur l'hémoglobinémie : 2.8 g/L (IC 95% : 0.1, 5.5 g/L; P = 0.045) à 12 mois. Au début, 2 participants anémiés exclus ; à 12 mois : anémie par carence martiale chez 4 enfants (6%) du groupe LV et 1 enfant (2%) du groupe LC. Résultats non significatifs (OR: 0.23; IC 95%: 0.02, 2.09; P = 0.190).</p>	<p>JADAD 5/5</p> <p>Étude financée par Danone. Non impliqué dans le design et l'analyse des résultats. Pas de conflits d'intérêt déclarés. Quelques auteurs avec activités de consultants pour laboratoires de lait.</p>

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Szymlek-Gay et al. 2009 (26)	<p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle Fév. 2004 -Déc. 2005. Suivi sur 20 semaines.</p> <p><u>3 groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - viande rouge n=90 (2.6 mg fer quotidien) - lait enrichi (≈LC) n=45 (1.5 mg fer/100 g de lait reconstitué) - Contrôle : LV entier n=90 (0.01 mg fer/100 g lait reconstitué). <p>Objectif : déterminer l'efficacité d'une augmentation de consommation de viande rouge ou de lait enrichi en fer sur l'amélioration du statut martial au niveau de la population de jeunes enfants.</p>	<p>Age : 12- 20 mois (n= 225) Enfants en bonne santé</p> <p>Nouvelle Zélande</p> <p><u>Critères d'exclusion :</u> pathologies et médicaments affectant absorption Fe ; anémie et anémie par carence martiale à l'inclusion ; supplémentation en fer ; consommation de lait enrichi en fer</p>	<p>CJP : ferritinémie et hémoglobinémie / CJS : apports en fer</p> <p><u>Stock martial :</u> A 20 semaines, résultat non significatif entre les 3 groupes (P ¼ 0.380) au niveau du risque de développer un stock martial suboptimal [viande rouge vs LV : OR=0.6 (IC 95%: 0.3, 1.5); LC vs LV: OR=0.5 (IC 95% : 0.2, 1.5)]. A 20 semaines, pas de différence significative entre les 3 groupes.</p> <p><u>Apports alimentaire :</u> A 18 semaines apports alimentaires en fer significativement > dans les groupes viande rouge [20% supérieur (IC 95% : 4-38%); P ¼ 0.010] et dans le groupe LC [126% supérieur (IC 95% : 91-168%); P ,0.001].</p> <p>Pas de puissance suffisante pour prouver effet préventif du LC sur prévalence de la carence d'apports en fer.</p> <p><u>Ferritinémie :</u> A 20 semaines, moyenne ajustée de Ferritinémie ↑ de 44% (IC 95% : 14-82%) dans le groupe LC (P ¼ 0.002), inchangée dans le groupe lait de vache (P ¼ 0.241), et tendance à ↓ dans le groupe LV (P ¼ 0.063).</p> <p>A 20 semaines, ferritinémie 68% (95% CI: 27, 124%) > dans le groupe LC vs LV (P , 0.001) et 29% (95% CI: 2, 63%) > dans le groupe viande rouge vs LV (P ¼ 0.033).</p> <p><u>Hémoglobinémie :</u> Pas de modification statistiquement significative.</p> <p>Stratégies d' ↑ de consommation de viande rouge et de lait de croissance pourraient prévenir ↓ stock martial dans 2ème année de vie .</p>	<p>JADAD 5/5</p> <p>Pas de conflits d'intérêt rapportés. Lait fourni par Heinz Wattie's (aliments pour bébés).</p>

Tableau 4 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des études de cohorte

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Ferrara et al.</i> 2014 (36)	Étude de cohorte 1980-2010 3 groupes : A : 1980-1990 B : 1990-2000 C : 2000-2010 Objectif : étudier l'influence de variables indépendantes	Enfants de 8 à 36 mois sur 3 périodes de 10 ans, pendant 30 ans. Naples, Italie. Critères d'exclusion : prématurité, CRP + , pathologie chronique	1250 enfants âgés de 8 à 36 mois réalisée sur 30 ans, A : 350 enfants, B : 520 enfants, C : 380 enfants. Anémie par carence martiale : Hb et VGM < 3ème percentile. Carence martiale : ferritine < 15 ng/ml. Prévalence carence martiale ou anémie par carence martiale augmente avec origine socioéconomique, introduction LV < 12 mois, surpoids, ou absence de supplémentation fer (LC). Différence prévalence supplémentation fer entre décade A -B et A-C mais pas B-C (expliqué par apparition consommation de LC).	Score MINORS : B / Faible risque de Biais Pas de financement déclaré. Pas de conflit d'intérêt déclaré.
<i>Uijterschout et al.</i> 2014 (27)	Étude de cohorte prospective, multicentrique. Janv. 2011-Janv 2012. Objectif : étudier le statut martial dans une population de jeunes enfants hollandais en bonne santé et identifier les facteurs de risque de carence martiale	6 mois à 3 ans Enfants en bonne santé Pays-Bas Critères d'exclusion : Exclusions CRP>5mg/L	Anémie par carence martiale : Hb <110 g/L . ID : ferritine < 12 ng/ml. 400 enfants inclus : 66 avec carence martiale (18,8%), 30 avec anémie par carence martiale (8,5%). Usage de LC => moins prévalence de carence martiale p<0,01. Dans le groupe carence martiale consommation LV >> LC Analyse multivariée sur les facteurs diététiques confirme qu'un usage LC entraîne ↓ prévalence carence martiale. Analyse de régression logistique multiple concernant caractéristiques démographiques et facteurs diététiques montre que LC diminue significativement prévalence carence martiale.	Score MINORS : B / Faible risque de Biais Pas de conflit d'intérêt déclaré. Auteurs sans lien apparent avec industrie des laits infantiles. Pas de financement déclaré.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<p><i>McCarthy et al.</i> 2017 (33)</p>	<p>Étude de cohorte Prospective Base de données Cork BASELINE (cohorte prospective de naissances) 2008</p> <p>Objectif : Déterminer les apports en fer (incluant les sources) et le statut martial d'enfants de 2 ans issus de la cohorte Cork BASELINE (Irlande) et identifier les déterminants du statut martial.</p>	<p>J2 à 2 ans Irlande</p>	<p>729 enfants prélevés / 468 enquêtes alimentaires sur 2 jours complètes. Selon définition OMS : carence martiale = fer sérique <12 µg/L; l'anémie par carence martiale = Hb <110 g/L + fer sérique <12 µg/L</p> <p>Population d'étude = 468 ; dont conso LC = 96. Prévalence de le carence martiale = 4,6% Prévalence l'anémie par carence martiale = 1%</p> <p>Usage LC protecteur de diminution taux de ferritine à 2ans (OR ajusté de 0.21 [0.11, 0.41], P < 0.001), et du risque de microcytose (OR ajusté 0.43 [0.23, 0.79], P = 0.007).</p>	<p>Score MINORS : B / Faible risque de Biais</p> <p>Financement en partie par Danone Nutricia Research : indépendant du design/analyse/rédaction. Pas de conflit d'intérêt rapporté.</p>

Tableau 5 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des recommandations

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Domellöf et al. 2014 (30)	<p>Recommandation ESPGHAN</p> <p>Revue de littérature descriptive. Bases de données Pubmed, Cochrane, Web Science ; Essais cliniques ; randomisés ; Jusqu'en mars 2013.</p> <p>Objectif : réaliser une revue de la littérature et proposer des recommandations en ce qui concerne les besoins en fer des nourrissons et jeunes enfants (incluant ceux de faible poids).</p>	<p>Nourrisson et jeune enfant. Petits poids inclus.</p> <p>International (revues en anglais)</p>	<p>Anémie par carence martiale importante chez les enfants en bas âge (prévention par bons apports en fer dans 1^{ère} année de vie. Peu d'études concernaient les enfants en bas âge. Essai suédois : randomisation d'enfants de 12 à 18 mois non carencés en fer dans groupes LC ou LV. Pas d'effet sur le statut martial. A la fin de l'étude une seule anémie par carence martiale, dans le groupe LC. Essai Néo-zélandais : randomisation d'enfants non carencés en fer dans groupes LV, LC ou un régime alimentaire riche en viande. Dans le groupe LC, augmentation de ferritinémie statistiquement significative (44%,p=0.002) en comparaison aux autres groupe (viande = 10% et LV =-14%). Pas d'autre différence significative entre les groupes (sur les critères ferritine basse et anémie). Prévalence d'anémie égale dans les 3 groupes. Donc, pas de preuve d' effet d'une action diététique sur la prévention de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale chez les enfants en bas âge, ni d'autres effets positifs sur la santé chez les population à faible prévalence d'anémie par carence martiale. Identification de seuils de 600 ml et 450mL de LV qui augmentent respectivement les risques d'anémie par carence martiale et de carence martiale.</p>	<p>AGREE II 29%</p> <p>Pas de conflits d'intérêt déclarés pour cette étude.</p> <p>Lien des auteurs avec industrie des laits infantiles (Danone etc.)</p>

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<p><i>Husak et al.</i> 2018 (32)</p>	<p>Recommandation ESPGHAN (Comité de Nutrition)</p> <p>Revue de littérature jusqu'en janvier 2017, Medline + Cochrane, et conclusion de 3 réunions de membres du comité nutrition.</p> <p>Toute étude en anglais qui pouvait identifier un potentiel bénéfice du lait de croissance ou qui disposait de données sur sa composition.</p>	<p>Filtre 0-18 ans. Pas plus de précisions.</p>	<p>Grande variabilité des compositions des laits de croissance européens, avec quelques formules inappropriées. Nécessité d'encadrement.</p> <p>Suggestion d'une composition calquée sur celle des laits de suite sur l'apport énergétique, avec nutriments souvent déficitaires dans l'alimentation des jeunes enfants européens (fer, la vitamine D, AGPI). Le taux de protéine devrait viser la norme basse des recommandation du lait de suite en cas d'utilisation de protéines animale.</p> <p>Résultats qui suggèrent une amélioration de la ferritinémie et de la carence martiale, mais pertinence clinique jugée floue.</p> <p>LC permet augmentation de l'apport en vitamine D, fer et acides gras polyinsaturés, mais qui peuvent aussi être apportés par d'autre moyens (alimentation normale équilibrée ou enrichie).</p> <p>Pas de recommandation en faveur d'une utilisation systématique, mais possible dans le cadre d'une stratégie d'augmentation d'apports en nutriments et de réduction de l'apport en protéines. D'autres options d'optimisation nutritionnelle doivent être mises en œuvre.</p> <p>Souhaitent que la stratégie commerciale soit différenciée des laits 1 et 2. Nécessité d'études complémentaires.</p>	<p>AGREE II Note globale 50%</p> <p>Pas de conflits d'intérêt rapportés. Quelques auteurs avec activités de consulting pour laboratoires de lait.</p>

Tableau 6 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des revues de littérature

