



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ALLERGIE AUX PROTÉINES
DE LAIT DE VACHE :
PRISE EN CHARGE CHEZ LE NOURRISSON**

Présenté par **Chloé Kochert**

Soutenu le 13 novembre 2023 devant le jury constitué de

Pr Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente

Dr Véronique BRUBAN, Directrice de Thèse

Dr Xavière TEULIÉ, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Doyen :

Esther KELLENBERGER

Directeurs adjoints :

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant :

Léo FERREIRA-MOURIAUX

Professeurs :

Philippe BOUCHER Physiologie

Nathalie BOULANGER Parasitologie

Line BOUREL Chimie thérapeutique

Pascal DIDIER Biophotonique

Saïd ENNAHAR Chimie analytique

Valérie GEOFFROV Microbiologie

Philippe GEORGEL Bactériologie, Virologie

Jean-Pierre GIES Pharmacologie moléculaire

Béatrice HEURTAULT Pharmacie galénique

Esther KELLENBERGER Bio-Informatique

Maxime LEHMANN Biologie cellulaire

Eric MARCHIONI Chimie analytique

Francis MEGERLIN Droit et économie pharm.

Yves MELY Physique et Biophysique

Jean-Yves PABST Droit Economie pharm.

Françoise PONS Toxicologie

Valérie SCHINI-KERTH Pharmacologie

Florence TOTI Pharmacologie

Thierry VANDAMME Biogalénique

Catherine VONTHRON Pharmacognosie

Pascal WEHRLÉ Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers :

Julien GODET Biostatistiques – science des données

Jean-Marc LESSINGER Biochimie

Bruno MICHEL Pharmaco-économie

Pauline SOULAS-SPRAUEL Immunologie

Geneviève UBEAUD-SÉQUIER

Pharmacocinétique

Enseignants contractuels :

Alexandra CHAMPERT Pharmacie d'officine

Matthieu FOHRER Pharmacie d'officine

Philippe GALAIS Droit et économie pharm.

Philippe NANDE Ingénierie pharmaceutique

Caroline WILLER - WEHRLÉ Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ Chimie analytique
Elisa BOMBARDA Biophysique
Aurélie BOURDERIOUX Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT Virologie et
Microbiologie
Véronique BRUBAN Physiologie et
physiopath.
Anne CASSET Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU Pharmacologie
Manuela CHIPER Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI Pharmacochimie
Serge DUMONT Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF Plantes
médicinales
Célien JACQUEMARD Chémoinformatique
Julie KARPENKO Pharmacochimie
Sonia LORDEL Chimie analytique
Clarisse MAECHLING Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL Pharmacologie
Cherifa MEHADJI Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY Parasitologie
Romain PERTSCHI Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA Biostatistiques
Patrice RASSAM Microbiologie
Eléonore REAL Biochimie
Andreas REISCH Biophysique
Ludivine RIFFAULT-VALOIS Analyse du
médicament
Carole RONZANI Toxicologie
Emilie SICK Pharmacologie

Yaouba SOUAIBOU Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA Chimie
thérapeutique
Jérôme TERRAND Physiopathologie
Nassera TOUNSI Chimie physique
Aurélie URBAIN Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP Physiologie
Maria ZENIOU Chimiogénomique

Maîtres de conférences-praticiens

hospitaliers :

Julie BRUNET Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM Pharmacologie-
pharmacie clinique

Assistants hospitaliers universitaires :

Damien REITA Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Un grand merci à vous, **Dr Bruban**, de m'avoir encadrée et guidée tout au long de ma thèse. C'est notamment grâce à vos précieux conseils que j'ai pu accomplir ce travail. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et votre disponibilité.

Pr Soulas, je tiens à vous remercier d'avoir chaleureusement accepté mon invitation et de présider cette thèse.

Xavière, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi nous aujourd'hui. Merci d'avoir participé à l'entame de ma carrière officinale et de m'avoir transmis votre passion du métier.

Dr Risser, merci à vous pour votre expertise et pour l'aide que vous m'avez apportée en allergologie pratique.

À ma famille

Maman, Papa, merci pour votre présence à chaque épreuve de vie. Je vous remercie de m'avoir soutenu et fait confiance tout au long de mes études. Merci pour vos sacrifices, votre bienveillance à chaque instant, mais aussi pour vos sourires et votre joie de vivre lors de chaque moment partagé.

Je remercie également mes **oncles**, mes **tantes**, mes **cousins**, mes **cousines**, et mon **filleul** d'avoir été présents, de près ou de loin, tout au long de mes études et de mon parcours professionnel, et notamment autour de bons repas de famille.

Antoine, un grand merci à toi de partager ma vie depuis toutes ces années et de rayonner mes journées. Je te remercie pour ton éternel soutien, tant dans les études qu'au quotidien et pour ta capacité d'écoute. Merci à tes parents, Annick et Serge, ton frère, Martin, et toute la famille qui ont toujours été présent pour nous.

À mes amis

Merci à **Melissa, Caroline, Manon, Mathilde, Kesya, Laura** d'être présentes depuis toutes ces années. Merci pour votre soutien quotidien et lors de mes études, pour nos moments de complicités et pour tous les bons souvenirs bâtis ensemble depuis notre enfance.

Merci à la **Team Pharma** qui s'est créé naturellement au cours de notre première année de fac. Merci pour votre soutien, vos rires, tous les moments passés ensemble durant nos années de facs ainsi que les voyages partagés. Merci à Alix, Angélique, Audrey, Augustin, Carole, Chloé, Damien, Gaëlle, Héléna, Julien, Luc, Matthieu et Mélanie.

Merci à mes **collègues** rencontrés tout au long de mon cursus, merci pour votre professionnalisme et votre joie de vivre. Merci à l'équipe de la Pharmacie des Alpes avec qui tout a commencé. Merci également à l'équipe de la pharmacie de la Chatoire à la Réunion, de Neuf-Brisach et de Turckheim.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	2
--------------------------	----------

PARTIE 1 : LES PARAMÈTRES NUTRITIONNELLES DU NOURRISSON..... 4

1) Apports hydriques.....	5
2) Apports énergétiques.....	5
3) Apports en protéines.....	6
4) Apports en lipides.....	6
5) Apports en glucides.....	8
6) Références nutritionnelles en vitamines.....	9
A) Vitamine A.....	9
B) Vitamines B.....	10
C) Vitamine D.....	10
D) Vitamine K.....	11
7) Références nutritionnelles en minéraux et oligoéléments.....	11
A) Sodium, Chlore et Potassium.....	11
B) Calcium.....	12
C) Fer.....	12
D) Iode.....	12
E) Zinc.....	13
F) Conclusion.....	13

PARTIE 2 : LA COMPOSITION DU LAIT DE DIFFÉRENTES ESPÈCES DE MAMMIFÈRES ET LES MÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS L'APLV..... 15

1) Production et consommation mondiale des laits.....	15
A) Généralités.....	15
B) Répartition géographique des différentes espèces d'animaux laitiers.....	15
C) Production mondiale de lait et de produits laitiers.....	16
D) Consommation mondiale de lait et de produits laitiers.....	17
2) Aspects nutritionnels du lait de différentes espèces de mammifères et du lait maternel.....	17
A) Composition nutritionnelle du lait de vache.....	17
B) Composition nutritionnelle du lait maternel.....	22
C) Comparaison nutritionnelle du lait de vache et du lait de chèvre au lait maternel.....	24
3) Protéines allergisantes : cas du lait de vache.....	25
A) Caractères allergisants des protéines.....	26
B) Protéines sériques contenues dans le lactosérum.....	27
C) Protéines coagulables : les caséines.....	30
D) Lait maternel, laits de chèvre et de vache : identité des séquences protéiques et réactions croisées.....	33

PARTIE 3 : L'APLV EN PRATIQUE : ÉPIDEMIOLOGIE, FACTEURS FAVORISANTS, CLINIQUE ET DIAGNOSTIC	35
1) Mécanismes immunitaires impliqués dans l'APLV	35
A) Classification des réactions allergiques selon Gell et Coombs.....	35
B) Mécanismes de la réaction d'hypersensibilité de type I, médiée par les IgE.....	36
C) Balance entre tolérance immune et hypersensibilité	38
2) Un point d'épidémiologie	40
A) Allergie alimentaire	40
B) APLV	41
3) La recherche d'antécédents et de facteurs favorisant l'APLV	43
A) Terrain atopique.....	43
B) Prématurés et césariennes	43
C) Voie transplacentaire	44
D) Lait maternel.....	44
E) Microbiote intestinal.....	44
4) Manifestations cliniques de l'APLV	45
A) Différents types de réaction immunitaire	45
B) Clinique associée aux réactions médiées par les IgE	46
C) Clinique associée aux réactions non médiées par les IgE	47
D) Clinique associée aux réactions mixtes.....	48
5) Diagnostic de l'APLV	48
A) Démarche diagnostic de l'APLV	49
B) Anamnèse autour du nourrisson.....	49
C) Dosage des IgE spécifiques	50
D) Skin prick test (SPT) ou test cutané	51
E) Patch test épicutané	52
F) Test de provocation orale (TPO).....	52
 PARTIE 4 : LA PRISE EN CHARGE DE L'APLV.....	54
1) Bienfaits de l'allaitement maternel et son implication dans la prise en charge de l'APLV.....	54
A) Rôle protecteur du lait maternel à tout niveau	54
B) Régime d'éviction pour les femmes allaitantes.....	56
C) Lait de lactarium issu de dons anonymes.....	56
2) Traitements médicaux	57
A) Traitement de l'urgence : l'adrénaline	57
B) Autres traitements : antihistaminiques oraux	58
3) Possibilités substitutives dans l'APLV avant ou pendant la diversification alimentaire.....	58
A) Règlementation européenne sur les laits infantiles	58
B) Laits dits « hypoallergéniques »	59
C) Hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache	59
D) Préparations à base de protéines de riz hydrolysées.....	63

E) Préparations à base de protéines de soja	63
F) Préparations à base d'acides aminés	64
G) Prise en charge inappropriée.....	65
4) Diversification alimentaire : aliments à exclure du régime, conséquences nutritionnelles	66
A) Aliments sources de protéines de lait de vache	66
B) Viande de bœuf.....	67
C) Aliments sources de protéines de soja	67
D) Médicaments à risques allergiques dans l'APLV.....	68
E) Conséquences nutritionnelles des régimes d'exclusion.....	69
5) Immunothérapie orale et réintroduction des protéines de lait de vache	69
A) Induction de la tolérance : processus immunologiques	69
B) Produits laitiers cuits au four et réintroduction des protéines de lait de vache	69
C) Immunothérapie orale	70
CONCLUSION	72
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE.....	78

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique	DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
AL : acide linoléique	DHA : acide docosahexaénoïque
AAL : acide α -linoléique	EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
AET : apport énergétique total	Eoe : Eosinophilic esophagitis
ALA : α -lactalbumine	EPA : acide eicosapentaénoïque
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments	ESPEGHAN : <i>Euroean Society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition</i>
AG : acides gras	FAO : <i>Food and agriculture organization of the United States</i>
AGS : acides gras saturés	FAOSTAT : <i>Food and agriculture organization corporate statistical database</i>
AGT : acides gras totaux	FcϵR : récepteur de surface anti-Fc des IgE
ANC : apport nutritionnel conseillé	Fe²⁺ : ion ferreux
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail	Fe³⁺ : ion ferrique
APLV : allergie aux protéines de lait de vache	FPIAP : Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis
ARA : acide arachidonique	FPIES : Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome
AS : apport satisfaisant	FPE : Food Protein-Induced Enteropathy
ASB : albumine de sérum bovin	GALT : gut associated lymphoid tissue
α_{s1}-CN : α_{s1} -caséine	IG : index glycémique
α_{s2}-CN : α_{s2} -caséine	Ig : immunoglobuline
β-CN : β -caséine	IgA : immunoglobuline A
κ-CN : κ -caséine	IgE : immunoglobuline E
BCR : B-cell receptor	IgG : immunoglobuline G
BLA : β -lactoglobuline	IgM : immunoglobuline M
BNM : besoin nutritionnel moyen	IL-10 : interleukine 10
CCAF : Comportements et consommations alimentaires en France	IMC : indice de masse corporelle
CD : cellule dendritique	IR : intervalle de référence
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	
CoMISS : Cow's Milk-related Symptom Score	
CPAG : cellule présentatrice d'antigène	

κ-CN : κ-caséine

LB : lymphocyte B

LF: lactoferrine

LNP : lactase non persistant

LP : lactase persistant

LPPR : liste des produits et prestations remboursables

LT : lymphocyte T

LTFH: lymphocyte folliculaire helper

LTh2: lymphocyte T helper 2

LTreg: lymphocyte T régulateur

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

OMS : Organisation mondiale de la santé

RNP : référence nutritionnelle pour la population

SPT : skin prick test

SI : système immunitaire

TCR : T-cell receptor

TG : Triglycérides

TGFβ : facteur de croissance des tumeurs β

TPO : test de provocation oral

VPP : valeur prédictive positive

WAO : World Allergy Organization

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Composition lipidique du lait de vache, exprimé en %

Figure 2 : Structure des submicelles et des micelles de caséines, selon le modèle de Walstra

Figure 3 : Mécanismes immunologiques impliqués dans la tolérance immunitaire d'après Yu et al.

Schéma réalisé à l'aide de BioRender

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Références nutritionnelles en lipides pour un nourrisson par classe d'âge (les valeurs sont exprimées en % de l'AET ou % des AGT pour un lait apportant, pour 100mL reconstitués, 70 kcal et 3,4g de lipides totaux)

Tableau 2 : Références nutritionnelles en vitamines, minéraux et oligoéléments pour l'enfant par classe d'âge de 0 à 3 ans

Tableau 3 : Compositions moyennes en macronutriments des laits maternel, bovin et caprin, exprimée en %

Tableau 4 : Composition protéique du lait maternel, du lait de vache et du lait de chèvre

Tableau 5 : Principales caractéristiques des protéines allergisantes contenues dans le lactosérum du lait de vache impliquées dans l'APLV

Tableau 6 : Principales caractéristiques des caséines du lait de vache impliquées dans l'APLV

Tableau 7 : Comparaison de l'identité de séquence, par rapport au lait de vache, des protéines du lait maternel et du lait de chèvre, exprimé en %

Tableau 8 : Les quatre types de réactions allergiques, selon Gell et Coombs

Tableau 9 : Signes et symptômes de l'APLV selon le type de réaction immunitaire impliqué

Tableau 10 : Caractéristiques nutritionnelles des différentes formules d'hydrolysats extensifs de protéines (pour 100 mL), commercialisés en France

Tableau 11 : Préparations d'acides aminés disponibles en France (septembre 2016)

Tableau 12 : Conseils diététiques pour les enfants ou adultes atteints d'APLV

INTRODUCTION

Un enfant est considéré comme un nouveau-né pendant son premier mois de vie, de la naissance jusqu'à son 28^{ème} jour, puis on parle de nourrisson jusqu'à ses 12 mois, et ensuite d'enfant en bas âge de 12 à 36 mois. Le lait constitue la première source de nutriments et de vitamines apportée au nouveau-né et au nourrisson nécessaire à sa croissance et à son développement. Il est d'origine maternelle ou artificielle, alors appelé « lait infantile » ou « préparation pour nourrisson » de 0 à 6 mois et « préparation de suite » de 6 à 36 mois. [1] [2] Ces préparations sont essentiellement issues de lait de vache. Or le lait de vache est à l'origine d'allergies alimentaires parmi les plus fréquentes lors de la petite enfance.

L'allergie alimentaire est un problème de santé important qui a été défini comme étant « un effet néfaste sur la santé, résultant d'une réponse immunitaire spécifique qui se produit de manière reproductible lors de l'exposition à un aliment donné ». Cette définition provient d'un consensus établi à partir des travaux de nombreux groupes d'experts mandatés par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). [3] En 1985, le Codex Alimentarius définissant les normes alimentaires internationales a émis une recommandation concernant l'étiquetage des aliments préemballés susceptibles de contenir des ingrédients potentiellement allergisants. Huit allergènes ont été proposés comme étant prioritaires : le lait, les fruits à coque, les arachides, les céréales contenant du gluten, le soja, le poisson, les œufs et les crustacés.

L'allergie au lait est souvent confondue avec l'intolérance au lactose car les manifestations cliniques peuvent être très similaires, bien que les complications de l'allergie soient plus importantes que celles de l'intolérance. Ainsi, le choc anaphylactique représente la complication la plus grave d'une réaction allergique, correspondant à une réponse excessive, immédiate, avec des conséquences systémiques pouvant entraîner la mort. En revanche, le système immunitaire (SI) n'intervient pas dans l'intolérance alimentaire qui résulte de troubles de l'absorption ou de troubles enzymatiques. [4] Certaines réactions alimentaires indésirables peuvent être d'origines pharmacologiques, liées à la composition chimique de l'aliment, notamment ceux riches en histamine tels que les agrumes, le chocolat, les crustacés ou les noix. Enfin, les mécanismes engendrant certaines réactions alimentaires d'origine non immunologique ne sont pas élucidés dans leur intégralité à ce jour. [5]

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est définie par une réponse immunitaire spécifique et reproductible lors d'une exposition à une ou plusieurs protéines présentes dans le lait de vache. Cette allergie peut induire différents symptômes, essentiellement gastro-intestinaux mais également cutanés ou respiratoires. De nombreux systèmes d'organes (gastro-intestinal, respiratoire et/ou cutané) sont impliqués en fonction du type de réaction immunitaire, selon le rôle prédominant ou non des Immunoglobulines E (IgE), qui sera exposé dans la troisième partie de ce manuscrit. [6] [7] L'APLV

affecte environ 0,6 à 2,5% des enfants d'âge préscolaire, tout particulièrement les nourrissons, dotés d'un SI relativement immature, et ainsi d'autant plus sensibles aux facteurs environnementaux, ou ceux présentant un terrain atopique. La prévalence diminue avec l'âge et concerne moins de 0,5% des adultes.

[2] Dans 85 à 90% des cas, l'allergie au lait tend à disparaître avec l'âge, mais en laissant place à un risque majoré de développement d'eczéma atopique, d'allergie aux œufs ou encore d'asthme allergique dans les années qui suivent. [8]

L'estimation de la prévalence peut varier suite à de mauvaises interprétations des réactions présumées au lait. En effet, les manifestations cliniques de l'APLV restent aspécifiques, entraînant alors des erreurs de calcul de la prévalence. Un bilan diagnostique approprié et complet, comprenant essentiellement un dosage des IgE spécifiques, et/ou un test cutané, est ainsi nécessaire pour confirmer l'APLV et permettre l'introduction d'une alimentation adaptée, sans délai, chez les nourrissons concernés. L'objectif secondaire est aussi d'éviter à un enfant non allergique de suivre un régime inapproprié, pouvant affecter sa croissance et sa qualité de vie. [6] [9]

Ce travail est réalisé dans une démarche de mise en pratique au comptoir de l'officine. Il permet en effet d'apporter des conseils et des éléments de réponse aux nombreux questionnements ou craintes de la part des patientes dont les enfants sont ou seraient concernés par l'APLV. Il s'articule en quatre parties, en abordant tout d'abord les références nutritionnelles pour le nourrisson, puis la composition des différents laits de mammifères et les médiateurs impliqués dans l'APLV avant d'exposer un point pratique sur la clinique et le diagnostic de cette allergie, et enfin les stratégies de prise en charge et le rôle prépondérant du pharmacien d'officine.

PARTIE 1 : LES PARAMÈTRES NUTRITIONNELLES DU NOURRISSON

Il est essentiel de distinguer les besoins nutritionnels moyens (BNM) et les apports nutritionnels conseillés (ANC). Lorsque nous parlons de besoins, nous faisons référence à « la quantité d'un nutriment ou d'énergie nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telle que lors de la croissance, la gestation ou encore la lactation. » Le BNM est un besoin quotidien moyen au sein d'une population donnée mais généralement obtenu sur un nombre faible d'individus. L'ANC a été défini par l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) en 2001 et est calculé à partir du BNM. Il est « égal au BNM mesuré sur un groupe donné d'individus, correspondant à une moyenne des besoins individuels, auquel sont ajoutés deux écarts-types représentant le plus souvent chacun 15% de la moyenne, marge d'incertitude pour considérer la variabilité inter-individuelle et permettre de couvrir les besoins de la majeure partie de la population, soit 97,5% des individus ». L'ANC vaut alors 1,3 fois le BNM. [10]

À la suite des rapports d'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail (ANSES) en 2016, l'ANC a été remplacé par le terme de Référence nutritionnelle pour la population (RNP) dans le but d'harmoniser les termes employés pour une même notion. Parallèlement, deux nouveaux types de paramètres nutritionnels ont été définis : l'apport satisfaisant (AS) et l'intervalle de référence (IR).

L'AS correspond à « un apport quotidien moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant ». L'AS est utilisé lorsque la RNP ne peut être estimée par manque de données ou lorsque cette dernière ne « permet pas de satisfaire des critères de santé qui seraient plus pertinents que ceux utilisés pour estimer le BNM ». L'IR est une référence nutritionnelle dédiée aux macronutriments correspondant à « l'intervalle d'apports satisfaisants pour le maintien d'une population en bonne santé » et est donné en pourcentage de l'apport énergétique total (AET). [11]

Différents termes sont employés selon les articles cités dans cette première partie pour définir les paramètres nutritionnels. Dans un souci de clarté et d'harmonisation, les termes de RNP et d'IR seront utilisés pour les macronutriments et celui de RNP pour les micronutriments.