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Eussen et al.</i> 2015 (28)	Revue de littérature Jusqu'en 2010. Objectif : revue de prévalences des carences d'apport en fer et de la carence martiale.	6 à 36 mois Europe Enfants en bonne santé. Exclusion des populations à risque de carence martiale.	7297 articles identifiés, 44 inclus. Études sur stock de fer pas forcément représentatives d'une population. Chez les enfants de plus de 1 ans les résultats fonction du type de lait. Étude française : enfants de 16 à 18 mois catégorisés selon leur consommation de lait. Carence en fer chez respectivement 27, 44–59 et 85% des enfants qui consommaient préférentiellement du LC, du LV, ou du lait maternel. Essai hollandais : utilisation de LC et être gardé en crèche associés à une prévalence < de carence martiale. Parmi les enfants de 1 à 3 ans, 13% de ceux recevant un LC étaient carencé en fer alors que ce aux était à 30,5% dans le groupe sans LC. D'autres études dans d'autres pays confirmaient des résultats similaires (27 vs 48%). Prévalence de l'anémie par carence martiale très faible en Europe de l'ouest (<5%)	AMSTAR 2 Bas 3 auteurs employés de Nutricia Research. Pas de conflits d'intérêt pour les autres. Pas de financement rapporté
<i>Matsuyama et al.</i> 2017 (31)	Revue de littérature ; méta-analyse Recherches Pubmed, Web of science, Embase, CINAHL, Cochrane Library en juin 2014 (pas de restriction de période) Inclusions d'essais contrôlés randomisés Objectif : étudier l'effet de laits enrichis avec un lait de contrôle sur la croissance et le statut nutritionnel de jeunes enfants.	6-31 mois GB, Suède, Nouvelle Zélande, Inde, Indonésie, Mexique, Vietnam.	514 titres identifiés ; 15 analysés portant sur 12 études. <u>Données anthropométriques</u> : 7 articles/12 trouvent un effet sur le paramètre poids 0-17 kg (95% CI 0-02, 0-31 kg). Effets sur les courbes de croissance dans 2 pays en développement. Tendance avoir une différence sur le critère taille, mais non statistiquement significative. Effet significatif sur courbe de poids taille; taille âge ; poids âge (inde) vs lait de vache. Pas de différence ss sur composition corporelle. BMI et PC non analysables. (manque analyse résultats écrits + tableaux). Globalement pas d'effet majeur du lait enrichi en fer sur la croissance par rapport au lait de vache. <u>Résultats biologiques Fer</u> : Tendance non significative à l'augmentation du taux moyen d'Hb. Ferritine + transferrine non analysables (pas de cohésion au niveau du type de report des données) + données hétérogènes. Le risque d'anémie était significativement réduit dans le groupe LC par rapport au groupe LV (OR=0-32; IC 95% 0-15, 0-66). Dans les analyses en sous-groupes, OR dans le même sens pour pays en développement et suivi supérieurs à 7 mois, mais non significatifs pour les pays développés et les suivis inférieurs à 7 mois.	AMSTAR 2 Modéré Pas de conflits d'intérêt. Un auteur (vérification des données et relecture est partiellement financé par Danone).

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Eichler et al.</i> 2012 (29)	Revue de littérature ; méta-analyse Inclusion d'essais contrôlés randomisés. Pubmed et Cochrane 1966-2011 Objectif : évaluer l'impact de lait ou céréales enrichies vs non enrichies sur la santé des nourrissons et enfants	6 mois à 5 ans (6 à 23 mois lors de l'inclusion). Afrique, Asie, Amérique sud et centrale, Europe. Critères d'exclusion : anémie, maladies chroniques sévères.	Critère de jugement principal : morbi-mortalité, mesures et paramètres fonctionnels. 1153 articles identifiés, 18 inclus dans l'analyse. <u>Hémoglobinémie</u> : Augmentation moyenne par rapport au groupe contrôle = 0.62 g/dl (95%-CI: 0.34 to 0.89) , mais hétérogénéité élevée (I2 = 82%). Réduction du risque d'anémie de 50% due au lait ou céréales enrichies en fer RR 0.50, IC 95%: 0.33- 0.75; I2 = 71%; dans analyses en sous-groupe effet majoré avec les formules polyenrichies (RR 0.43 (IC 95%: 0.26 - 0.71; I2 = 81%). RAR anémie 14% avec NNT 7 patients sur 8 mois pour éviter un cas d'anémie. Effet supérieur pour la formule multi-supplémentée. Aucune données significativement associées au changement d'hémoglobinémie après analyse multivariée (méta-régression). <u>Ferritinémie</u> : Augmentation significative de ferritinémie dans groupe enrichi (valeurs pré et post intervention : 15.8 à 44.6 vs contrôle: 6.5 à 28; P<0.01). <u>Donnés anthropométriques</u> : Étude européenne : pas d'effet sur taille et poids Effet positif (poids et taille) dans pays en développement mais durées de suivi trop courtes . Aucun effets retrouvés sur <u>développement psychomoteur</u> . <u>Morbidité</u> : une étude avec résultats SS sur ↓ du RR de diarrhées (18%), infection respiratoires basses 26% et de 15 % la probabilité de pathologie sévère.	AMSTAR 2 Modéré Pas de conflits d'intérêt signalés. Étude soutenue (financée ?) par Nestlé. Pas d'influence déclarée sur l'étude, l'analyse et la publication.

Tableau 7 : Composante "supplémentation en fer" ; résultats des études autres

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Akkermans et al.</i> 2016 (23)	Etude analytique transversale Oct. 2012-Sept 2014 Groupe LC enrichi en micro-nutriments dont fer. Groupe contrôle LV. Objectif : déterminer la prévalence et les facteurs de risque de carence martiale chez des enfants de 1 à 3 ans en Europe de l'ouest.	12-36 mois Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni <u>Critères d'exclusion</u> : prématurité, infection < 2 semaines, hémoglobinopathies, anémies traitée < 3 mois, pathologie sévère, régime spécial, etc.	325 enfants ; Âge moyen 20, 7 mois +/- 7,6 Carence martiale (CM) : ferritinémie < 12 mg/L Anémie par carence martiale (ACM) : CM + Hb <110 g/L 51,1% de l'échantillon recevait du LC lors de la mesure des paramètres biologiques. Ferritinémie moyenne de 29µg/L (+/- 18 mg/L, intervalle 1-97 mg/L) sur 289 enfants analysés. Prévalence de carence martiale de 11,8% sur les ferritinémies analysées. Anémie par carence martiale chez 12 enfants soit 3,9% de l'échantillon. Le pourcentage de carence martiale est plus élevée dans le groupe 2-3 ans que dans le groupe 1-2 ans (14,9% vs 11,2%) mais statistiquement non significatif (p=0,366). Prévalence de la carence martiale significativement inférieure dans le groupe LC vs LV (5,4% vs 19,7% p<0.001)	MINORS : A Faible risque de Biais Pas de conflits d'intérêt rapportés. Parmi les auteurs un employé Danone et un consultant pour marques de lait. Financement de l'étude par Danone Nutricia Research / analyse indépendante des résultats.
<i>Eussen et al.</i> 2015 (28)	Étude de simulation Données de la cohorte UK DNSIYC (2011) 591 enfants consommant exclusivement du LV <u>Scénarios de simulation</u> : 1 : volume équivalent de LC 2 : 300mL de LC Objectif : évaluer l'impact théorique du remplacement de LV par LC pour identifier les bénéfices/risques lié à sa conso.	12 mois Royaume Uni Enfants en bonne santé de la cohorte de la UK DNSIYC (4-18 mois)	Résultats similaires sur les deux scénarios pour macro et micronutriments (donc résultats scénario 1 présentés). Apports en micronutriments augmentés, incluant fer (apport moyen doublé pour le fer : 5,2mg avant, à 10,4mg avec scénario 1). Pourcentage d'enfants sous les AJR en fer réduit (53,8 à 2,7%). Aucun enfant avec apports en fer > limite supérieure recommandée après remplacement. Donc, remplacement du LV par LC aide à avoir des apports nutritionnels en adéquation avec les recommandations.	Pas de grille d'évaluation méthodologique connue. Auteurs employé de Danone Nutricia Research.

B. Réduction du taux de protéines

1. Sélection des études

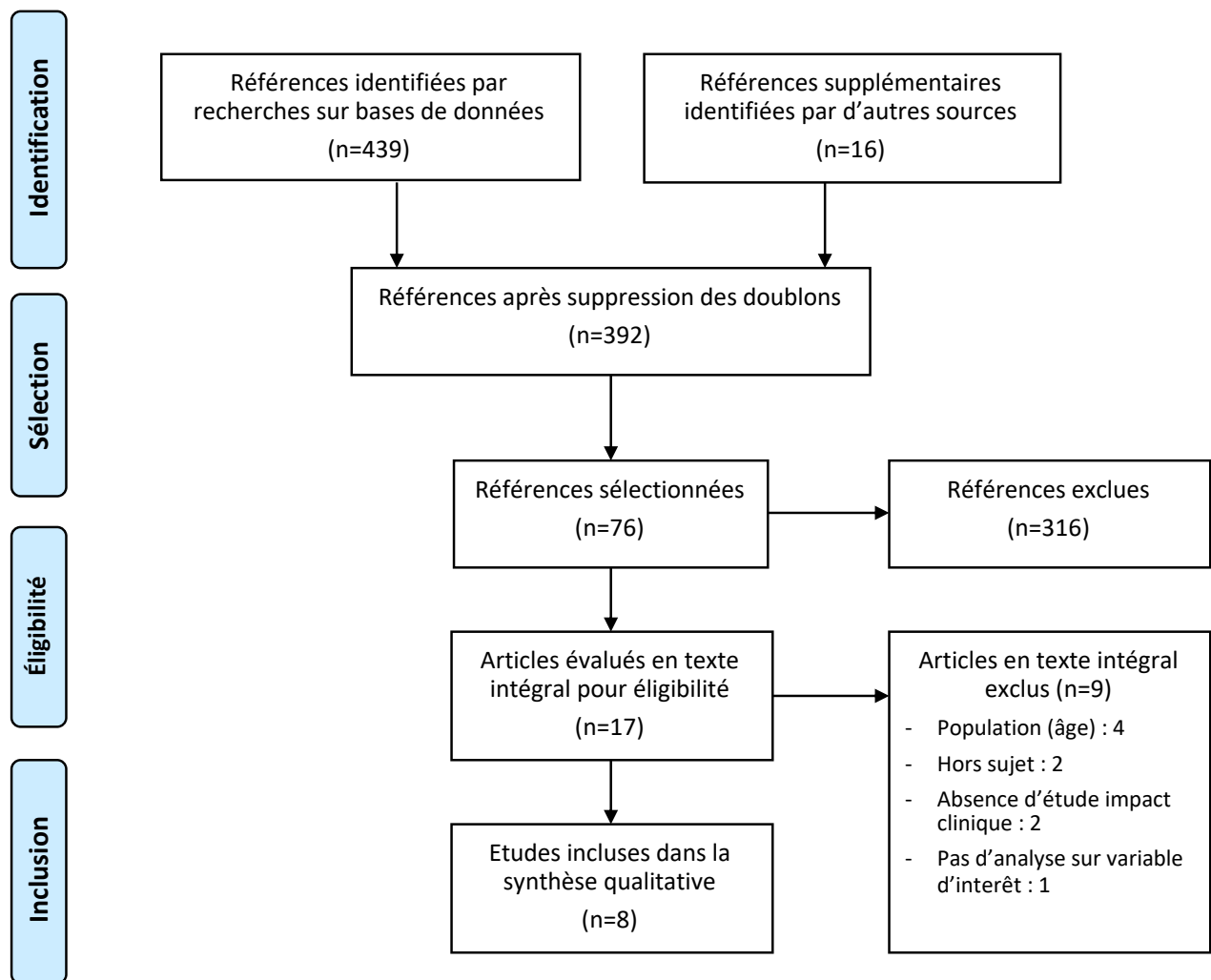
Les différentes recherches par voie électronique ont permis l'identification de 439 articles sur les bases de données informatisées. Il y avait 164 articles provenant du site PubMed, 102 de la Cochrane Library, 46 de la base Opengrey et 142 de sociétés savantes diverses. Seize autres ont été retenus à partir de sources autres (références bibliographique des études incluses, citations d'intérêt, recherches manuelle, etc.).

Après élimination des doublons, la sélection des articles d'intérêt a été faite sur les titres et résumés, selon les critères d'inclusion et exclusion définis au préalable. Soixante-seize publications ont été gardées sur le titre, dix-sept sur l'abstract. Les raisons principales d'exclusion lors de cette première phase étaient la population (origine géographique ou âge non conforme), la date de publication antérieure à la cible définie, l'absence de résultats sur une variable d'intérêt, ou une absence de ressources disponibles malgré la citation. Cela a permis de faire ressortir 17 articles éligibles, lus en texte intégral.

Finalement, 8 articles ont été inclus pour extraction des données et analyse, provenant en grande majorité des bases de données Medline-Pubmed et Cochrane Library.

L'ensemble du processus de sélection est détaillé dans la *Figure 2*.

Figure 2 : Diagramme de flux, composante "réduction du taux de protéines".



2. Caractéristique des études

Huit articles ont été inclus pour cette partie de la revue de littérature.

Le panel sélectionné était composé de 3 recommandations de sociétés savantes sous la forme de revues de littérature descriptives, 1 avis d'expert, 1 étude observationnelle transversale de prévalence, 1 étude par simulation et 2 essais cliniques multicentriques contrôlés randomisés en double aveugle.

Comme pour le premier axe, peu d'études incluses s'intéressaient strictement à la tranche d'âge 1-3 ans.

Cinq études sur les 8 incluses (62,5%) étaient dans la seconde moitié de la période d'étude.

A l'exception de l'étude de *Pietrobelli et al.* (37), toutes s'intéressaient spécifiquement au lait de croissance. Dans trois le lait de croissance était comparé au lait de vache.

Le design et les objectifs de chaque étude sont donnés dans les tableaux 8 et 9.

3. Principaux résultats

a) Données anthropométriques

Pietrobelli et al. en 2017 (37), rapportaient une association entre l'apport en protéines et l'augmentation des paramètres anthropométriques.

Przyrembel et al. (38) expliquaient que deux études avaient trouvé des résultats contradictoires sur les données anthropométriques en lien avec la consommation de protéines (38). La première trouvait un lien entre la consommation dans les deux premières années de vie et l'IMC et pourcentage de masse grasse tandis que l'autre non.

L'argumentaire du consensus Belge rapporté par *Vandenplas et al.* en 2014 (39) présentait des données d'études qui montrent une corrélation entre apport en protéines élevé et corpulence future aux âges de 12 mois et 5-6 ans.

Wall et al. (25) retrouvaient une diminution significative du pourcentage de masse grasse à 12 mois d'utilisation d'un lait de croissance réduit en protéines. L'index de masse grasse aussi était diminué significativement à la fin de l'étude. Aucune différence significative ne ressortait sur les autres paramètres anthropométriques, hormis sur la taille à 6 mois.

b) Risque de surpoids, obésité

Dans une série de 10 conseils pour limiter l'obésité dans les 1000 premiers jours de vie (37), *Pietrobelli et al.* (37) présentent l' « Early protein hypothesis », selon laquelle, un taux élevé de protéines dans les premières années de vie augmentent l'adipogénèse et le risque d'obésité, par stimulation de la sécrétion d'insuline et d'IGF1 qui ont des rôles centraux dans la régulation métabolique. Ce serait surtout la prise de poids rapide dans la petite enfance qui serait responsable de l'augmentation du risque d'obésité.

Dans la recommandation de l'ESPGHAN (32), les auteurs reprennent la théorie du lien apport précoce élevé en protéines tout en soulignant que ces preuves sont limitées.

Vandenplas et al. dans leur conférence de consensus (39) appuient les théories du lien entre un apport élevé en protéines et obésité future. Deux études l'ont prouvé à un et 5-6 ans, donc par extrapolation les auteurs retiennent l'importance de limiter l'apport dans ces âges critiques.

c) Équilibre alimentaire

Dans l'étude par simulation d'*Eussen et al.* en 2015 (40), le remplacement théorique du lait de vache de l'alimentation d'enfants anglais de 12 mois par une quantité équivalente de lait de croissance, permettait de diminuer l'apport en protéines de 16,5 à 13,4% des apports énergétiques totaux. Aucun enfant ne présentait avant et après remplacement de taux inférieur à la limite basse recommandée (4,5% de l'apport énergétique total). Le pourcentage d'enfants au-dessus des 15% de l'apport énergétique total passait de 78.3% à 17.3%.

Selon *Przyrembel et al.* le lait de vache est 3 fois plus riche en protéines que le lait maternel et les apports en protéine sont 3 à 4 fois supérieurs chez ses consommateurs que dans chez les consommateurs de lait de croissance (38).

Husak et al. soulignent eux aussi l'apport trop important de protéines dans l'alimentation des jeunes européens, et suggèrent de réduire drastiquement l'apport en protéines animales des laits troisième âge (équivalent au taux de protéines du lait de mère). L'utilisation de lait de croissance fait chuter les apports de protéines par rapport aux enfants consommant du lait de vache. La médiane du taux de protéines des laits du croissance européens (2,6g/100kcal) est

supérieure à la limite de 2,5g/100kcal fixée par l'EFSA. Ils recommandent donc de limiter drastiquement le taux de protéines de ces formules infantiles (32).

Dans le consensus Belge publié par *Vandenplas et al.* il est noté que le lait de croissance aide à réduire l'apport en protéines par rapport à une consommation de lait de vache, mais que les taux restent souvent encore supérieurs aux normes fixées. Ils concluent donc que malgré un effet positif sur ce critères, le lait de croissance ne suffit pas à lui seul à rééquilibrer un régime (39).

Dans leur étude de prévalence de 2012, *Ghisolfi et al.*, rapportaient une relation significative entre lait de vache et apport protéique (41). Ils représentaient dans une population d'enfants de 20 mois en moyenne la principale source d'apports protéiques. Dans le groupe lait de croissance de cette même étude, l'apport en protéines était diminué bien que très proche de la limitation retenue (35,5g/j vs AJR 35,9g/j). Le lait restait la principale source de protéines à cet âge. Les auteurs ne retrouvaient pas de relation significative entre lait de croissance et apport en protéines, ils retrouvaient par contre une différence significative entre les groupes lait de croissance et lait de vache. Les données issues du seul essai randomisé, celui de *Lovell et al.* (24), retrouvent une différence significative sur l'apport en protéines entre le groupe lait de croissance et lait de vache uniquement à 8 mois. Le score PANDiet, chargé de mesurer la qualité du régime alimentaire via la probabilité d'avoir des apports nutritionnels adéquats, était significativement meilleur dans le groupe lait de croissance.

d) Impact rénal

Seuls *Przyrembel et al.* en 2013 font référence à l'impact du taux de protéines dans le métabolisme rénal, mais de façon très vague, en rappelant qu'un apport trop élevé en protéines augmente la charge protéique rénale, sans évoquer les possibles conséquences (38).

Aucun autre article analysé ne rapporte de données sur ce paramètre.

4. Risque de biais

Les deux essais contrôlés randomisés présentaient tous les deux un score JADAD 5/5, témoignant de la bonne qualité méthodologique de l'article, du point de vue de la randomisation, de l'aveugle et des perdus de vue. Au niveau des recommandations, évaluées par l'échelle AGREE,

les notes globales était de 50% pour deux des recommandations . Les deux autres avaient des scores de confiance assez bas (inférieurs à 30%). L'étude de *Ghisolfi et al.* (41) présentait un faible risque de biais au regard de la grille MINORS, mais la note était basse (19 pour une limite basse avant rang inférieur à 16).

Aucune étude ne faisait état de conflits d'intérêts. Deux études étaient financées par des filiales de laboratoires de laits infantiles. Seules deux études ne rapportaient aucun liens avec l'industrie des aliments de l'enfance (cf. Tableaux 7 et Tableau 9 : Composante "réduction du taux de protéines" ; résultats des autres études.).

Tableau 8 : Composante "réduction du taux de protéines" ; résultats des recommandations, consensus, avis d'experts.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Pietrobelli et al.</i> 2017 (37)	Recommandations à partir d'une revue Cochrane de 2011 (sur prévention de l'obésité après naissance) Pas d'autres précisions méthodologiques	Non précisé (pré-conceptionnel à 2 ans)	Apport élevé en protéines stimule synthèse insuline et IGF1, qui ont des rôles centraux dans la régulation métabolique. Des apports plus faibles en protéines devraient être encouragés. Le lait de vache est très riche en protéines. Prise de poids rapide dans la petite enfance -> augmentation adipogénèse et risque d'obésité. Régimes des enfants très déséquilibrés. Augmentation de l'apport en protéines associé à une augmentation des paramètres anthropométriques.	AGREE II note globale 29% Pas de financement, pas de conflits d'intérêt rapportés.
<i>Husak et al.</i> 2018 (32)	Recommandation - revue de littérature descriptive Objectif: effectuer une revue sur le rôle nutritionnel du LC, examiner les recommandations et proposer des recommandations pour l'ESPGHAN.	Non précisé (1 à 3 ans)	Grande variabilité de composition des LC européens (quelques formules inappropriées). Taux de protéine devrait viser norme basse des recommandée du lait de suite (pour protéines animales). Augmentation de la consommation d'aliments caloriques et obésité en Europe. Association montrée entre apport "précoce" de protéines et risque d'obésité à long terme. Preuves jugées limitées sur lien haute teneur en protéines et risque d'obésité. Apports en protéiques enfants européens > recommandation. Donc importance de limiter les taux de protéines dans le lait de croissance. Suggestion de limiter taux à celui du LM. Des études ont recommandé une teneur de 1,6g/100kcal de protéines dans le LC (jusqu'à 6,7g/100kcal dans le commerce). La médiane 2,6g/100kcal (< taux LV) reste supérieure à la limite maximale fixée par EFSA pour les laits de suite (2,5g/100kcal). Les enfants qui reçoivent du LC ont un apport en protéines < à ceux recevant du LV, mais le changement de LC vers LV ne diminuerait pas les apports de protéines sous les 15% des apports énergétiques totaux. Concluent à une limitation du taux de Protéines au maximal conseillé pour le lait de suite (1,6g/100kcal de protéines animales intactes).	AGREE II Note globale 50% Pas de conflits d'intérêt rapportés. Quelques auteurs avec activités de consulting pour laboratoires de lait.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Vandenplas et al.</i> 2014 (39)	Consensus - revue de littérature descriptive. Bases de données Pubmed, Cochrane et Embase Publications de 1990-2014.	Enfants de 1 à 3 ans	Selon EFSA, apports de référence de protéines dans la population est de 1.14 g/kg/jour à 1 an, 0.97 à 2 ans et 0.90 à 3 ans. (= apport protéique minimal sain couvrant les besoins des jeunes enfants et nourrissons). Les apports protéiques devraient être <15% de l'apport énergétique quotidien (AE). Enfants belges ont des apports protéiques supérieurs à ces 15% (parmi les plus élevés d'Europe). Données similaires en France. Preuves qu'un apport élevé en protéines dans les deux premières années de vie prédispose au surpoids, à l'obésité et à l'hypertension. Âges critiques 12 mois et 5-6 ans identifiés. A ces âges, apport élevés en protéines totale et animales positivement corrélé à la corpulence future. Beaucoup d'études sur la relation entre protéines et obésité jusqu'à un an. Une seule étude qui conclue à l'âge de 5-6 an. Extrapolation des mêmes résultats entre les deux tranches d'âge. Diminution du pourcentage d'enfant avec apports protéiques supérieurs aux recommandations avec remplacement LV par LC (44.7 % des 1- 2 ans et 46.9 % des 2-3-ans à respectivement 17.5 % et 16.8 %), mais toujours plus de 15% d'apports trop importants. Utilisation de LC insuffisante à corriger à elle seule un régime déséquilibré.	AGREE II note globale 50% Pas de conflits d'intérêt déclarés Quelques auteurs avec activités rémunérées pour industrie laits Pas de financement déclaré.
<i>Przyrembel et al.</i> 2013 (38)	Avis d'expert Méthode non précisée	non précisé	Après 12 mois plus de nécessité de se nourrir au biberon (alimentation diversifiée, et utilisation de tasse). LV = Protéines du lait maternel x3 Apport élevé en protéine augmente la charge protéique du soluté rénal. L'apport protéique passe de 5-6% de l'apport énergétique total pendant l'allaitement maternel exclusif à 15% avec la diversification. Apport élevé en protéines < 2 ans augmente IMC et pourcentage de masse grasse dans une étude, et pas une autre. Résultats dans ce sens donnés mais première année de vie. Étude transversale française de 2005 avec résultats donnant apports protéiques 3 à 4 fois supérieurs dans le groupe LV (vs LC).	AGREE II note globale 14% Pas de données sur conflits d'intérêts ou financements.