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les RNP chez l'enfant. Cette mission n'est pas aisée puisque la vitesse de croissance selon l'âge est variable, et d'ailleurs très rapide durant les trois premières années. Actuellement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un allaitement

exclusif de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois. Lorsque l'allaitement n'est pas possible ou non souhaité, des préparations lactées pour nourrissons sont disponibles. Elles sont commercialisées conformément à des réglementations particulières de fabrication et d'emploi qui suivent des normes françaises et européennes, précisées en quatrième partie de ce manuscrit. [12]

1) Apports hydriques

L'apport hydrique chez le nourrisson et le jeune enfant est relativement important, justifié par de fortes pertes d'eau extra-rénale et une faible capacité de concentration rénale, tout particulièrement avant l'âge de 4 mois. A titre d'illustration, les apports conseillés chez l'adulte varient entre 35 et 50 mL/kg/j soit 1L pour 1 000 kcals ingérées. Les nourrissons et les jeunes enfants, quant à eux, nécessitent plutôt un apport d'1,5L d'eau pour 1 000 kcals ingérées. Les apports doivent ainsi compenser les pertes par les selles, la peau, l'air expiré, les urines ainsi que les pertes liées aux multiples pathologies du jeune enfant dont les diarrhées et vomissements, et pouvant potentiellement entraîner des cas de déshydratation très sévères. [10]

De la naissance à 6 mois, l'AS est de 700 à 1000 mL/j. Selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), la consommation de lait maternel (contenant 87,5% d'eau), et/ou de préparation pour nourrisson, permettent de couvrir à eux seuls, les besoins hydriques du nourrisson jusqu'à 6 mois. De 6 mois à un an, l'AS se situe entre 800 et 1000 mL/j, puis de 1100 à 1300 mL/j jusqu'à 36 mois, avec une diversité des sources hydriques liées à la diversification alimentaire. [13]

2) Apports énergétiques

Au cours des deux premières semaines de vie, la masse corporelle du nourrisson tend à diminuer de 5 à 10%. Ce phénomène peut s'expliquer par le méconium (premières selles s'accumulant dans l'intestin in utero) et les excédents d'eau qui vont être éliminés après la naissance, mais aussi par un nouveau mode d'alimentation auquel le corps doit s'adapter. [14]

Les besoins énergétiques correspondent à la quantité d'énergie nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme d'un individu pour une masse donnée. L'objectif est d'apporter suffisamment d'énergie, via l'alimentation, tout en maintenant les calories consommées au plus proche des dépenses énergétiques, afin d'éviter tout déséquilibre énergétique. La dépense quotidienne résulte de la somme des coûts énergétiques nécessaires au métabolisme de repos (métabolisme basal), à la thermogénèse induite par l'alimentation et à celle induite par l'activité physique. Le métabolisme de repos représente 60 à 80% de la dépense énergétique quotidienne, 10% sont liés à la thermogénèse tandis que la part liée à l'activité physique fluctue entre 10 et 30% d'un individu à l'autre et dicte ainsi la part liée au métabolisme de repos. [15]

Afin de maintenir une croissance normale, un nourrisson nécessite un apport d'environ 110 kcal/kg/j jusqu'à 2 mois, d'environ 90 kcal/kg/j jusqu'à 3 mois, puis d'une moyenne de 80 kcal/kg/j jusqu'à l'âge

de 1 an. [13] Au cours des premiers mois de vie, les besoins énergétiques sont plus élevés en raison d'une dépense énergétique de base importante mais aussi d'une croissance rapide. L'énergie sera apportée par les macronutriments des aliments, à savoir les protéines, les glucides, et les lipides. [16]

3) Apports en protéines

Les protéines sont des macronutriments essentiels à l'organisme, qui participent à de nombreux mécanismes physiologiques grâce à leur rôle dans la structure et l'activité cellulaire. Elles représentent la source majoritaire en azote de l'organisme, et sont composées d'un enchainement linéaire ou ramifié d'acides aminés. Parmi les vingt acides aminés pouvant constituer les protéines, neuf sont qualifiés d'indispensables (histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, valine) puisqu'ils proviennent majoritairement de l'alimentation car ils sont synthétisés en quantité insuffisante par l'organisme pour couvrir les BNM, tandis que les onze autres (alanine, arginine, asparagine, acide aspartique, cystéine, glutamine, acide glutamique, glycine, proline, sérine, tyrosine) peuvent être synthétisés par voie endogène. Les protéines d'origine animale sont plus riches en acides aminés indispensables et plus digestes que celles d'origine végétale. [16], [17]

La RNP en protéines est notamment calculée en fonction de la composition en acides aminés, dont le taux varie de 15 à 24% au sein des aliments. Les RNP en protéines sont d'environ 2g/kg/jour jusqu'à trois mois, 1,5g/kg/jour jusqu'à six mois puis d'environ 1g/kg/jour. [12] En terme d'IR pour le nourrisson, les protéines représentent 7-15% de l'AET de 0 à 35 mois. [18]

4) Apports en lipides

Les lipides sont représentés par plusieurs classes d'acides gras (AG) aux fonctions multiples, notamment dans le développement cérébral. Dans l'alimentation, les AG sont retrouvés sous forme de triglycérides (TG) (trois AG liés à une molécule de glycérol), qui une fois hydrolysés permettront une absorption intestinale des AG libres et des monoglycérides. Le tissu adipeux blanc constitue une réserve énergétique pour l'organisme car ses adipocytes stockent les TG dans une large vacuole cytoplasmique. Les AG peuvent également être liés au glycérol via un groupement phosphate, formant ainsi des phospholipides. Leurs rôles sont divers : participation à la structure membranaire, régulation de fonctions physiologiques telles que l'inflammation en intervenant dans la synthèse des prostaglandines, ou encore dans la régulation de l'expression de certains gènes.

Le cholestérol, lipide complexe, est un constituant des membranes cellulaires. Il s'agit également du précurseur des hormones stéroïdiennes (œstradiol, testostérone, cortisol, aldostérone). Une consommation excessive d'abats, d'œufs, de fruits de mer ou encore de pâtisseries contribue aux effets néfastes du cholestérol, notamment dans le développement de plaques d'athérosclérose favorisant ainsi les accidents cardiovasculaires. [19]

Les AG peuvent d'une part être non essentiels (oméga-9 et les acides gras saturés (AGS)), et d'autre part essentiels (oméga-3 ou 6), c'est-à-dire ne pouvant être synthétisés de façon physiologique chez l'Homme, nécessitant donc un apport alimentaire pour l'organisme. Certaines graisses sont visibles et directement ajoutées dans les plats (huile, beurre...) tandis que d'autres sont dites « cachées » et présentes naturellement dans les ressources animales (viandes, poissons, fromages...) ou végétales (noix, graines...). [20]

Parmi les AG les plus courants, on retrouve :

- Les AGS, ne possèdent aucune double liaison au sein de leur chaîne carbonée, et sont représentés majoritairement dans l'alimentation et le lait maternel par l'acide palmitique (C-16 :0). Pour un enfant de moins de 6 mois, aucune recommandation particulière n'a été établie au sujet de la quantité d'AGS maximale à consommer quotidiennement. Au-delà de cet âge, l'ANSES préconise une diminution des apports, afin de se rapprocher de celui des adultes, à savoir maximum 12% de l'AET (tableau 1). Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, il est conseillé de respecter le taux d'AGS maximal à consommer. Les AGS sont retrouvés dans les graisses animales (beurre, fromage, lard...), végétales (huile de coco...), et les aliments transformés (pâtisseries, charcuterie...). Ils favorisent le dépôt de cholestérol au niveau artériel et représentent un risque athérogène à l'âge adulte. [20], [21]
- Les AG monoinsaturés, ont une seule double liaison, et sont représentés dans l'alimentation par les acides palmitoléique et oléique (membres des oméga-9)
- Les AG polyinsaturés, possèdent plusieurs doubles liaisons :
 - L'acide linoléique (AL), membre des oméga-6, précurseur de l'acide arachidonique (ARA), à longue chaîne.
 - L'acide α -linoléique (AAL), membre des oméga-3, précurseur de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), tous deux à longues chaînes.

Globalement, les oméga-6 sont fortement représentés dans l'alimentation courante (dans les noix, graines de tournesol, avocats, œufs...), et de manière plus importante que les oméga-3. L'ARA, l'EPA et le DHA utilisent la même voie d'allongement et de désaturation lors de leur conversion. Cependant, la synthèse du DHA présente des étapes supplémentaires à l'origine d'une conversion inefficace et très variable. Ces processus de synthèse respectifs expliquent en partie que la quantité d'ARA au sein de l'organisme chez l'Homme soit généralement supérieure à celle du DHA, en plus du fait que notre alimentation actuelle demeure riche en oméga-6, au détriment des oméga-3. Il est donc indispensable d'apporter suffisamment de DHA par l'alimentation en consommant par exemple des poissons gras (saumon, maquereau...) ou, à défaut, des aliments enrichis en oméga 3, d'autant plus que le DHA fait partie des constituants membranaires des cellules nerveuses qui interviennent dans la conduction des signaux nerveux cérébraux, et donc le développement cérébral, au même titre que l'ARA. Chez les

nourrissons de moins de 6 mois, la RNP en DHA est de 0.32% des acides gras totaux (AGT) (tableau 1) et l'apport est couvert par le lait maternel ou les préparations pour nourrisson enrichis en DHA. [22], [23]

Les lipides ont une implication particulière en termes d'AET. En effet, afin de développer une croissance normale, l'ANSES recommande un apport lipidique évalué entre 45 et 50% de l'AET chez les enfants de moins de 3 ans. L'EFSA recommande 40% de l'AET jusqu'à 1 an puis une diminution progressive à 35-40% de l'AET jusqu'à 3 ans. Enfin, le rapport FAO-OMS (Food and Agriculture Organization of the United States – Organisation mondiale de la santé) préconise une diminution progressive pour s'approcher des 35% des AET entre 6 et 24 mois puis 25% au-delà des 2 ans. Les principaux types d'acides gras, chez le nourrisson et le jeune enfant de moins de 3 ans, sont répertoriés dans le tableau 1. De manière globale, il est important de prendre en considération les types d'acides gras consommés et leurs proportions respectives, notamment lors de la diversification alimentaire. La meilleure façon de préserver un équilibre lipidique est d'introduire une alimentation variée. [20], [21]

Les types d'acides gras	Références nutritionnelles pour un enfant de moins de 6 mois	Références nutritionnelles pour un enfant de 6 mois à 3 ans
Acide linoléique (oméga 6)	2,7% AET	Min 2,7% AET
Acide α-linoléique (oméga 3)	0,45% AET	Min 0,45% AET
ARA	0,5% AGT	--
DHA	0,32% AGT	70 mg
EPA + DHA	EPA < DHA	--
Acides gras saturés	--	Maximum 12% AET

Tableau 1 : Références nutritionnelles en lipides pour un nourrisson par classe d'âge (les valeurs sont exprimées en % de l'AET ou % des AGT pour un lait apportant, pour 100mL reconstitués, 70 kcal et 3,4g de lipides totaux) [19], [21]

-- absence de données

5) Apports en glucides

Les glucides représentent environ 45% de l'AET chez un enfant de moins de 3 ans et jusque 55% chez un adulte. L'apport quotidien de glucides est essentiellement représenté par le lactose et couvert par le lait maternel ou infantile jusqu'à environ 6 mois, puis à travers la diversification alimentaire, tout en évitant les sucres « ajoutés » et en favorisant les sucres « naturels » des fruits frais. Les glucides sont classés en plusieurs groupes selon leur taille : les monosaccharides (glucose, galactose, fructose), les

disaccharides (saccharose, lactose, maltose, isomaltulose, tréhalose) et les glucides complexes (oligosaccharides, polysaccharides (amidon, cellulose)). [10]

Les aliments contenant des glucides sont classés selon l'index glycémique (IG), se référant à l'effet produit sur la glycémie au cours des 2 heures suivant l'ingestion. Lorsque l'IG est inférieur à 55, il est faible, et les glucides sont donc digérés « lentement ». Il s'agit globalement des légumes, des légumineuses, de la viande, du lait entier et demi-écrémé, et de certains fruits frais (pomme, poire, orange, pamplemousse...). Entre 55 et 70, l'IG est modéré et concerne par exemple le pain complet, les flocons d'avoine, le riz et certains fruits (melon, cerises, raisins secs, ananas, abricot). Au-delà de 70, l'IG est élevé car les glucides sont digérés rapidement et augmentent fortement la glycémie. Cela concerne la pomme de terre, le pain de mie et le pain blanc, les biscottes et les confiseries.