Tableau 9 : Composante "réduction du taux de protéines" ; résultats des autres études.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Eussen et al. 2015 (40)	<p>Étude par simulation.</p> <p>Utilisation des données de la cohorte UK DNSIYC (4-18 mois)</p> <p>Évaluation des apports nutritionnels par enquête alimentaire sur 4 jours.</p> <p>Scénarios de simulation :</p> <p>1 : remplacement LV par volume équivalent de LC (434 ± 187 ml/jour)</p> <p>2 : remplacement de LV par 300mL de LC</p> <p>Objectif : évaluer l'impact nutritionnel théorique de remplacer le LV par un LC pour identifier les potentiels bénéfiques et risque liés au LC.</p>	<p>12 mois</p> <p>Royaume Uni</p> <p>591 enfants consommant exclusivement du LV</p>	<p>Pas de modification de l'apport énergétique avec scénario 1. Diminution avec scénario 2 (4.1 to 3.7 MJ/jour).</p> <p>Diminution significative de l'apport en protéines avec scénario 1 (16.5%Apport Énergétique à 13.4%AE avec Scenarion 1).</p> <p>Personne avec taux < minimum requis de 4,5%AE. Respectivement 78.3 et 17.3% des enfants avant et après remplacement ont des apports > 15%AE recommandés</p>	<p>Pas de grille disponible.</p> <p>Auteurs employés de Danone Nutricia Research.</p>
Lovell et al. 2019 (24)	<p>Analyse secondaire des données GUMLi = Essai contrôlé, randomisé multicentrique, en double aveugle, réalisé de janv. 2015 -janv.2017.</p> <p>Suivi pendant à un an.</p> <p>Groupe intervention : LC réduit en protéines (par rapport aux autres disponibles sur le marché - 1.7 g/100 ml vs. 2.2 g/100 ml), pendant 4 semaines de rodage + 52 semaines d'étude.</p> <p>Groupe contrôle : LV apparié sur l'apport énergétique</p> <p><i>Objectif principal</i> : évaluer l'équilibre alimentaire des enfants de Auckland participant à l'étude GUMLi à l'aide d'un score PANDiet et son adéquation nutritionnelle en fonction du groupe d'allocation.</p>	<p>Enfants 18-23 mois issus de l'essai GUMLi (inclus à 1an +/- 2 semaines, en bonne santé)</p> <p>Auckland - Nouvelle Zélande</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> principaux : naissance < 32SA ; pathologie influençant apports nutritionnels ou croissance ; anomalie du développement</p>	<p>108 participants à l'essai clinique, 83 (77%) inclus dans la sous étude. Pas de différence significative entre les deux groupes, pas de différences avec groupe des exclus de l'analyse.</p> <p>Équivalence énergétique du LC et du LV choisi.</p> <p>Apports nutritionnels : Différence significative sur apports en protéines entre les deux groupes à 8 mois uniquement (LC : 46,09 g σ=14,01 vs LV : 56,47 g σ=17,08 p=0,004).</p> <p>Groupe LC tendait à avoir une probabilité d'éviter un apport trop important en protéines (non significatif).</p> <p>Score PANDiet significativement meilleur dans le groupe LC : 52.9 (σ=3.07) vs 50.12 (σ3.97) différence ajustée 3.11 (IC 05%1.56, 4.67) p=0.0001.</p>	<p>JADAD 5/5</p> <p>Lait fourni par Danone (cité).</p> <p>Financement par Danone</p> <p>Indépendance vis-à-vis de l'étude.</p> <p>Quelques (2/6) consultants pour labo de lait.</p> <p>Pas de conflits déclarés.</p>

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Ghisolfi et al. 2013 (41)	<p>Utilisation des données d'une étude observationnelle transversale. Groupe LC ou LS (n=55) et groupe LV (n=63) Enquête alimentaire sur 3 jours.</p> <p>Objectif : évaluer l'adéquation nutritionnelle du régime alimentaire des enfants dans leur seconde année de vie en fonction de la consommation et du type de lait (LV vs LC).</p>	<p>12-24 mois 132 Bébés en bonne santé, nés à terme, de poids normal (/706 cohorte initiale)</p> <p>France</p>	<p><u>Groupe LV</u> : âge moyen 19,9 mois (écart type 0,4). apport protéines > AJR français. Grande variabilité des données (IC95 large), expliquée en grande partie par l'alimentation "autre". LV = 43% poids total ration alimentaire quotidienne ; =35% de l'apport énergétique total ; = 45% de l'apport quotidien en protéines. Relation significative entre LV et apport de protéines quotidien.</p> <p><u>Groupe LC</u> : âge moyen 17,5 mois (écart type 0,5) : significativement plus bas que dans le groupe LV. Pas de différence significative entre les deux groupes sur le régime alimentaire. Apport élevé en protéines : 35,5g/j (vs AJR 35,9g/j) dont 5,2g liés à l'alimentation courante et 16,4g lié au LC (ce qui reste inférieur au groupe LV). Pas de relation significative entre LC et apport en protéines. Apports quotidiens moyens protéines : LV =41,6g (écart type 1,4) ; AJR = 35,9g ; LC = 35,5g (écart type 1,0). Différence significative LV/LC</p>	<p>Score MINORS : B / Faible risque de Biais</p> <p>Pas de financement lié à l'industrie de l'alimentation de l'enfance. Pas de conflits d'intérêt mentionnés. Auteurs avec activités rémunérées par laboratoires de lait.</p>

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<p><i>Wall et al.</i> 2019 (25)</p>	<p>Essai contrôlé, randomisé multicentrique, en double aveugle. Janv. 2015 -janv.2017. Suivi pendant à un an.</p> <p><u>Groupe intervention</u> : LC réduit en protéines (par rapport aux autres disponibles sur le marché - 1.7 g/100 ml vs. 2.2 g/100 ml) (4+52 semaines) <u>Groupe contrôle</u> : LV apparié sur l'apport énergétique</p> <p>Objectif : Évaluer l'effet de la consommation de LC réduit en protéines avec probiotiques vs LV pendant un an dans le cadre d'un régime complet sur la composition corporelle à 2 ans</p>	<p>1 ans +/- 2 semaines Enfants en bonne santé</p> <p>Australie + Nouvelle Zélande</p> <p>Critères d'exclusion principaux : naissance < 32SA ; pathologie influençant apports nutritionnels ou croissance ; anomalie du développement</p>	<p>CJP : pourcentage de masse grasse à 2 ans évalué sur impédancemétrie. 134 enfants randomisés analysés en ITT (67 dans chaque groupe, pas de différence entre les groupes sauf emploi du père, supérieur dans groupe LC). Pourcentage de masse grasse : Réduction significative dans groupe LC à 12 mois seulement. Moyenne LC 23,3 % (ET : 7,9) vs LV 25,7 (ET : 7,2) ; différence ajustée -2,19% IC95% (-4,25 ; -0,15) p=0,036). Différence augmentée en sous-groupe (ajustement sur travail du père). Index de masse grasse : Différence significative à 12 mois. -0,47 IC95% -0,86 ; -0,08) p 0,02. Données anthropométriques : Différence significatives sur taille uniquement, à 6 mois</p>	<p>JADAD 5/5</p> <p>Financement Danone ; pas d'intervention sur l'étude. Pas de conflits rapportés Plusieurs auteurs consultants pour laboratoires de lait.</p>

C. Supplémentation en acides gras polyinsaturés

1. Sélection des études

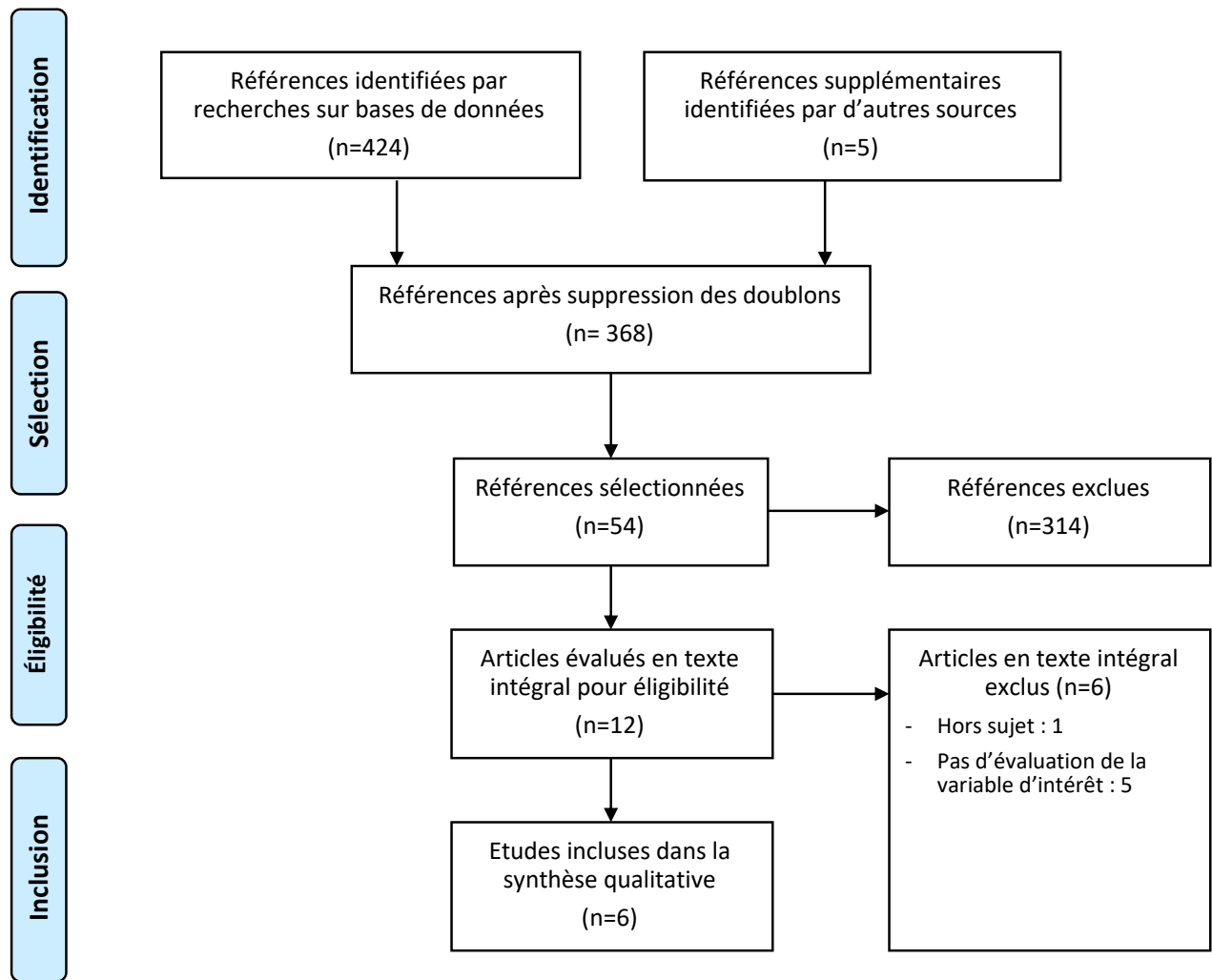
Les différentes recherches par voie électronique ont permis l'identification de 424 articles sur les bases de données informatisées. Il y avait 236 articles provenant du site PubMed, 103 de la Cochrane Library, 46 de la base OpenGrey et 39 de sociétés savantes et bases de données diverses. Cinq autres ont été retenus à partir de sources autres (références bibliographiques des études incluses, citations d'intérêt, recherches manuelles, etc.).

Après élimination des doublons, la sélection des articles d'intérêt a été faite sur les titres et résumés, selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis au préalable. Cinquante-quatre publications ont été gardées sur le titre, douze sur l'abstract. Les raisons principales d'exclusion lors de cette première phase étaient la population (origine géographique ou âge non conforme), la date de publication antérieure à la cible définie, l'absence de résultats sur une variable d'intérêt, ou une absence de ressources disponibles malgré la citation. Cela a permis de faire ressortir 12 articles éligibles, lus en texte intégral.

Finalement, 6 articles ont été inclus pour extraction des données et analyse, provenant en grande majorité des bases de données Medline-Pubmed et Cochrane Library.

L'ensemble du processus de sélection est détaillé dans la *Figure 3*.

Figure 3 : Diagramme de flux, composante "supplémentation en acides gras polyinsaturés".



2. Caractéristique des études

Six articles ont été inclus pour cette composante de la revue de littérature.

Le panel sélectionné était très hétérogène en terme de type d'étude. Il comprenait 1 recommandation de société savante sous la forme d'une revue de littérature descriptive, 1 avis d'expert, 1 étude observationnelle transversale de prévalence, 1 étude par simulation et 2 essais cliniques multicentriques contrôlés randomisés en double aveugle.

Comme pour l'ensemble du travail, peu d'études incluses s'intéressaient strictement à la tranche d'âge 1-3 ans.

Cinq études sur les 6 incluses (83%) s'intéressaient spécifiquement au lait de croissance.

Deux tiers des études analysées dataient dans la seconde moitié de la période d'étude.

Toutes les études comprenaient une comparaison au lait de vache.

Le détail de chaque étude est reporté dans le *Tableau 10*.

3. Principaux résultats

a) Équilibre alimentaire

Une étude par simulation menée par *Eussen et al.* (40) en 2015 a montré que le remplacement du lait de vache par un lait de croissance en quantité équivalente augmentait significativement l'apport en acides gras essentiels (acide linoléique – AL - et acide alpha-linolénique - ALA). La proportion de sujets avec un acide linoléique supérieur au minimum requis était presque multipliée par 4 après remplacement.

Ghisolfi et al. (41) ont montré qu'un apport exclusif de lait de vache influait péjorativement sur l'apport en AGPI. Dans ce groupe comme dans le groupe lait de croissance les apports en lipides étaient globalement bas, mais l'apport en AL et ALA, était inférieur à l'apport minimal requis alors qu'il était significativement plus haut dans le groupe lait de croissance. Le lait et produits laitiers couvraient moins de 30% des apports quotidiens en AGPI, contrairement au groupe lait de croissance où cela représentait plus de 50% de l'apport total. On retrouvait une relation significative entre consommation de lait de croissance et apports journaliers d'AL et ALA (P = 0,001).

Chez *Przyrembel et al.* (38) aussi, les enfants ne consommant pas de lait de croissance avaient des apports en AGPI inférieurs aux AJR.

Hosjak et al. dans la recommandation de l'ESPGHAN (32) concluait à un intérêt de l'utilisation du lait de croissance comme une stratégie, parmi d'autres, d'augmentation des apports des nutriments déficitaires, dont les AGPI-LC n3 (acide alpha linoléique). Ils jugeaient que l'utilisation de lait de croissance avait un effet bénéfique sur l'apport en AGPI, notamment en ALA qui est particulièrement bas en Europe. Le problème majeur était la grande variabilité de composition des laits de croissance sur le marché européen, certains ayant des taux bas d'ALA. Seule l'étude de *Lovell et al.* (24) ne retrouvait pas de différence entre son groupe lait de croissance et son groupe lait de vache sur les AGPI.

b) Infections

Seul l'essai de *Chatchatee et al.* (42) s'est intéressé à ce paramètre. Il montrait une tendance à la réduction des épisodes infectieux respiratoires hauts et gastro-intestinaux avec le lait de croissance. Ils retrouvaient de façon significative, moins d'enfants malades en pourcentage dans le groupe lait de croissance supplémenté en Acides Gras Polyinsaturés à Longue Chaîne (AGPI-LC) que dans le groupe contrôle (lait de croissance non supplémenté en AGPI-LC et probiotiques).

c) Autres

Aucun autre critère n'est ressorti de l'analyse de ces articles, notamment sur le développement psychomoteur.

4. Risque de biais

Les deux essais cliniques avaient un score JADAD de 5/5 garantissant leur bonne qualité méthodologique.

Au niveau des évaluations par la grille AGREE II, aucune n'avait un score >50%. L'avis d'expert était celui dont le score de confiance était le plus bas.

L'étude de *Ghisolfi et al.* (41) avait un score MINORS B attestant d'un faible risque de biais, mais sa note de 19 était proche de la limite basse.

Aucune étude ne déclarait de conflits d'intérêts. Une seule ne présentait aucun lien avec l'industrie des laits infantiles. Deux études avaient parmi leurs auteurs des membres d'équipes de recherche Danone et Nutricia. Une étude était financée par Danone (cf. Tableau 10 : Composante "supplémentation en acides gras polyinsaturés" ; résultat de l'ensemble des études.).

Tableau 10 : Composante "supplémentation en acides gras polyinsaturés" ; résultat de l'ensemble des études.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
<i>Eussen et al.</i> 2015 (40)	Étude par simulation. Utilisation des données de la cohorte UK DNSIYC (4-18 mois) Évaluation des apports nutritionnels par enquête alimentaire sur 4 jours. Scénarios de simulation : 1 : remplacement LV par volume équivalent de LC (434 ± 187 ml/jour) 2 : remplacement de LV par 300mL de LC Objectif : évaluer l'impact nutritionnel théorique de remplacer le LV par un LC pour identifier les potentiels bénéfiques et risque liés au LC.	12 mois Royaume Uni 591 enfants consommant exclusivement du LV	Augmentation significative des acides gras essentiels (AGE) après simulation : - augmentation AG Cis n3 (=ALA) de 0.6 à 0.8%AE et AG Cis n6 (AL) de 3.2 à 4.3%AE. - augmentation du pourcentage de sujets avec AG Cis n6 au-dessus du minimum requis de 4%AE de 15.7% à 59.2%	Pas de grille disponible. Auteurs employé de Danone Nutricia Research.
<i>Husak et al.</i> 2018 (32)	Recommandation - revue de littérature descriptive Objectif : effectuer une revue sur le rôle nutritionnel du LC, examiner les recommandations et proposer des recommandations pour l'ESPGHAN.	Non précisé (1 à 3 ans)	Dans la population générale européenne, apport globalement bas de n3PUFA (= ALA). Effet positif possible des LC car apport de nutriment insuffisant dans le régime des enfants (dont ALA). Taux moyen d'ALA LC européens : 103mg/100kcal (taux recommandé pour laits de suite). 4% des LC ont des taux bas d'ALA. Gros problème lié aux différences de composition : certaines références sans ALA. Peu de preuves d'un effet sur la santé.	AGREE II Note globale 50% Pas de conflits d'intérêt rapportés. Quelques auteurs avec activités de consulting pour laboratoires de lait.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Chatchatee et al. 2014 (42)	Essai clinique multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle. Sept 2008-Mai 2009. Groupe LC avec AGPI-LC et probiotiques (450-700mL) Groupe contrôle LC sans AGPI-LC et probiotiques (même quantité) 4 + 52 s d'intervention CJP : nombre d'infection respiratoire basse ou gastro-intestinale rapportées par les parents Objectif : étudier l'effet d'un LC avec AGPI-LC n-3 et probiotique sur l'apparition d'infection chez des enfants en bonne santé gardés en crèche.	11-29 mois enfants en bonne santé, gardés en crèche. Hollande, Malaisie, Pologne, Portugal, Thaïlande. Critères d'exclusion : dermatite atopique, pathologie sévère, (régime)	767 randomisés(Groupe AGPI n=388 ; groupe contrôle : 379) Groupe LC + AGPI : tendance à une probabilité inférieure de développer au moins une infection (RR 0.93, IC 95% 0.87–1.00; P=0.03)). Tendance (p=0,07) à une réduction du nombre d'infections dans le groupe intervention. Significatif pour l'analyse après confirmation diagnostique par un professionnel de santé. Différence significative sur le pourcentage d'enfants malades : (après confirmation par l'investigateur) : LC 69% vs LV 77% RR= 0,89 IC95% (0,82-0,97) p0,004. Plus d'épisodes infectieux dans le groupe LV comparé aux deux groupes LC réunis (34/37 [92%] vs 612/767 [80%], respectivement, RR 1.15, IC95% 1.04–1.28)	JADAD 5/5 Pas de conflit d'intérêt déclaré. 3 employés de Nutricia parmi les auteurs..
Ghisolfi et al. 2013 (41)	Utilisation des données d'une étude observationnelle transversale. Groupe LC ou LS et groupe LV Enquête alimentaire sur 3 jours. Objectif : évaluer l'adéquation nutritionnelle du régime alimentaire des enfants dans leur seconde année de vie en fonction de la consommation et du type de lait (LV vs LC).	12-24 mois 132 Bébés en bonne santé, nés à terme, de poids normal (/706 cohorte initiale) France	<u>Groupe LV</u> : (n=63) Apport lipides globalement bas ; apports acide linoléique et alpha-linolénique < apports minimum adéquats. Consommation < limite inférieure AJR +++ (51% pour AL et 84% pour AAL). LV + produits laitiers = 43% poids total de la ration alimentaire ; représentent 17% et 25% de leur apport quotidien en AL et AAL. <u>Groupe LC</u> : (n=55) Apport en lipides bas mais apport en AGE significativement plus haut (P=0,001). Consommation LC et dérivés = 51 et 52% apport total quotidien en AL + AAL vs contribution des aliments autres dans apports en AL et AAL = 13 % et 12%. En comparaison au groupe LV, petit pourcentage d'enfants avec apport quotidien d'AL et ALL < limite apports adéquats (26 %). Relation significative entre consommation de LC et apports journaliers d'AL et AAL (P = 0,001), mais variabilité +++ des valeurs.	Score MINORS : B / Faible risque de Biais Pas de financement rapporté. Pas de conflits d'intérêts mentionnés. Activités rémunérées par industrie des laits.