L'IG d'un aliment peut être baissé de différentes façons : en consommant des pâtes al dente, en réduisant la cuisson des légumes, en mangeant les pommes de terre cuites froides, sous forme de salade, afin que l'amidon soit plus résistant à la digestion. [24]

La consommation de boissons sucrées de type sodas et le recours croissant à la restauration rapide augmentent chez les jeunes enfants, et sont à l'origine d'un taux important de surpoids (un indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 29,9 kg/m²) et d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) dans cette population. En France, en 2006, 18% des enfants âgés de 3 à 17 ans étaient concernés dont 3,5% présentaient une obésité. [25] Malgré la « mauvaise réputation » des glucides, ils ne sont pas à éliminer de l'alimentation des nourrissons. En effet, ils sont dotés d'un fort pouvoir énergétique, rapidement utilisable par l'organisme et contribuent notamment à la croissance des tissus fondamentaux de l'organisme. Enfin, les polysaccharides contenus dans les aliments d'origine végétale participent au développement du microbiote intestinal et du SI, et préviennent les phénomènes de constipation en augmentant le volume du bol alimentaire. [26]

6) Références nutritionnelles en vitamines

Parmi l'ensemble des vitamines, on peut distinguer celles qui sont liposolubles (A, D, E, K) et stockées dans les tissus, de celles qui sont hydrosolubles (groupe B et C), donc non retenues par les tissus et dont le risque de surdosage est moins élevé que pour le premier groupe. Certaines de ces vitamines sont citées ci-dessous.

A) Vitamine A

La vitamine A est représentée par l'ensemble des molécules qui possèdent des propriétés biologiques semblables à celles du rétinol, principal précurseur de la vitamine A active, et retrouvé majoritairement dans les foies animaux, l'huile extraite des foies de poissons ainsi que dans les produits laitiers. Les caroténoïdes, seconde classe de précurseurs de la vitamine A active, sont retrouvés dans les végétaux, par exemple : la patate douce, les carottes, les épinards, les pissenlits, ou la laitue. La vitamine

A joue un rôle déterminant dans la croissance, la prolifération et le maintien des cellules épithéliales, la formation du pigment visuel des cônes et des bâtonnets, l'expression de gènes, mais elle comporte également des propriétés antioxydantes. La RNP est calculée selon un équivalent d'activité en rétinol qui est de l'ordre de 300 à 400 µg/j chez l'enfants de moins de trois ans (tableau 2). [27]

B) Vitamines B

La **vitamine B₆** joue un rôle prépondérant en tant que cofacteur enzymatique dans plus d'une centaine de réactions biochimiques. Ces réactions sont notamment impliquées dans le métabolisme des acides aminés, des glucides et des acides gras. On la retrouve essentiellement dans les céréales, les fruits, à l'exception des agrumes, le poisson, les foies de bœuf, de veau et de porc. Les RNP sont de l'ordre de 0,1 à 0,3 mg/j chez les enfants de moins d'un an (tableau 2). [28], [29]

La **vitamine B₉** est présente sous forme naturelle dans l'alimentation, avec les folates, et sous forme synthétique, plus stable avec l'acide folique. Il s'agit d'un élément indispensable à la croissance cellulaire grâce à son rôle de précurseur des tétrahydrofolates, métabolites impliqués dans la synthèse des bases nucléiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et donc dans la division cellulaire. Elle est ainsi indispensable pendant l'enfance, l'adolescence ainsi que pendant la grossesse pour son rôle supplémentaire dans le développement du fœtus et notamment dans la fermeture du tube neural. La vitamine B₉ est retrouvée dans les légumes à feuilles vertes (choux, épinards, blettes, brocolis...), les oranges, les asperges, les foies (de poulet, bœuf...) et la levure de bière. La RNP du nourrisson est de 65 µg/j jusqu'à 6 mois puis augmente jusqu'à 150 µg/j vers l'âge de 1 an (tableau 2). [14], [30]

La **vitamine B₁₂** se trouve principalement dans les produits laitiers, les œufs, les abats, la volaille et les fruits de mer. Elle est synthétisée par les micro-organismes présents dans le système digestif animal et notamment celui des ruminants. Elle est ensuite mise en réserve dans les muscles, le foie mais aussi libérée dans le lait et les œufs. De ce fait, une carence en B₁₂ est plus courante chez les enfants allaités par des mères végétaliennes. Tout comme pour la vitamine B₉, son rôle en tant que cofacteur est essentiel dans la synthèse de l'ADN et des tissus, et dans le développement neurologique du nourrisson. [31] Les carences en vitamines B₉ ou B₁₂ sont également connues pour être à l'origine d'anémies chroniques potentiellement sévères, qualifiées d'anémies mégaloblastiques ou macrocytaires en raison de l'augmentation du volume des hématies induite par le défaut de division cellulaire. La RNP en vitamine B₁₂ est de 0,4 µg/j jusqu'à 6 mois puis 1,5 µg/j jusqu'à 3 ans (tableau 2).

C) Vitamine D

Les apports quotidiens en vitamine D proviennent essentiellement de l'exposition solaire mais également de la consommation de produits riches en vitamine D. Parmi ces aliments, on peut citer les poissons gras (hareng, sardines, saumon...), le jaune d'œuf, les abats, le chocolat noir ainsi que les produits laitiers qui représentent la principale source de vitamine D chez les nourrissons et les jeunes

enfants. Cette vitamine intervient dans l'homéostasie phospho-calcique notamment en régulant le renouvellement osseux, l'absorption intestinale du calcium et la réabsorption rénale du calcium et du phosphore, ce qui lui confère un rôle dans la minéralisation osseuse et cartilagineuse. [32] Bien que les nourrissons possèdent des réserves de vitamine D jusqu'à 4 à 6 mois, une supplémentation semble nécessaire dès la naissance, à raison de 1000 UI/j. En effet, tant dans le lait maternel que dans les préparations lactées, la concentration en vitamine D est insuffisante pour couvrir les RNP du nourrisson, à savoir 400UI/j jusqu'à un an puis 600 UI/j jusqu'à 3 ans (tableau 2). [14], [33]

D) Vitamine K

La vitamine K est essentiellement retrouvée dans le brocoli, les haricots verts, le chou frisé, l'épinard et les huiles végétales. Elle intervient dans l'activation de certains facteurs de la coagulation sanguine et dans le métabolisme osseux. Un nourrisson de moins de 6 mois nécessite 5 µg de vitamine K par jour. Afin de prévenir la maladie hémorragique du nourrisson, un nourrisson en bonne santé de 36 semaines de gestation nécessite une supplémentation orale de vitamine K : une dose de 2 mg à la naissance ou peu après, une deuxième dose entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour et une troisième un mois après la naissance. Pour un enfant nourri par un allaitement maternel exclusif, des doses supplémentaires peuvent être envisagées sur avis médical. [14], [34]

7) Références nutritionnelles en minéraux et oligoéléments

Les sels minéraux sont retrouvés en grande quantité dans l'organisme. Certains d'entre eux sont cités ci-dessous, tels que le sodium, le potassium, le chlore et le calcium. On parle d'oligoéléments, ou éléments de traces, lorsqu'ils se trouvent en très petites quantités, tels que le fer, l'iode, et le zinc.

A) Sodium, Chlore et Potassium

Le sodium, le chlore et le potassium sont des éléments étroitement liés participant à la régulation des équilibres hydroélectrolytique et acido-basique, de l'osmolarité sanguine et tissulaire ainsi qu'à la transmission des influx nerveux et musculaires et au métabolisme cellulaire.

Le sodium, cation extra-cellulaire, est fortement associé au chlore, anion extra-cellulaire, sous forme de chlorure de sodium (NaCl). En raison de la forte capacité de régulation rénale de la natrémie, les apports en sodium, quelle qu'en soit l'importance, peuvent facilement être tolérés par l'organisme. [29] Néanmoins, des apports réguliers et élevés en sodium ne sont pas recommandés puisqu'aucun bénéfice nutritionnel n'a été démontré. D'autre part, une consommation excessive en sel semble être à l'origine d'un risque accru de développer à terme une hypertension artérielle ou un cancer de l'estomac. [35], [36]

Le potassium, cation intra-cellulaire majeur, joue un rôle essentiel dans la fonction cardiaque, raison pour laquelle une hypokaliémie peut potentiellement mener à des troubles du rythme cardiaque. L'apport de cet élément n'est donc pas à négliger et doit satisfaire les besoins nutritionnels du nourrisson dans

des proportions adaptées au niveau de la consommation des autres minéraux. Les légumes, les fruits et plus particulièrement les bananes, les céréales ou encore le chocolat constituent des sources alimentaires riches en potassium. [10], [29]

B) Calcium

Le calcium participe à 99% à la structure des os et des dents, mais intervient également dans la coagulation sanguine, la contraction musculaire, la conduction nerveuse... Les produits laitiers, certains légumes à feuilles vertes, les fruits secs et quelques eaux minérales en constituent la principale source. [37] Les apports dépendront de la biodisponibilité du calcium des aliments, des capacités d'absorption intestinale, et de l'apport en vitamine D. La RNP en calcium d'un nourrisson de 0 à 12 mois est d'environ 200-260 mg/j (tableau 2). [14]

C) Fer

Le fer se présente sous deux entités au sein de l'organisme : le fer hémique d'origine animale sous forme d'ion ferreux (Fe^{2+}), facilement absorbé par l'organisme, et le fer non hémique d'origine végétale sous forme d'ion ferrique (Fe^{3+}). Cet oligo-élément, lié à l'hème de l'hémoglobine participe au transport de l'oxygène dans la circulation sanguine. Il permet également le stockage de l'oxygène dans les muscles par l'intermédiaire de la myoglobine et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la respiration. Un nourrisson né à terme présente des concentrations sanguines en hémoglobine élevées en comparaison aux valeurs de référence chez l'adulte, accompagnées d'une concentration sanguine riche en fer jusqu'à six mois. La RNP en fer d'un nourrisson né à terme représente 1mg/kg/j alors qu'un prématuré nécessite entre 2 et 4 mg/kg/j. La carence en fer est la plus courante des carences en micronutriments chez les enfants. Une supplémentation est donc indispensable en cas d'anémie (taux d'hémoglobine < à 14 g/dL), si le nourrisson grandit dans une zone de forte prévalence de carences en fer, ou si son alimentation est pauvre en fer. [38]

D) Iode

L'iode intervient dans la fabrication des hormones thyroïdiennes dont les besoins chez la femme enceinte sont au minimum doublés, et ce essentiellement jusqu'à 20 semaines de gestation, période pendant laquelle la glande thyroïdienne n'est pas entièrement fonctionnelle. Une carence en iode peut être à l'origine de crétinisme, associant une déficience mentale (mémoire, cognition) et physique. L'OMS recommande un apport d'iode d'environ 250 μ g/jour chez la femme enceinte et allaitante. Cet oligo-élément est essentiellement retrouvé dans les produits d'origine marine tels que les poissons, crustacés, algues, mais aussi dans les produits laitiers. La RNP d'un enfant de moins d'un an est d'environ 110-130 μ g/jour (tableau 2). [14], [39]

E) Zinc

Une carence légère en zinc chez le nourrisson peut fréquemment entraîner une alopécie, des diarrhées, une dermatite et un manque d'appétit. Dans le cas d'une carence modérée, un retard de croissance et de développement cognitif, une diminution des fonctions du SI ainsi qu'un ralentissement de la cicatrisation des plaies peuvent se manifester. La RNP en zinc se situe entre 2 et 3 mg/jour pour des enfants de la naissance à 3 ans (tableau 2). [14]

F) Conclusion

Le tableau 2 ci-dessous reprend les RNP en vitamines, minéraux et oligoéléments vus précédemment, selon trois classes d'âge et jusqu'à l'âge de 3 ans.

	Nourrisson de 0 à 6 mois	Nourrisson de 7 à 12 mois	Enfant de 1 à 3 ans
Vitamines			
Vitamine A	400 µg EAR/j *	350 µg EAR/j *	300 µg EAR/j *
Vitamine B6	0,1 mg/j	0,3 mg/j	0,5 mg/j
Vitamine B9	65 µg/j	80 µg/j	150 µg/j
Vitamine B12	0,4 µg/j	1,5 µg /j	1,5 µg/j
Choline	125 mg/j	150 mg/j	200 mg/j
Vitamine C	40 mg/j	50 mg/j	15 mg/j
Vitamine D	400 UI/j	400 UI/J	600 UI/j
Vitamine E	4 mg/j	5 mg/j	6 mg/j
Vitamine K	5 µg/j	10 µg/j	30 µg/j
Minéraux			
Sodium	110 mg/j	370 mg/j	800 mg/j
Potassium	400 mg/j	750 mg/j	800 mg/j
Chlore	170 mg/j	570 mg/j	1200 mg/j
Calcium	200 mg/j	260mg/j	700 mg/j
Phosphore	100 mg/j	275 mg/j	460 mg/j
Magnésium	30 mg/j	75 mg/j	80 mg/j
Oligoéléments			
Fer	0.27 mg/j	11 mg/j	7 mg/j
Iode	110 µg/j	130 µg/j	90 µg/j
Zinc	2 mg/j	3 mg/j	3 mg/j
Cuivre	0,3 mg/j	0,5 mg/j	0,8 mg/j
Sélénium	12,5 µg/j	15 µg/j	15 µg/j
Fluor	0.01 mg/j	0.5 mg/j	0.7 mg/j

Tableau 2 : Références nutritionnelles en vitamines, minéraux et oligoéléments pour l'enfant par classe d'âge de 0 à 3 ans [14], [17], [33], [40]

*EAR : Equivalent d'activité en rétinol

PARTIE 2 : LA COMPOSITION DU LAIT DE DIFFÉRENTES ESPÈCES DE MAMMIFÈRES ET LES MÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS L'APLV

1) Production et consommation mondiale des laits

A) Généralités

Le lait d'origine animale est le produit naturel issu de la sécrétion de la glande mammaire femelle. Il a été introduit dans l'alimentation humaine il y a environ 9000 ans. Le lait de vache constitue le type de lait le plus consommé au monde, représentant 81% de la production laitière mondiale. Néanmoins, le recours au lait d'autres espèces de mammifères a progressivement pris de l'ampleur. On peut notamment citer le lait de bufflone représentant 15% de la production mondiale, le lait de chèvre (2%), le lait de brebis (1%) et le lait de chamelle (0,5%). D'autres animaux laitiers moins communs tels que les yaks, chevaux, rennes, ânesses ou wapitis représentent une infime part du marché mondial. [41] La consommation des laits issus d'espèces non bovines a doublé depuis 1961, avec en moyenne 10 litres de lait par habitant et par an consommés en 1961 contre 20 litres en 2017. Les régions d'Afrique de l'Ouest et d'Asie du Sud sont particulièrement concernées. [42]

B) Répartition géographique des différentes espèces d'animaux laitiers

La présence des espèces laitières dans les élevages varie d'un pays à l'autre et dépend de la disponibilité en fourrage et en eau, du climat, de la demande, du marché et des traditions alimentaires. À titre d'exemple, la production laitière s'intensifie plus lentement dans les pays d'Afrique que dans les autres pays en développement en raison de conditions climatiques défavorables.

Dans les pays développés, la quasi-totalité de la production laitière est d'origine bovine. Le lait bovin représente également 75% de la production laitière en Afrique sub-saharienne, 60% en Asie, et presque la totalité en Amérique latine.

L'élevage de bufflonnes nécessite des régions tropicales humides. Cette condition climatique est une des raisons pour lesquelles la bufflone représente la principale source de lait en Asie du Sud. Les plus grands éleveurs de bufflonnes laitières sont l'Inde et le Pakistan, pays dans lesquels le rendement est plus important que pour celui du lait issu des vaches laitières. [41]

Les chèvres laitières sont majoritairement élevées dans les pays en développement mais c'est en Europe et en Amérique du Nord que la sélection génétique est principalement effectuée. Celle-ci a permis d'augmenter significativement les rendements laitiers et la durée de la période de lactation. Dans les

régions arides et semi-arides telles que rencontrées en Asie ou en Afrique, la production est particulièrement importante, représentant respectivement 58% et 24% de la production de lait de chèvre mondiale. Le lait y est consommé essentiellement sous forme liquide et non transformée. Une fraction minoritaire de ce lait est transformée en produits laitiers dans les pays d'Europe et d'Amérique latine essentiellement. [41], [43] Les chèvres et les brebis sont familièrement appelées « animaux laitiers des pauvres » puisqu'elles offrent de faibles coûts de production, un renouvellement de génération rapide permettant ainsi une production précoce de lait, et des périodes de gestations courtes apportant plus fréquemment une quantité de lait adaptée.

Les chamelles sont élevées dans les terres arides d'Afrique et d'Asie. Les nomades en sont les plus grands consommateurs et la Somalie demeure le plus grand producteur de lait de chamelle dans le monde, suivie par le Kenya et le Mali. Le lait de jument est essentiellement consommé dans les steppes d'Asie centrale où le koumiss, une boisson lactée alcoolisée traditionnelle, est produite par fermentation. Enfin, les élevages de yaks se situent dans les régions de haute montagne et représentent la principale source de lait et de produits laitiers en Mongolie. [41], [42]

C) Production mondiale de lait et de produits laitiers

D'après les données de la FAOSTAT (*Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database*), la production mondiale de lait, toutes espèces confondues, a représenté 809 millions de tonnes en 2016. Elle a fortement augmenté au fil des décennies et tout particulièrement ces vingt dernières années (+ 14,3 millions de tonnes par an, entre 2000 et 2016). L'Inde, la Chine mais aussi certains pays d'Afrique du Nord ont vu leur cheptel de vaches laitières augmenter afin de satisfaire les besoins croissants de leur population. C'est donc depuis les années 70 que la production de lait s'est considérablement développée en Asie du Sud. Parmi les pays en développement, l'Inde représente le principal moteur de la croissance de la production laitière avec 22% de la production mondiale de lait. Elle est suivie par les Etats-Unis, la Chine, le Pakistan et le Brésil, mais contribue peu aux échanges internationaux de lait et des produits laitiers. Les principaux exportateurs de lait et de produits laitiers sont les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et l'Union Européenne. Enfin, la France représente le 2^{ème} pays européen producteur de lait derrière l'Allemagne, et le 8^{ème} producteur mondial. [42], [44]

La filière laitière représente ainsi un acteur majeur de l'économie française. Trois quarts de sa production sont transformés en produits laitiers destinés au grand public (laits, yaourts, fromages, beurre...) et le dernier quart en produits intermédiaires utiles aux secteurs alimentaires, pharmaceutique et chimique. Globalement, sur 10 litres de lait produits en France, 4 sont exportés, majoritairement sous forme de fromages et de produits secs (poudre de lait) ou encore sous forme de produits de grande consommation (yaourts...). [45]

D) Consommation mondiale de lait et de produits laitiers

La consommation mondiale moyenne de lait en 2017, toutes espèces confondues, s'élève à 113kg en équivalent lait par habitant. Cette valeur varie fortement d'un pays à l'autre car elle est sous l'influence de plusieurs facteurs. En effet, selon le pouvoir d'achat des ménages ou le niveau d'importation de produits laitiers dans le pays, la consommation de lait peut varier considérablement entre les pays. De plus, des raisons historiques et culturelles peuvent expliquer le taux de consommation de lait par habitant et par an. Dans certains pays en voie de développement, une longue tradition de production et de consommation laitière a été bâtie autour du rôle diététique crucial accordé au lait. La majorité de ces pays se situent dans la région méditerranéenne, au Proche-Orient, dans le sous-continent indien, en Afrique occidentale, dans les hauts plateaux d'Afrique de l'Est et dans certains pays d'Amérique du Sud. A l'inverse, les régions tropicales ne sont pas concernées par cette tradition étant données les conditions de température et d'humidité défavorables à la domestication de nombreux mammifères laitiers. [42], [44]

La France est un grand consommateur et producteur de lait et de produits laitiers, et s'inscrit logiquement en tant que premier consommateur de beurre et de fromages dans le monde. L'enquête CCAF (Comportements et Consommations Alimentaires en France) mesure les consommations alimentaires réelles des Français. En 2015, 80% des Français âgés de 3 à 75 ans consommaient quotidiennement des produits laitiers. [45]

2) Aspects nutritionnels du lait de différentes espèces de mammifères et du lait maternel

A) Composition nutritionnelle du lait de vache

a) Apport énergétique

Le lait constitue une source d'énergie permettant de couvrir les besoins nutritionnels recommandés chez le nourrisson, mais il s'agit aussi d'un aliment bénéfique à tout âge de la vie. Le lait de vache apporte à lui seul 62kcal pour 100g de lait entier. Cet apport énergétique est fortement corrélé à sa teneur en matières grasses et ainsi au type de lait produit. Tandis que le lait entier est le plus riche en lipides (minimum 3,5%), le lait écrémé est débarrassé quasi intégralement de ses matières grasses (maximum 0,5%), et le lait demi-écrémé en conserve un taux compris entre 1,5 et 1,8%. [46]

b) Composition protéique

Le lait de vache contient environ 30 à 35g de protéines par litre de lait, soit environ 3,3% de la composition globale du lait (tableau 3). Il existe environ 25 protéines différentes dans le lait qui sont potentiellement allergisantes, à un degré plus ou moins important selon les individus. Les protéines sont réparties en deux groupes aux propriétés physico-chimiques distinctes, pouvant chacun participer au déclenchement de l'APLV : d'une part, les protéines sériques constituant le lactosérum, majoritairement

la β -lactoglobuline (BLA) et l' α -lactalbumine (ALA), et d'autre part les caséines. Il existe différents types de caséines dont l' α_{s1} -caséine (α_{s1} -CN) et la β -caséine (β -CN), majoritaires dans le lait de vache (tableau 4). Il est possible de séparer ces deux groupes de protéines dans des conditions de pH et de température bien précises. En effet, à 20°C et au pH isoélectrique des caséines (pH=4,6), celles-ci sont alors dépourvues de charges ioniques et vont précipiter dans le milieu aqueux que représente le lait, tandis que les protéines du lactosérum conservent leurs charges et resteront solubles. [4]

Selon la FAOSTAT, le lactosérum est la fraction liquide du lait obtenue après extraction du caillé (produit de coagulation du lait) lors de la fabrication du fromage. [44] Seules 20% des protéines de lait proviennent du lactosérum, les caséines représentant 80 % de la matière azotée totale dans le lait de vache. [47]

c) Composition lipidique

Les lipides du lait ont un rôle de nutriments dans le métabolisme énergétique et forment la structure de base des membranes cellulaires. Il y a environ 33g de lipides par litre de lait entier, soit 3,3% de la composition globale du lait (tableau 3), représentés à 96% par des TG, à environ 2% par des diacylglycérols, à environ 1% par des phospholipides, et à moins de 0,5% par du cholestérol et par des AG libres (figure 1).