Article	Objectifs et Design de l'étude	Population	Résultats	Biais
Przyrembel et al. 2013 (38)	Avis d'expert Méthode non précisée	non précisé	Enfants ne consommant pas de LC -> apports AGPI < AJR Peu d'acides gras essentiels (AL et AAL) dans le LV contrairement au lait maternel qui en plus apporte ARA et DHA. Intérêt d'une supplémentation du LC au minimum en DHA.	AGREE II note globale 14% Pas de données sur conflits d'intérêts ou financements.
Lovell et al. 2019 (24)	Analyse secondaire des données GUMLi = Essai contrôlé, randomisé multicentrique, en double aveugle, réalisé de janv. 2015 -janv.2017. Suivi pendant à un an. Groupe intervention : LC réduit en protéines (par rapport aux autres disponibles sur le marché - 1.7 g/100 mL vs. 2.2 g/100 mL), pendant 4 semaines de rodage + 52 semaines d'étude. Groupe contrôle : LV apparié sur l'apport énergétique <i>Objectif principal</i> : évaluer l'équilibre alimentaire des enfants de Auckland participant à l'étude GUMLi à l'aide d'un score PANDiet et son adéquation nutritionnelle en fonction du groupe d'allocation.	Enfants 18-23 mois issus de l'essai GUMLi (inclus à 1an +/- 2 semaines, en bonne santé) Auckland - Nouvelle Zélande <u>Critères d'exclusion</u> principaux : naissance < 32SA ; pathologie influençant apports nutritionnels ou croissance ; anomalie du développement	108 inclus dans l'essai ; 83 (77%) inclus dans cette sous analyse. Pas de différence à la base entre les 2 groupes de sous analyse. Pas de différence statistiquement significative sur le taux d'acide gras polyinsaturés (AGPI) entre les deux groupes, à aucun moment. Apports en AGPI en adéquation avec les valeurs nutritionnelles de référence néo-zélandaises. Après ajustement sur le sexe, score PANDiet significativement meilleurs dans le groupe LC vs LV. (3.11 (IC95% 1.56, - 4.67) p = 0.0001). Différence non statistiquement significative entre les deux groupes sur les AGPI : LC : 0.15 (0.19) vs LV 0.18 (0.23) différence - 0.01 (-0.10, 0.08) p= 0.7975.	JADAD 5/5 Lait fourni par Danone (cité). Financement par Danone Indépendance vis-à-vis de l'étude. Quelques (2/6) consultants pour labo de lait. Pas de conflits déclarés.

IV. DISCUSSION

- **Synthèse des résultats**

La recherche bibliographique effectuée a permis l'inclusion de 20 articles différents dans les 3 parties (après déduction de 7 « doublons » traités dans plusieurs parties). Pour la composante « supplémentation en fer », 13 articles au total ont été analysés ; 8 articles pour la composante « réduction du taux de protéines » ; et 6 pour la composante « supplémentation en acides gras polyinsaturés ». La grande majorité des articles étaient des revues de littérature et recommandations, suivies d'études observationnelles et d'essais contrôlés randomisés.

Concernant le travail sur l'enrichissement en fer, quatre axes majeurs se sont dégagés des analyses.

Pour les paramètres biologiques, un effet positif du lait de croissance ou enrichi en fer sur le statut martial des populations étudiées a été retrouvé dans la plupart des études avec une augmentation de la ferritinémie (9/13). Peu d'études (deux) ont permis de conclure sur l'anémie, en raison d'une puissance insuffisante.

Pour les paramètres anthropologiques, les résultats étaient assez hétérogènes. Les études conduites sur des populations de pays développés, la population cible de ce travail, ne retrouvaient pas d'effet du lait enrichi en fer sur ce critère.

La consommation de lait de croissance ou lait enrichi en fer améliore de façon significative la couverture des apports journaliers recommandés chez les enfants, en comparaison au lait de vache.

Aucune publication ne rapportait d'effets sur le développement psychomoteur ou sur la morbidité des populations de pays développés.

Concernant le travail sur les protéines, quatre axes majeurs se sont dégagés des analyses.

A propos des paramètres anthropométriques, peu de données concluantes ont été rapportées. Une étude récente retrouvait une diminution de masse grasse chez les consommateurs de laits de croissance réduits en protéines.

En ce qui concerne la prévention de l'obésité, les résultats restent partagés. De nombreux papiers avançaient la théorie nommée « Early Protein Hypothesis » à savoir qu'un apport important de protéines dans les premières années de vie augmente le risque d'une obésité future. Vandenas

et al. (39) extrapolent ce lien à la période 1 à 5-6 ans dans leur recommandation. Alors que, Husak et al. (32) pour l'ESPGHAN considèrent que les preuves sont limitées sur ce lien.

Aucune étude n'a mentionné de résultats sur l'impact rénal que pouvait avoir une diminution du taux de protéines, bien que ce soit une idée couramment répandue.

L'effet le plus documenté du lait de croissance était son impact nutritionnel sur le régime alimentaire. L'effet d'une réduction des apports en protéines via le lait de croissance était majoritairement positif, mais les résultats étaient souvent nuancés. Pourtant, malgré ces effets intéressants sur l'équilibre alimentaire, Vandenas et al. (39) le jugent insuffisant à corriger à lui seul un régime alimentaire déséquilibré.

La dernière partie qui s'intéressait à la supplémentation en acides gras essentiels retrouvait dans sa très grande majorité (5/6 articles) des données sur l'équilibre alimentaire et l'adéquation aux besoins nutritionnels. Le consensus qui se dégagait des résultats retranscrits était que les apports en AGPI (AL et ALA essentiellement) sont bas dans les populations étudiées, et que l'utilisation de lait de croissance permet d'accroître leur apport.

- **Synthèse et discussion de la qualité des études**

Les essais cliniques randomisés toutes parties confondues avaient tous scores JADAD de 5/5, garantissant la qualité de la randomisation, de l'aveugle et de la bonne information des exclus et perdus de vue. Cela atteste, théoriquement de la qualité des études. JADAD a souvent été remise en question pour son caractère « simpliste ». Nous avons en partie choisi ce score pour sa simplicité et la rapidité d'évaluation des articles.

Les critères MINORS (20) ont finalement été choisis pour évaluer la méthodologie des études observationnelles. Globalement les études présentaient des scores A et B, témoignant de faibles risques de biais. En effet le STROBE statement (43), qui est le plus souvent utilisé, ne permet pas de noter l'article dans un but de comparaison (cela est même qualifié d'usage inapproprié (44)), il sert plutôt de feuille de route dans l'élaboration d'une étude observationnelle de qualité. Le score MINORS est simple, rapide, et permet d'évaluer toute étude observationnelle. Ce score est à ce jour principalement utilisé en chirurgie, ce qui a dans un premier temps été un frein à son utilisation. Cependant après étude de l'article princeps, il apparaissait que les questions étaient assez généralistes, et non spécifiques de problématiques chirurgicales.

Les revues de littérature ont été évaluées par la grille AMSTAR 2. Les scores de confiance obtenus ont majoritairement été « Modérés » et un « Bas ». Cette grille ne doit pas donner lieu à un score, mais propose une échelle de confiance envers les preuves de l'étude à travers la stratification de faiblesses, « critiques » ou non et de défaut. L'interprétation de la grille n'a pas été aisée. Il a été choisi de considérer comme une faiblesse les « oui partiels » et comme défaut des « non ». Le caractère critique a été déterminé sur les critères en commun avec le PRISMA statement et les liens d'intérêt. Ces choix ont pu influencer sur l'évaluation en elle-même, et la rendre de ce fait peut-être moins reproductible.

Les recommandations et avis d'expert ont fait l'objet d'une évaluation via la grille AGREE II, qui établit à partir de 6 domaines en 23 points et d'une évaluation globale, un score de confiance en pourcentage. Aucune recommandation n'a obtenu un score supérieur à 50%.

Normalement l'application de cette grille est soumise à plusieurs notation indépendantes fusionnées ensemble pour donner le score de confiance. La méthodologie de ce travail de thèse n'a pas permis l'application de cette préconisation. Les scores sont donc potentiellement très influencés par ce biais majeur. Une critique que l'on peut émettre à propos de cette grille est qu'elle ne prend pas en compte les items pour lequel la recommandation notée n'est pas concernée, ce qui impacte à la baisse son score de confiance.

Bien qu'aucun article n'ai déclaré de conflits d'intérêts, les articles inclus étaient très souvent liés à l'industrie des laits infantiles, par l'intermédiaires de financements, d'activités rémunérées des auteurs ou bien même d'appartenance à ces firmes. Ce potentiel impact est un biais majeur de ce travail, et doit être absolument pris en compte dans l'extrapolation des résultats. Seules 3 études ne présentaient aucun lien avec des entreprises entrant dans la chaîne de production des laits infantiles.

- **Discussions des résultats**

Amélioration du statut martial, de la ferritinémie, question de l'anémie

Un des constat principaux préliminaire au travail sur les laits de croissance était la forte prévalence de carence en fer chez les enfants de 1 à 3 ans.

Le lait de vache a été identifié, de par sa faible teneur en fer associée à une mauvaise biodisponibilité chez l'enfant, comme un facteur de risque de carence en fer (23,36) et même d'anémie par carence martiale (45).

Le lait de croissance améliore le stock martial en faisant augmenter la ferritinémie, cependant, les résultats ayant émergé de ce travail ne permettent pas de conclusion sur une possible prévention de l'anémie par carence martiale.

Une des problématiques majeures est que la carence martiale est significativement plus fréquente chez les populations à faible revenus (36). Le lait de croissance présente un surcoût par rapport au lait de vache, estimé en moyenne à 0,30€ par jour par enfant (4), soit près de 110€ par année (les fourchettes pouvant varier jusqu'au double selon les sources). Cela peut, au regard des avantages nutritionnels avancés, sembler un petit investissement, mais dans les foyers les plus modestes, être une part conséquente du budget familial.

Équilibre alimentaire

Les résultats de cette thèse vont dans le sens d'une amélioration des apports nutritionnels avec l'utilisation de lait de croissance, que ce soit au niveau des micronutriments divers (fer, zinc, vitamine, etc) que des macronutriments (protéines, AGPI..). Ce paramètre est important, d'autant que la carence en AGPI est fréquente chez les jeunes enfants. L'alimentation des jeunes enfants est souvent déséquilibrée, avec une part importante d'aliments hautement énergétiques, mais aux qualités nutritionnelles moindres.

Une intensification des stratégies de communication autour de l'alimentation dans cette tranche d'âge semble importante. En effet, le lait de croissance a pour but d'optimiser l'apport alimentaire, mais ne peut pas compenser seul une alimentation déséquilibrée.

Des solutions en termes d'accès à l'alimentation équilibrée pour les populations précaires, plus vulnérables de ce point de vue, devraient être poursuivies. Dans ce cadre-là une réflexion doit être également entreprise sur le problème du surcout du lait de croissance.

Un point non soulevé dans les différents articles est l'effet clinique potentiel de l'amélioration des apports nutritionnels par le lait.

- **Limites**

Ce travail présente plusieurs limites importantes à noter.

Limites méthodologiques

La terminologie a limité la précision des équations de recherche. En effet, le concept de lait de croissance ou troisième âge, habituellement traduit par « growing-up milk » ou « young child formula », n'existe pas dans le thésaurus MeSH. Il a donc fallu contourner cet obstacle en associant les mots « milk » et « infant » et « preschool, child ». Le problème est que cela élargissait donc les recherches aux enfants de 28 jours à un an, ce qui a créé une affluence d'articles traitant des préparations pour nourrissons ou « infant formula » et des préparations de suite ou « follow-on formula », ce qui explique le grand nombre d'exclusions sur lecture de titre. La faible restrictivité des mots MeSH choisis, associés à un manque de maîtrise du moteur de recherche PubMed ont conduit des équations de recherche tantôt trop larges, tantôt trop restreintes. Le choix d'équations de recherches plus simple a été fait, l'exhaustivité des résultats a pu en être impactée.

Le travail a été fait par un seul reviewer contrairement aux recommandations et dans un temps court, ce qui a probablement limité l'exhaustivité du travail d'une part, mais aussi entraîné un potentiel biais de sélection.

Les critères d'éligibilité ont été faussés en partie. Tout d'abord sur l'âge. En effet, outre le problème de terminologie dans le thésaurus MeSH évoqué précédemment, les définitions des périodes d'âge pouvaient changer selon les pays et les sources (l'industrie alimentaire par exemple considère comme nourrisson l'enfant de moins d'un an). Peu d'études par ailleurs s'intéressaient spécifiquement à la tranche 1-3 ans. De ce fait ce travail n'est pas parfaitement représentatif de la population ciblée. D'autre part, le choix d'inclusion de revues de littératures rends en partie caduque la restriction temporelle initialement voulue. Le peu de travaux spécifiques à ces sujets fait que les mêmes études sont souvent citées, bien que parfois anciennes. De ce même fait, la restriction géographique n'a pas pu être complètement observée.

Un autre biais de l'étude réside dans les choix de sélection des articles. Le fait de ne pas avoir limité les résultats à des articles de haut niveau de preuve (essais cliniques randomisés, méta-analyses bien conduites) a certes augmenté l'exhaustivité des résultats, mais réduit aussi le niveau de preuve du travail. Néanmoins, réduire l'analyse aux seuls essais cliniques randomisés et autres articles de haut niveau de preuve, aurait drastiquement limité les conclusions de ce travail, en gardant la méthodologie initialement choisie.

Il a été choisi lors de la conception de ce travail de restreindre les articles analysés aux pays « développés » à partir de l'hypothèse selon laquelle, les pays en développement avaient probablement moins accès à ces laits spécifiques. De plus si ces laits spécifiques étaient disponibles, leur composition était certainement différente de celles rencontrées sur les marchés occidentaux, du fait de problématiques de santé et d'encadrement législatif différents. Cela restreint l'apport de preuves.

Difficultés de définition des laits de croissance :

La recommandation de l'ESPGHAN (32) souligne fortement le fait que les compositions de lait de croissance peuvent être très variables en Europe, et parfois inappropriées. Certains laits de croissance contiennent autant de protéines qu'un lait de vache. Par extrapolation, on peut penser qu'au niveau mondial la variation est probablement aussi importante, notamment entre les pays en voie de développement et les pays développés, qui n'ont pas le même encadrement des denrées alimentaires. Ils n'ont pas les mêmes problématiques nutritionnelles.

La composition des laits est un problème de cette étude. Les compositions des laits étudiés ont peu été communiquées ce qui freine un peu la généralisation des résultats à l'ensemble des laits de croissance. Dans l'essai GUMLi on a d'ailleurs pu voir que si le lait de croissance entraînait une amélioration des apports au niveau des protéines et du fer, il faisait augmenter significativement la consommation de sucres, qui a elle aussi un impact non négligeable sur la santé des enfants, et notamment des paramètres d'intérêt de ce travail, comme l'obésité.

D'autre part ce travail analyse trois aspects de la composition des laits de croissance.

Certes, au regard des travaux précédemment réalisés cela reste un travail global, mais étudier d'autres versants de sa composition tels que la présence de sucre ajoutés, d'arômes, la teneur en sodium, le recours à des pré-, pro-, et symbiotiques etc. serait pertinent, surtout aux vues des conclusions de l'ESPGHAN (32) sur la grande variabilité de composition de ces laits et la nécessité que celle-ci soit encadrée à l'instar des laits premier et deuxième âge.

Une autre limite liée à la composition est qu'il a été décidé d'inclure dans cette revue des articles traitants de laits enrichis destinés à la tranche d'âge d'étude, en faisant un amalgame avec du lait de croissance.

Un facteur confusionnel majeur des études présentées a été l'ensemble de l'alimentation. Certes, la part de lait dans les apports alimentaires des principaux nutriments a pu être mise en valeur par certains, mais de façon assez rare. Le lait est avant tout à prendre en compte au sein d'une alimentation globale et c'est que qui fait défaut à ce genre de travail.

- **Forces**

La réalisation de cette revue de littérature s'est appuyée sur le PRISMA Statement, critère de qualité reconnu des revues de littératures. Les recherches dans le cadre de ce travail ont été effectuées dans plusieurs bases de données médicales et de littérature grise au niveau international.

Cette étude présente surtout l'avantage de dresser un nouvel état des lieux des connaissances actualisées sur la thématique du lait de croissance. Sur les 19 études analysées, 15 (78,9%) concernent les 5 dernières années et 7 (36,8%) les deux dernières. Les données reprises sont donc globalement très récentes. C'est 47,4% des articles de cette études qui s'intéressaient spécifiquement au lait de croissance. Les études sur le lait de croissance sont peu nombreuses, ce travail permet de faire un tour d'horizon des derniers travaux sur ce sujet. Il est peu fréquent par ailleurs de trouver des travaux étudiant la globalité du lait de croissance. Bien qu'en ayant limité la recherche à ce qui a été estimé être les principales caractéristiques de ces laits, il est rare de trouver des études ne s'intéressant pas uniquement à un point qualitatif très précis.

Ce travail est donc une synthèse actualisée concernant ces laits.

- **Perspectives**

Le manque d'études de qualité spécifiques sur les laits de croissance est toujours d'actualité. C'est d'ailleurs souvent un argument que les auteurs des publications soulevaient.

Cependant, ce travail a permis de mettre en avant une tendance à l'étude des laits de croissance en tant que tel ces dernières années, notamment sur la supplémentation. *Lovell et al.* offre de belles perspectives dans ce sens, puisque leur essai GUMLi (24) doit donner des conclusions à moyen terme dans une sous analyse sur l'effet sur le développement cognitif d'un lait réduit en protéines. De futurs travaux spécifiques sur les laits de croissance sont encore et toujours nécessaires.

V. CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis d'apporter de nouveaux arguments dans le questionnement de l'intérêt du lait de croissance d'un point de vue clinico-biologique chez les enfants, à travers un état des lieux des connaissances récentes sur ce sujet.

L'analyse des articles a permis de montrer que l'utilisation d'un lait de croissance supplémenté en fer participe à l'augmentation de la ferritine, témoin d'une amélioration du stock martial. Les publications analysées n'ont en revanche pas permis de conclure à un impact sur l'hémoglobinémie.

Dans les pays développés, il n'a pas été retrouvé d'impact de la consommation de lait de croissance sur les paramètres anthropométriques, bien qu'un essai clinique récent avance que dans le cas d'une formule réduite en protéines le pourcentage de masse grasse à un an de consommation serait diminué (25).

L'effet positif souvent avancé d'une réduction de la concentration en protéines via le lait sur la prévention de l'obésité reste à prouver. De nombreuses études existent, mais sur la première année de vie.

Un des impacts importants que l'on peut reconnaître au lait de croissance est sa capacité à améliorer les apports nutritionnels afin de les faire correspondre apports recommandés nécessaires à la bonne croissance. Cependant il est nécessaire de nuancer ce propos en raison de la très grande variabilité de compositions, en partie due à son absence d'encadrement législatif propre.

Ce travail ne retrouvait pas assez de données sur une potentielle réduction de morbidité ni un impact sur le développement cognitif et psychomoteur des enfants.

Globalement, il se dégage de cette étude plus de résultats paracliniques concluants que de résultats cliniques.

Les arguments en faveur d'un intérêt sont confortés, notamment sur le renforcement du stock martial et l'optimisation de l'équilibre alimentaire. Cependant on ne retrouve pas d'avancées majeures. Le lait reste un aliment, certes encore important dans cette tranche d'âge, au sein d'un

régime alimentaire complet et varié. Le lait de croissance apparaît dès lors intéressant comme une variable d'ajustement dans le cadre d'une stratégie d'augmentation des apports de nutriments déficitaires ou à risque de déficit. L'amélioration des apports nutritionnels qu'il confère ne doit pas se substituer à un régime alimentaire équilibré, qui passe par une information et un accompagnement des parents et des enfants lors des consultations de suivi.

Sa recommandation systématique est intéressante pour toucher les populations les plus vulnérables. Mais il apparaît important de tenir compte des freins économiques qui peuvent s'opposer à la consommation de lait de croissance, d'autant que les populations précaires sont les plus à risques des carences qu'il entend prévenir.

A la lumière de ce travail, d'autres stratégies efficaces de prévention des carences sont possibles (campagnes de promotion de la santé, éducation alimentaire, suivi préventif, etc.), bien qu'elles nécessitent un investissement conséquent des professionnels de santé et des pouvoirs publics. Sur la base de ces arguments, il semble pertinent de s'adapter au cas par cas à chaque famille, en fonction de ses ressources, de ses facteurs de risque et des moyens à disposition. En cas de recours à ces laits, les patients devraient être guidés sur la composition la plus adaptée.

Un encadrement législatif spécifique de ces laits, tout particulièrement de ses compositions paraît aujourd'hui indispensable, surtout dans le cadre de leur recommandation systématique en France.

Il est nécessaire de réaliser d'autres études en soins primaires, idéalement indépendantes de l'industrie des laits infantiles, pour étayer celles précédemment réalisées et documenter d'autres aspects de sa composition.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C, Audry G, Lechevallier J, Collège national des pédiatres universitaires. France, et al. Pédiatrie. 7e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. xliii+866+15. (Les Référentiels des Collèges).
2. World Health Organisation, éditeur. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003. 30 p.
3. Shaoul R, Tiosano D, Hochberg Z. Evo-devo of Child Growth: The Role of Weaning in the Transition from Infancy to Childhood. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(6):887-95.
4. Bocquet A, Brancato S. Les laits de croissance proposés en France. *Le Pédiatre.* nov 2017;(283).
5. Akkermans MD, Eussen SR, van der Horst-Graat JM, van Elburg RM, van Goudoever JB, Brus F. A micronutrient-fortified young-child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: a randomized, double-blind controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(2):391-9.
6. Turck D, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. [Breast feeding: health benefits for child and mother]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* déc 2005;12 Suppl 3:S145-165.
7. Arrêté du 1 juillet 1976 relatif aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge.
8. Règlement délégué (UE) 2016/127 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n° 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32016R0127 févr 2, 2016. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj/fra
9. Chouraqui J-P, Tavoularis G, Emery Y, Francou A, Hébel P, Bocquet M, et al. The French national survey on food consumption of children under 3 years of age - Nutri-Bébé 2013: design, methodology, population sampling and feeding practices. *Public Health Nutr.* 2018;21(3):502-14.
10. Enquête IPSOS pour Candia [Internet]. Lait de croissance. 2016 [cité 4 juill 2019].