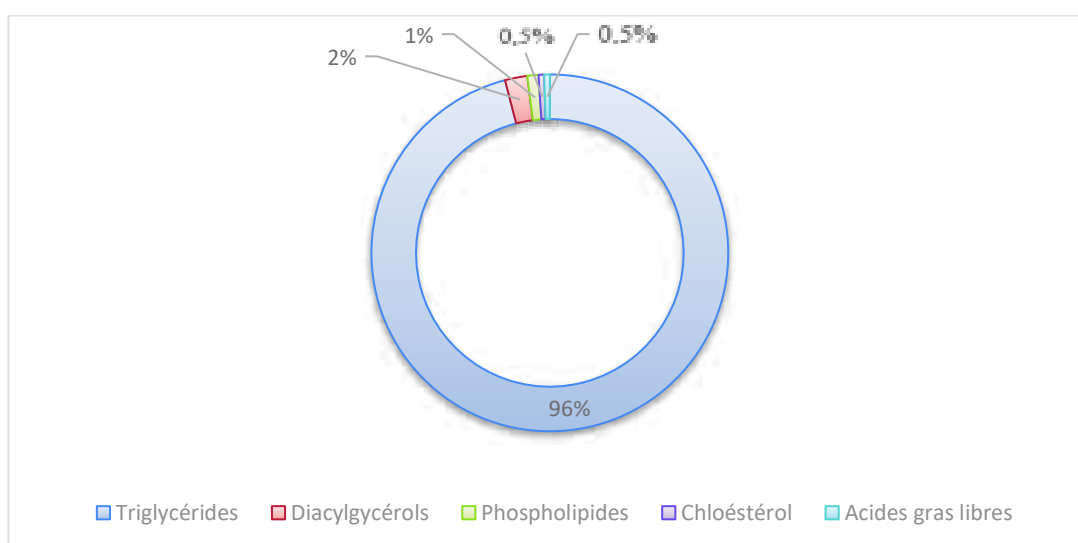


Figure 1 : Composition lipidique du lait de vache exprimée en % [48]

Plus de la moitié des lipides du lait, soit environ 19 g/L, sont représentés par des acides gras saturés, dont un apport élevé contribue à la prise de poids, à l'obésité et à l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Certains d'entre eux, tels que les acides laurique (C12 : 0), myristique (C14 : 0) et palmitique (C16 : 0) participent à l'augmentation du cholestérol sanguin. En revanche, ceux à chaînes courtes ou moyennes semblent avoir des effets favorables sur la santé. A titre d'exemple, l'acide caprylique (C8 : 0) présente des activités antivirales et antitumorales.

Les AG monoinsaturés présentent des effets bénéfiques sur la santé humaine. Ils sont majoritairement décrits par l'acide oléique (8g/L de lait), de la famille des oméga-9, qui participe à la réduction de la concentration du cholestérol plasmatique. [43], [48]

L'ARA, AG de la famille des oméga-6 et dérivé des phospholipides membranaires, est un précurseur de substances biologiquement actives : les leucotriènes (médiateurs de la réponse immunitaire), les prostaglandines (médiatrices de l'inflammation, cytoprotectrices, vasodilatatrices) et les thromboxanes (régulateurs du tonus vasculaire). Par conséquent et comme cela a été présenté en première partie, l'ARA joue un rôle prépondérant dans le développement physiologique du nourrisson. [49]

d) Composition glucidique

o Le lactose

Le lactose est le principal glucide du lait de vache, représentant environ 4,7% de la composition globale du lait (tableau 3), et que l'on trouve exclusivement dans le lait de mammifères. Sa production a lieu directement dans les glandes mammaires, par l'assimilation de glucose. La proportion de glucose sanguin absorbé par la glande mammaire représente environ 60-85% du glucose total sanguin, dont 20% est reconverti en lactose. En effet, les cellules de la glande mammaire sont incapables de synthétiser du glucose à partir d'autres précurseurs puisqu'elle est dépourvue de glucose-6-phosphatase, enzyme indispensable à la néoglucogénèse.

Le glucose sanguin passe à travers la membrane basale des cellules épithéliales mammaires par diffusion facilitée, via un transporteur GLUT. Ce même transporteur permet de faire entrer une partie du glucose dans la lumière du Golgi tandis que d'autres molécules de glucose sont converties en UDP-glucose puis en UDP-galactose par action enzymatique. Ainsi, le lactose est formé dans l'appareil de Golgi par liaison d'une molécule de glucose à une molécule d'UDP-galactose avec l'aide de la lactose synthase. Enfin, le lactose, associé à de l'eau, est incorporé dans les vésicules d'exocytose et sera libéré dans la lumière alvéolaire selon un mode de sécrétion mérocrine : la membrane des vésicules fusionne avec la membrane plasmique cellulaire, et le lactose contenu à l'intérieur des vésicules est sécrété vers les canaux galactophores. Ce disaccharide régule les mouvements d'eau vers la lumière alvéolaire par un phénomène d'osmose et ainsi le volume de lait produit. [50], [51]

o L'intolérance au lactose

Dans la population courante, il existe une confusion courante entre l'intolérance au lactose et l'APLV en raison d'une symptomatologie plutôt similaire, à l'origine de restrictions alimentaires inutiles et inadaptées.

L'intolérance au lactose désigne officiellement le développement de symptômes cliniques restreints au système gastro-intestinal de type crampes ou douleurs abdominales, ballonnements, flatulences,

diarrhées, parfois nausées-vomissements, après l'ingestion d'une quantité significative de lactose. Dans la plupart des cas, ce syndrome est lié à une mauvaise digestion de ce disaccharide, qui dépend d'une enzyme bien identifiée, la lactase. Celle-ci a pour rôle d'hydrolyser le lactose en glucose et en galactose dans la lumière de l'intestin grêle, permettant ainsi leur absorption. Le passage de ces deux monosaccharides dans les entérocytes doit se faire contre le gradient de concentration et met en jeu un transport actif secondaire impliquant des transporteurs sodium-glucose présents dans la bordure en brosse des entérocytes. [52]

L'origine la plus fréquente d'intolérance au lactose demeure la diminution radicale du niveau d'expression de lactase entre l'enfance et l'âge adulte, avec une activité enzymatique résiduelle pouvant être évaluée à seulement 10% de celle d'un nourrisson. Ce phénomène physiologique concernerait entre 65 et 75% de la population humaine (phénotype lactase non persistante : LNP), tandis que certains conservent malgré tout des taux importants de lactase, réduisant le risque de développer une intolérance au lactose (phénotype lactase persistante : LP). A l'inverse de celle des autres mammifères, la lactase de l'humain ne serait pas inductible et ne serait pas synthétisée selon les apports individuels de lactose. La réduction des apports en lactose dans l'alimentation quotidienne n'expliquerait donc pas la baisse d'expression de l'enzyme. Par ailleurs, la transcription du gène de la lactase est sous la dépendance d'un promoteur sujet à un polymorphisme bien démontré, ne mettant parfois en jeu qu'un seul acide nucléique. Ces modifications mineures peuvent changer la sensibilité du promoteur aux modulateurs de la transcription (la méthylation de l'ADN en tant qu'inhibiteur de la transcription, ou la liaison de facteurs de transcription en tant qu'activateurs), et impacter le niveau de transcription du gène et donc la quantité de lactase synthétisée. [52] La distribution mondiale des phénotypes LP et LNP a probablement été influencée depuis des centaines d'années par les flux migratoires massifs, et le polymorphisme observé pour le promoteur du gène de la lactase constitue une cause majeure de l'existence de ces deux phénotypes. Plus rarement, un déficit congénital quantitatif ou qualitatif en lactase peut s'observer dès la naissance, du fait de mutations impliquant directement le gène codant pour l'enzyme. Enfin, un déficit peut également être secondaire à toute pathologie en rapport avec des lésions des muqueuses intestinales, comme par exemple une chirurgie digestive, des infections digestives, des maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, la maladie cœliaque ou l'APLV. [53]

L'absence de lactase a donc pour conséquence une persistance du lactose dans le tube digestif. S'agissant d'un composé osmotiquement actif, des molécules d'eau seront attirées dans la lumière intestinale, à l'origine des diarrhées aqueuses observées en cas d'intolérance. De plus, un relais sera effectué par les bactéries de la flore digestive qui vont métaboliser le lactose, présent en grandes quantités, par des processus fermentatifs afin de compenser le déficit d'absorption. Il en résulte une production bactérienne

accrue de gaz composés d'hydrogène, de dioxyde de carbone notamment, à l'origine des ballonnements et des flatulences. [53], [54]

Ainsi, l'implication ou non du SI représente la différence fondamentale entre l'intolérance et l'allergie au lait de vache, sans présager lesquels des nutriments en sont responsables.

L'intolérance au lactose touche essentiellement les enfants de 5-6 ans et les adolescents, elle est irréversible et ne dépend en aucun cas du SI. Un régime pauvre en lactose est alors recommandé plutôt qu'une éviction complète, avec une détermination préalable de la quantité tolérée propre à chaque individu. A l'inverse, l'APLV touche essentiellement les nourrissons, tend à disparaître vers 2-5 ans et est sous l'action directe du SI. [54], [55]

e) Compositions minérale et vitaminée

Bien que la fraction minérale dans le lait de vache soit seulement de 8-9g/L, le rôle des minéraux demeure vital. Ceux-ci sont impliqués dans l'activité des cofacteurs enzymatiques et des métalloprotéines, dans la formation des os, l'absorption des nutriments ou encore dans l'osmolarité des compartiments liquidiens. [43] De plus, les ions sont essentiels au maintien de la stabilité des micelles de caséines dont le rôle est évoqué à la fin de cette partie.

Le sodium (43mg pour 100g de lait de vache), le potassium (156mg), et le chlore (87mg) sont essentiellement diffusibles. Les autres minéraux, à savoir le calcium (112mg), les ions phosphates (94mg) et le magnésium (11mg) sont en partie liés aux micelles de caséines. Il est à noter que le lait de vache présente une très faible teneur en fer (0,1mg), et que sa composition minérale varie au cours de la lactation (notamment le sodium et le chlore) et selon le régime alimentaire de l'animal. [49], [56], [57]

Le lait constitue la meilleure source alimentaire de calcium, et tout particulièrement le lait de vache, dont la concentration calciqye s'élève à 112mg pour 100g de lait entier contre 32mg dans le lait maternel. Les apports journaliers recommandés en calcium augmentent avec l'âge, avec 200mg chez le nourrisson de 0 à 6 mois, 260 mg de 7 à 12 mois, 700 mg chez l'enfant de 4 à 6 ans, 900 mg chez l'enfant de 7 à 9 ans, 1200 mg jusqu'à 19 ans pour enfin représenter 950mg à l'âge adulte.