Disponible sur: <http://www.lait-de-croissance.fr/lenquete-ipsos/>

11. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, et al. [Feeding of infants based on age. Practice guidelines]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. janv 2003;10(1):76-81.
12. Qu'est-ce que le PNNS ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS>
13. OMS | Principes directeurs pour l'alimentation des enfants de 6 à 24 mois qui ne sont pas allaités au sein [Internet]. WHO. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593431/fr/
14. Pellereau V. Les prescriptions des médecins généralistes à propos des préparations lactées infantiles sont-elles conformes aux données actuelles de la science ? : étude auprès de 220 médecins généralistes de métropole [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine; 2008.
15. Saint-Lary O, Jami A, Ouazana A. Existe-t-il aujourd'hui des arguments scientifiques pour conseiller l'usage des laits de croissance ? Exerc Rev Fr Médecine Générale. mai 2009;20(88):123-6.
16. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaborat... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622552>
17. Schöpfel J. Vers une nouvelle définition de la littérature grise. 2012 [cité 11 juill 2019]; Disponible sur: https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic_00794984
18. CISMeF. HeTOP [Internet]. [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: https://www.hetop.eu/hetop/#rr=MSH_D_002675&q=preschool
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. févr 1996;17(1):1-12.
20. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. ANZ J Surg. sept 2003;73(9):712-6.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of

healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 2017;358:j4008.

22. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 14 déc 2010;182(18):E839-842.
23. Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SRBM, van Goudoever JB, Brus F. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. avr 2016;62(4):635-42.
24. Lovell AL, Milne T, Jiang Y, Chen RX, Grant CC, Wall CR. Evaluation of the Effect of a Growing up Milk Lite vs. Cow's Milk on Diet Quality and Dietary Intakes in Early Childhood: The Growing up Milk Lite (GUMLi) Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 20 janv 2019;11(1).
25. Wall CR, Hill RJ, Lovell AL, Matsuyama M, Milne T, Grant CC, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the effect of consuming Growing Up Milk « Lite » on body composition in children aged 12-23 mo. *Am J Clin Nutr*. 1 mars 2019;109(3):576-85.
26. Szymlek-Gay EA, Ferguson EL, Heath A-LM, Gray AR, Gibson RS. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial¹². *Am J Clin Nutr*. déc 2009;90(6):1541-51.
27. Uijterschout L, Vloemans J, Vos R, Teunisse P-P, Hudig C, Bubbers S, et al. Prevalence and risk factors of iron deficiency in healthy young children in the southwestern Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. févr 2014;58(2):193-8.
28. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):80-92.
29. Eichler K, Wieser S, Rüthemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health*. 6 juill 2012;12:506.
30. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2014;58(1):119-29.
31. Matsuyama M, Harb T, David M, Davies PS, Hill RJ. Effect of fortified milk on growth and nutritional status in young children: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. mai 2017;20(7):1214-25.
32. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.

janv 2018;66(1):177.

33. McCarthy EK, Ní Chaoimh C, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Murray DM, et al. Iron intakes and status of 2-year-old children in the Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Matern Child Nutr.* 2017;13(3).
34. Lovell AL, Davies PS, Hill RJ, Milne T, Matsuyama M, Jiang Y, et al. A comparison of the effect of a Growing Up Milk Lite versus Cow's Milk on longitudinal dietary patterns and nutrient intakes in children aged 12 to 23 months: the Growing Up Milk Lite (GUMLi) randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 26 déc 2018;1-23.
35. Lovell AL, Davies PSW, Hill RJ, Milne T, Matsuyama M, Jiang Y, et al. Compared with Cow Milk, a Growing-Up Milk Increases Vitamin D and Iron Status in Healthy Children at 2 Years of Age: The Growing-Up Milk-Lite (GUMLi) Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 01 2018;148(10):1570-9.
36. Ferrara M, Bertocco F, Ricciardi A, Ferrara D, Incarnato L, Capozzi L. Iron deficiency screening in the first three years of life: a three-decade-long retrospective case study. *Hematol Amst Neth.* juin 2014;19(4):239-43.
37. Pietrobelli A, Agosti M, MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *Int J Environ Res Public Health.* 01 2017;14(12).
38. Przyrembel H, Agostoni C. Growing-up milk: a necessity or marketing? *World Rev Nutr Diet.* 2013;108:49-55.
39. Vandenplas Y, De Ronne N, Van De Sompel A, Huysentruyt K, Robert M, Rigo J, et al. A Belgian consensus-statement on growing-up milks for children 12-36 months old. *Eur J Pediatr.* oct 2014;173(10):1365-71.
40. Eussen SRBM, Pean J, Olivier L, Delaere F, Lluch A. Theoretical Impact of Replacing Whole Cow's Milk by Young-Child Formula on Nutrient Intakes of UK Young Children: Results of a Simulation Study. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(4):247-56.
41. Ghisolfi J, Fantino M, Turck D, Courcy GP de, Vidailhet M. Nutrient intakes of children aged 1–2 years as a function of milk consumption, cows' milk or growing-up milk. *Public Health Nutr.* mars 2013;16(3):524-34.
42. Chatchatee P, Lee WS, Carrilho E, Kosuwon P, Simakachorn N, Yavuz Y, et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr. avr 2014;58(4):428-37.

43. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 20 oct 2007;335(7624):806-8.

44. da Costa BR, Cevallos M, Altman DG, Rutjes AWS, Egger M. Uses and misuses of the STROBE statement: bibliographic study. BMJ Open [Internet]. 26 févr 2011 [cité 1 oct 2019];1(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191404/>

45. Parkin PC, DeGroot J, Maguire JL, Birken CS, Zlotkin S. Severe iron-deficiency anaemia and feeding practices in young children. Public Health Nutr. mars 2016;19(4):716-22.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Traduction française des lignes directrices PRISMA

Traduction de dix lignes directrices pour des articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS [®]).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

*Note du traducteur : Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design

Annexe 2 : Score de Jadad.

Study quality	Points allocated
Randomization present	1
Appropriate randomization utilized	1
Blinding present	1
Appropriate blinding method utilized	1
Appropriate long-term follow-up on all patients	1
Maximum possible score	5

Annexe 3 : Version révisée et validée de MINORS

1. Un objectif clairement énoncé : la question abordée doit être précise et pertinente à la lumière de la littérature disponible
2. Inclusion de patients consécutifs: tous les patients potentiellement aptes à l'inclusion (répondant aux critères d'inclusion) ont été inclus dans l'étude au cours de la période d'étude (pas d'exclusion ou de détails sur les raisons de l'exclusion)
3. Collecte prospective de données: données ont été recueillies selon un protocole établi avant le début de l'étude
4. Critères de jugements appropriés à l'objectif de l'étude: explication sans ambiguïté des critères utilisés pour évaluer les principaux résultats qui devrait être conforme à la question abordée par l'étude. En outre, les critères d'évaluation doivent être analysés en intention de traiter
5. Évaluation impartiale des critères de jugement de l'étude: évaluation aveugle des critères objectifs et évaluation à double insu des critères de jugement principaux. Dans le cas contraire, les raisons de ne pas aveugler devraient être énoncées.
6. Période de suivi appropriée à l'objectif de l'étude: le suivi devrait être suffisamment long pour permettre l'évaluation des critères de jugement principal et les événements indésirables possibles
7. Perte de suivi inférieure à 5 %: tous les patients doivent être inclus dans le suivi. Dans le cas contraire, la proportion perdue pour le suivi ne doit pas dépasser la proportion qui connaît le principal point final
8. Calcul prospectif de la taille de l'étude: information sur l'ampleur de la différence d'intérêt détectable avec un calcul de Intervalle de confiance de 95 %, selon l'incidence prévue de l'événement de résultat, et information sur le niveau de signification statistique et d'estimations de la puissance lors de la comparaison des résultats

Critères supplémentaires dans le cas de l'étude comparative

9. Un groupe témoin adéquat: un test diagnostique de référence ou une intervention thérapeutique reconnu comme l'intervention optimale selon les données publiées disponibles

10. Groupes contemporains: le groupe de contrôle et d'étude doit être géré pendant la même période (aucune comparaison historique)
11. Équivalence de base des groupes: les groupes doivent être similaires en ce qui concerne les critères autres que les critères étudiés. Absence facteurs de confusion qui pourraient biaiser l'interprétation des résultats
12. Analyses statistiques adéquates: si les statistiques étaient conformes au type d'étude avec le calcul des intervalles de confiance ou du risque relatif

Les éléments sont notés 0 (non déclarés), 1 (déclarés mais inadéquats) ou 2 (déclarés et adéquats). Le score idéal global est de 16 pour les études non comparatives et de 24 pour les études comparatives.

Score 3: MINORS score	
16 or 24	A
>12 - <16 or >20 - <24	B
≤12 or ≤20	C

Annexe 4 : Grille AMSTAR II

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p> <p>For Yes: <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome</p> <p>Optional (recommended) <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p> <p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p> <p><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p> <p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI</p>	
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p> <p>For Partial Yes (all the following): <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p> <p>For Yes, should also have (all the following): <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>	
<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>	
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following): <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following: <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>	
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB: <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB: <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>	
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>	

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

Annexe 5 : Grille AGREE II

Chaque item est noté de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement d'accord)

Le score accordé pour la qualité est calculé pour chacun des six domaines de la Grille AGREE II. Les six domaines sont indépendants et ne devraient pas être regroupés en un score global de qualité.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

Domaine 1 : Champ et objectifs

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.
3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.

Domaine 2 : Participation des groupes concernés

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.

Domaine 3 : Rigueur de l'élaboration des recommandations

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

Domaine 4 : Clarté et présentation

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

Domaine 5 : Applicabilité

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.

21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.

Domaine 6 : Indépendance éditoriale

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

Évaluation générale de la RPC :

Évaluez la qualité générale de la RPC.

Je recommanderais l'utilisation de la RPC :

- OUI
- OUI, avec certaines modifications
- NON

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction :

Bien qu'il soit recommandé en France depuis 2003, il n'existe pas de consensus mondial en faveur de l'utilisation de lait de croissance chez les enfants de 1 à 3 ans. L'objectif de ce travail était de déterminer, au regard des dernières données de la littérature, si le lait de croissance présentait un intérêt clinico-biologique chez les enfants de 1 à 3 ans.

Matériel et méthode :

Une revue de littérature courte sur 10 ans a été réalisée selon les critères PRISMA. Les recherches ont été effectuées selon 3 axes de travail définis au préalable : supplémentation en fer, réduction du taux de protéines et supplémentation en acides gras polyinsaturés. Chaque article inclus a fait l'objet d'une analyse méthodologique à l'aide de grilles standardisées adaptées au type d'étude.

Résultats :

L'utilisation d'un lait de croissance supplémenté en fer participait à l'augmentation de la ferritine mais aucun impact n'a été montré sur l'hémoglobine. La consommation de lait de croissance n'influçait pas les paramètres anthropométriques. L'effet positif d'une réduction de la concentration en protéines via le lait sur la prévention de l'obésité n'a pas été prouvé. Le lait de croissance améliorait les apports nutritionnels des enfants. Ce travail ne retrouvait pas assez de données sur une potentielle réduction de morbidité ni un impact sur le développement cognitif et psychomoteur des enfants.

Conclusion :

Le lait de croissance présente un intérêt comme une stratégie d'optimisation des apports alimentaires. Cependant, sa composition doit être mieux définie et réglementée. Peu de bénéfices cliniques sont démontrés à ce jour et il est nécessaire de réaliser d'autres études.

Mots clés : lait de croissance ; lait troisième âge ; fer ; protéines ; acides gras polyinsaturés ; nourrissons ; enfants en bas âge