Le lait de vache contient également de nombreuses vitamines, dont celles du groupe B (B₆, B₉, B₁₂), la vitamine A essentiellement sous forme de rétinol, ainsi que les vitamines C, D et E. Certaines d'entre elles présentent une teneur relativement similaire à celle retrouvée dans le lait maternel, par exemple les vitamines B₁₂, D et E avec une teneur respective de l'ordre de 0,05 µg, 0,01 µg et 0,08 mg pour 100g de lait. Les compositions minérale et vitaminée sont résumées dans l'annexe 1. [14], [37], [57]

B) Composition nutritionnelle du lait maternel

Selon les recommandations de l'OMS, « l'allaitement maternel devrait être l'unique source de nutrition du nourrisson (un allaitement exclusif) pendant les six premiers mois de sa vie, avec un allaitement continu jusqu'à deux ans ou plus » [58] Au-delà de six mois, il peut être poursuivi « à condition d'être complété par la diversification alimentaire ». Le taux d'initiation à l'allaitement a beaucoup évolué depuis les années 1990, période pendant laquelle moins de 55% des nourrissons étaient allaités à la maternité, contre plus de 65% dès le milieu des années 2000. Depuis une dizaine d'années, ce taux est stable, aux alentours de 60%. Au cours des semaines, le sevrage est progressif. Ainsi en 2013, 50% des nourrissons suivent un allaitement exclusif ou mixte à 5 semaines, 40% à 11 semaines, 18,5% à 6 mois. [59]

Le lait maternel est adapté à l'immaturation à la fois digestive, rénale et enzymatique du nourrisson, autant dans sa composition nutritionnelle que dans les facteurs bioactifs qu'il contient (facteurs de croissance, hormones, cytokines, monocytes et lymphocytes, immunoglobulines) et qui sont favorables au développement du nourrisson et à la prévention des infections. Les glandes mammaires humaines produisent une quantité de lactose supérieure à celle produite par la vache, avec 6,9% contre 4,7% (tableau 3). La synthèse du lactose est modulée par une hormone, la prolactine, dont la concentration dans l'organisme augmente après l'accouchement puis diminue progressivement tout comme le niveau de progestérone. [52]

La composition du lait maternel varie au cours de la lactation en passant par trois étapes. On nomme colostrum le premier liquide, épais et jaunâtre, produit par la glande mammaire avant la montée de lait et jusqu'à environ cinq jours après l'accouchement. Un lait de transition est ensuite libéré jusqu'à environ 14 jours post-partum. Enfin, le lait maternel mature progressivement pendant deux semaines et atteint son stade définitif de maturation vers quatre semaines post-partum

Globalement, le lait maternel apporte entre 62 et 80 kcal pour 100g de lait, valeurs similaires à celles observées pour le lait de vache, et partagées entre les protéines, les lipides et les glucides dont la composition est décrite dans la suite. [60]

a) Composition protéique

En ce qui concerne la composition protéique du lait maternel, la teneur est trois fois inférieure à celle du lait de vache (1 % de la composition totale contre 3,3% respectivement, tableau 3) mais aussi de tous les mammifères, et certaines protéines sont physiologiquement absentes, telles que la BLA et l' α_{s2} -caséine (α_{s2} -CN) (tableau 4). La teneur en protéines dans le lait est de 1,36 % le premier mois d'allaitement, puis de 1,17 % les deuxième et troisième mois. Pour un apport journalier en lait de 600mL jusqu'à 1 mois, 690mL jusqu'à 2 mois, et 720mL jusqu'à 4 mois, l'apport équivalent moyen en protéines est de 8-10 g/j, valeur en adéquation avec les RNP [17], [60]

b) Composition lipidique

Environ 50% de l'énergie apportée par le lait maternel provient des lipides et sert de modèle dans l'évaluation des recommandations pour l'enfant de moins d'un an. Le lait maternel fournit 20 à 25% de son énergie sous forme d'AGS, majoritairement via l'acide palmitique, laurique et myristique. Lorsque l'apport alimentaire en lipides de la mère est faible, leur synthèse est réalisée de façon alternative dans la glande mammaire à partir des glucides. Dans ce cas, ce sont majoritairement des AGS de 10 à 14 carbones (caprique, laurique et myristique) qui sont produits au détriment des AG insaturés [21] Dans le lait maternel, la teneur en ARA est souvent supérieure à celle du DHA, mais moins variable que cette dernière. En comparaison au DHA, la teneur en ARA dans le lait maternel n'est pas dépendante du régime alimentaire de la mère mais des réserves stockées dans le tissu adipeux. Au vu de l'importance du DHA dans le développement cérébral et rétinien, il est recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes de consommer deux fois par semaine du poisson dont une fois du poisson gras, riche en DHA. [19], [23] Il est également conseillé de privilégier l'huile de colza ou de noix afin de couvrir les apports recommandés en AAL et un apport suffisant et modéré en AL, pour ainsi diminuer le risque d'obésité. Il est vivement conseillé à la femme allaitante de varier les sources de matières grasses alimentaires afin que le nourrisson puisse en tirer au maximum des bénéfices nutritionnels. [21]

c) Composition glucidique

Dans le lait maternel mature, on retrouve 7,5% de glucides, majoritairement du lactose (environ 6,3%), mais aussi des oligosaccharides (1,2%), prébiotiques indispensables au cours du développement du nourrisson, notamment pour leurs rôles protecteurs face aux infections digestives. L'acide sialique est le seul à être absorbé par l'intestin grêle. Les autres oligosaccharides interviennent dans la formation de la flore bactérienne colique où les *Bifidobacterium bifidum* sont prépondérants. Dans le lait de vache, on ne trouve les oligosaccharides que sous forme de traces. [61]

d) Compositions minérale et vitaminée

La concentration minérale du lait mature varie encore jusqu'à trois-quatre mois post-partum. Le lait maternel est globalement pauvre en minéraux et riche en vitamines B₉, C et E dont les propriétés sont adaptées à l'immaturité tant digestive, qu'enzymatique et rénale du nourrisson. 80% du calcium fixé par le squelette fœtal est apporté par voie transplacentaire, essentiellement au cours du troisième trimestre. En moyenne, 200mg de calcium sont excrétés quotidiennement dans le lait maternel, représentant environ la RNP du nourrisson de moins de 6 mois, bien que la totalité ne soit pas absorbée en raison de multiples facteurs influençant la biodisponibilité tels que le coefficient d'absorption intestinale. [14]

La concentration en fer est très faible et diminue également avec le temps : 0,6 mg/L à 2 semaines, 0,3mg/L à 5 mois post-partum, malgré une biodisponibilité majorée comparée à celle du fer contenu dans le lait en poudre. [38] La vitamine D est seulement présente à des titres aux alentours de 15 à

50UI/L. Une supplémentation en fer et en vitamine D est donc généralement nécessaire pendant la grossesse et l'allaitement, destinée en premier lieu à la mère mais également au nourrisson. [14], [33] Enfin, les concentrations en manganèse, sélénium, zinc et cuivre sont plutôt similaires à celles retrouvées dans le lait de vache.

L'OMS, en accord avec les données de l'EFSA, a déclaré qu'un allaitement exclusif pendant 6 mois permettait de couvrir les besoins nutritionnels nécessaires de la plupart des nourrissons, à l'exception de la vitamine K, de la vitamine D, et éventuellement du zinc et du fer, qui nécessitent régulièrement une supplémentation par voie orale. [14]

e) Facteurs de variation de la composition

La composition générale du lait maternel est dynamique et varie au cours de la lactation. En effet, dans les jours suivant la naissance, les protéines de lactosérum représentent 90% des protéines totales. Le rapport lactosérum/caséines diminue ensuite progressivement à environ 60/40%, et finit par tendre vers 50/50% une centaine de jours plus tard.

La composition varie également au cours d'une même tétée. Celle-ci est aqueuse et riche en glucides au début de la tétée, puis se concentre progressivement en graisses et en micelles de caséines. La coagulation de ces dernières dans l'estomac du nourrisson est plus fine que celles des caséines du lait de vache, contribuant ainsi à une vidange gastrique plus rapide et à une meilleure digestion.

Au cours des trois à cinq premiers jours d'allaitement, le colostrum est moins riche en lipides et en lactose que le lait mature, mais deux fois plus riche en protéines (22 contre 11 g/L), en cytokines et en facteurs de croissance qui participent à la protection immunitaire du nourrisson. [47], [62], [63]

C) Comparaison nutritionnelle du lait de vache et du lait de chèvre au lait maternel

Ce liquide biologique complexe est composé principalement d'eau, au-delà de 87% pour les trois espèces évoquées (tableau 3). La composition quantitative en macronutriments est quasi identique entre le lait de vache et le lait de chèvre. Le lait maternel, quant à lui, présente plus de lipides et de glucides mais moins de protéines que dans les deux autres laits (1% contre environ 3,3%). De plus, il contient du lactose et des oligosaccharides alors que dans les deux autres laits, le lactose est le seul représentant glucidique. Les teneurs en micronutriments sont également très proches de celles du lait de vache, exceptées les teneurs en vitamine B12 et en folates qui sont plus basses chez la chèvre, nutriments essentiels au développement physiologique du nourrisson. Une alimentation exclusive au lait caprin nécessitera une supplémentation en ces vitamines bien que certains de ces laits le soient déjà lors de la fabrication industrielle. [57]

Espèces	Eau	Lactose	Lipides	Protéines
Homme	87.5	6.9	4.4	1.0
Vache	87.7	4.7	3.3	3.3
Chèvre	87.7	4.4	3.9	3.4

Tableau 3 : Compositions moyennes en macronutriments des laits maternel, bovin et caprin, exprimée en % [57]

En ce qui concerne le composant protéique, il existe de fortes ressemblances entre le lait de vache et le lait de chèvre. La principale différence réside dans le type de caséine majoritaire : la β -CN dans le lait de chèvre et l' α_{s1} -CN dans le lait de vache (tableau 4). Si l'on compare le lait maternel aux deux autres laits, il est complètement dépourvu de BLA et d' α_{s2} -CN mais fortement concentré en lactoferrine (LF).

Fraction protéique	Nom de la protéine	Taux de protéines dans le lait <u>maternel</u>	Taux de protéines dans le lait de <u>vache</u>	Taux de protéines dans le lait de <u>chèvre</u>
Protéines du lactosérum		3,7 g/L	6,4 g/L	6,1 g/L
	β -lactoglobuline	0	10,1	10,5
	α -lactalbumine	42,3	6,4	5,5
	Immunoglobulines	18,1	--	--
	Albumine sérique	7,5	1,5	2,3
	Lactoferrine	30,2	Traces	Traces
Caséines		7,6 g/L	27,8 g/L	33,4 g/L
	α_{s1} -caséine	11,7	32,6	16,9
	α_{s2} -caséine	0	8,5	11,5
	β -caséine	64,7	30,2	47,4
	κ -caséine	23,5	10,7	5,9

Tableau 4 : Composition protéique du lait maternel, du lait de vache et du lait de chèvre [64]–[66]

Les concentrations de chaque protéine du lait maternel sont exprimées en pourcentage par rapport à la concentration totale de la fraction protéique à laquelle elle appartient (lactosérum ou caséines).

Les concentrations de chaque protéine des laits bovin et caprin sont quant à elle exprimées en pourcentage par rapport à la concentration protéique totale, toutes fractions confondues (lactosérum et caséines).

-- absence de données

3) Protéines allergisantes : cas du lait de vache

L'allergie alimentaire est définie comme un effet néfaste sur la santé, consécutif à une réaction immunitaire spécifique, survenue après ingestion, à une protéine alimentaire de nature animale ou végétale, encore appelée trophallergène. Le potentiel allergénique d'une protéine peut provenir d'une ou de plusieurs séquences d'acides aminés appelées « épitopes », déterminants allergéniques qui seront

reconnus par le paratope d'un anticorps donné, notamment les IgE, et déclenchant les réactions immunitaires.

Au cours de la vie, le SI, qu'il soit cutané, digestif ou respiratoire, sera exposé à divers antigènes face auxquels il développera naturellement une forme de tolérance immune. Néanmoins, certains individus verront leur SI réagir de manière excessive contre un antigène suite à un défaut de tolérance, d'où le développement d'une allergie. Dans le cadre de l'APLV, chaque individu présentant l'allergie est sensible à une ou plusieurs protéines du lait de vache. Les mécanismes immunitaires impliqués seront décrits dans une troisième partie. [67]

La liste officielle des allergènes est retrouvée sur le site internet ALLERGEN.ORG et publiée par le sous-comité de la nomenclature des allergènes de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (OMS/IUIS). Les allergènes du lait de vache sont nommés Bos d pour Bos domesticus (Bovins domestiques). Selon la nomenclature officielle, on retrouve les trois premières lettres du genre (Bos), un espace, puis la première lettre du nom de l'espèce (d) et enfin un numéro arabe. (tableau 5 et 6) [4], [68]

A) Caractères allergisants des protéines

a) Structure tridimensionnelle et épitopes

À partir de la structure tridimensionnelle des protéines sont définis les épitopes de liaison. Ces derniers sont dits linéaires lorsqu'ils correspondent à une séquence en acides aminés successifs au sein de la structure primaire de la protéine, et sont dits conformationnels lorsqu'ils résultent des structures secondaires et/ou tertiaires qui permettent alors le rapprochement d'acides aminés plus ou moins éloignés dans la séquence peptidique. À l'inverse des épitopes linéaires, les épitopes conformationnels risquent de disparaître si la protéine, et donc potentiellement l'allergène, est dénaturée. Selon le repliement de la protéine, il est nécessaire que l'épitope soit accessible au SI afin de préserver le pouvoir immunisant de la protéine, quelles que soient les conditions micro-environnementales rencontrées. [69]

b) Stabilité et tractus gastro-intestinal

La résistance des épitopes dans le tractus digestif, qu'ils soient allergisants ou non, nécessite une stabilité protéique importante afin de supporter l'activité protéolytique et hydrolytique exercée par les enzymes digestives, les variations de pH ou encore par la liaison à d'autres molécules. La structure tridimensionnelle des protéines du lait peut résister à l'environnement digestif, notamment aux protéases, grâce aux liaisons disulfures intramoléculaires. De nouveaux épitopes, induits par la dénaturation digestive, peuvent également être générés suite à l'exposition de séquences qui étaient jusque-là enfouies dans la structure de la protéine. [69], [70]

c) Masse moléculaire de la protéine

Afin d'induire une réponse immunitaire, une masse moléculaire d'au moins 3,5 kDa est nécessaire pour être reconnue par les immunoglobulines (Ig). Toutes les protéines de lait de vache impliquées dans l'APLV ont une masse bien supérieure à celle-ci, allant de 14 kDa pour l'ALA à 80 kDa pour la LF. [70]

B) Protéines sériques contenues dans le lactosérum

Le lactosérum contient la plus grande partie de l'eau du lait ainsi que toutes les substances hydrosolubles. Les protéines du lactosérum représentent 20% du total des protéines du lait de vache, correspondant à environ 5g/L. Les protéines globulaires, à savoir la BLA et l'ALA sont majoritaires, correspondant respectivement à environ 50 et 25% des protéines sériques totales. Le tableau 5 permet de répertorier certaines caractéristiques des protéines allergisantes contenues dans le lactosérum, principalement en termes de taille et de concentration, et servira de support dans cette sous-partie. [4]

Nom de la protéine	Nom de l'allergène	Masse moléculaire (KDa)	Nombre d'acides aminés	Concentration protéique dans le lactosérum (g/L)
β -lactoglobuline	Bos d 5	18.3	162	3-4
α -lactalbumine	Bos d 4	14.2	123	1.0-1.5
Immunoglobulines	Bos d 7	160	/	0.6-1.0
Albumine sérique	Bos d 6	66.3	582	0.1-0.4
Lactoferrine	/	80	703	0.09

Tableau 5 : Principales caractéristiques des protéines allergisantes contenues dans le lactosérum du lait de vache impliquées dans l'APLV [2]

/ : non déterminé

a) β -lactoglobuline

o Structure

La BLA, allergène du lait de vache nommé Bos d 5, est une petite protéine de 18,3kDa composée de 162 acides aminés (tableau 5). Elle présente une structure tertiaire caractéristique des lipocalines : un feuillet β antiparallèle à 8 brins, une hélice α sur la surface externe et un dernier brin flanquant le premier. Plusieurs isoformes ont été identifiées dont les principales sont la A et la B, différenciées par deux mutations respectivement en positions 64 et 118. [2]

- **Fonction**

La BLA appartient à la famille des lipocalines, protéines permettant de transporter de petites molécules hydrophobes comme le cholestérol, la vitamine D₂, le rétinol (vitamine A), et des AG saturés et insaturés.

- **Potentiel allergénique**

Le potentiel allergisant de cette protéine est notamment lié à sa grande stabilité face à l'action des protéases et à l'hydrolyse acide grâce à deux liaisons disulfures ainsi qu'à son absence dans le lait maternel. Les auteurs ont identifié plusieurs épitopes linéaires de liaison aux IgE. Parmi ces épitopes, la majorité sont situés à la surface de la protéine. Ils jouent un rôle prépondérant en termes d'immunoréactivité et sont par conséquent utilisés comme marqueurs diagnostiques dans l'APLV. À l'inverse, d'autres épitopes ne sont pas exposés et restent ainsi à l'abri des attaques enzymatiques et de ce fait, ils se trouvent peu impliqués dans les mécanismes allergiques. [4]

b) α -lactalbumine

- **Structure**

L'ALA, allergène du lait de vache nommé Bos d 4, appartient à la superfamille des glycosyl-hydrolases. Cette métalloprotéine globulaire est produite dans les cellules épithéliales de la glande mammaire et se combine à la β -1,4-galactosyltransférase afin de former la lactose synthase. Il s'agit d'une holoprotéine constituée d'une simple chaîne polypeptidique de 123 acides aminés et d'une masse moléculaire de 14.2kDa (tableau 5). Elle est composée d'un domaine α avec quatre hélices et d'un domaine β avec un feuillet β et une boucle contenant le site de liaisons de haute affinité au Ca²⁺. L'ALA présente une structure tertiaire sphérique, compacte et quatre ponts disulfures offrant une grande stabilité à sa structure. [71], [72]

- **Fonction**

L'ALA intervient dans le processus enzymatique de régulation de la galactosyl-transférase responsable de la synthèse du lactose. Cette protéine est riche en tryptophane, un acide aminé essentiel, précurseur de la sérotonine indispensable au bon développement du nourrisson. Elle intervient dans la régulation du cycle veille/sommeil ou encore dans la digestion. De plus, l'ALA contribue à l'absorption d'oligo-éléments tels que le zinc.

Enfin, l'ALA pure présente une haute qualité protéique, une solubilité élevée dans l'eau et une stabilité thermique importante. Ces propriétés lui permettent d'être utilisée dans diverses applications nutritionnelles, médicales et alimentaires telles que les préparations pour nourrissons, ou encore les boissons enrichies en protéines. [4], [71]

- **Potentiel allergénique**

Tout comme pour la BLA, plusieurs épitopes de liaison aux IgE spécifiques ont été caractérisés : trois d'entre eux sont linéaires, trois autres sont conformationnels et un dernier est situé dans la boucle (peptide 60 à 80). Celui qui est considéré comme le site antigénique majeur, en position 5 à 18, est issu

de la dénaturation de la protéine et donc révélateur d'un épitope linéaire. Il présente une séquence homologue à un épitope de surface de la BLA (position 124 à 135) et une forte capacité de liaison avec les IgE spécifiques du sérum humain. [4]

c) Lactoferrine

○ Structure

La LF est une glycoprotéine de 80kDa qui appartient à la famille des transferrines, protéines de transport du fer dans le sang. Elle est composée d'une chaîne polypeptidique unique de 703 acides aminés (tableau 5), pliée en deux lobes homologues dont chacun fixe réversiblement un ion Fe^{3+} . Les domaines sont reliés par une hélice α à 3 tours. [62] La structure tridimensionnelle de la LF bovine est hautement conservée chez l'humain, à quelques détails près. [73]

○ Fonction

La LF est synthétisée de manière continue par les épithéliums glandulaires. Elle est contenue dans le lait de plusieurs espèces animales mais aussi dans les larmes, la bile et les sécrétions des organes reproducteurs, du tractus digestif et du tractus respiratoire. [74] En plus de posséder une activité antioxydante et piègeuse de radicaux libres, cette protéine est principalement connue pour ses effets antimicrobiens, antitumoraux et immunomodulateurs. Ses différents rôles peuvent notamment s'expliquer par ses activités enzymatiques (DNase, RNase, ATPase, peroxydase, phosphatase et amylase). [73]

Contrairement à la transferrine, elle ne participe pas à l'homéostasie martiale. En effet, la liaison du fer à la LF étant très stable, on dit que la LF intervient dans la séquestration d'ions ferriques plutôt que dans leur transport, qui reste spécifique à la transferrine. De ce fait, elle exerce une activité bactériostatique en empêchant les bactéries d'utiliser le fer nécessaire à leur développement. [74]

○ Potentiel allergénique

La LF présente une structure relativement stable, résistante aux dégradations thermique et enzymatique par les protéases intestinales. La LF est retrouvée en quantité infime dans le lait de vache. Cependant, il a été démontré dans plusieurs articles que de nombreux patients allergiques au lait de vache possèdent des IgE spécifiques à la LF. Les épitopes de liaison n'ont pas encore été identifiés et le dosage de ces IgE n'est pas tout à fait pertinent car les patients en question présentaient également des IgE spécifiques à la BLA et l'ALA. [4]

d) Albumine de sérum bovin

○ Structure

Cette protéine de 582 acides aminés présente une structure tertiaire stable, constituée de 3 domaines homologues avec un total de 28 hélices reliées entre elles par des ponts disulfures, et mesurant 63 kDa. Elle est morphologiquement et immunologiquement identique à l'albumine sanguine. [75]

- **Fonction**

Contrairement à la BLA et l'ALA qui sont directement synthétisées par les glandes mammaires, l'albumine de sérum bovin (ASB) provient du sang. Son rôle principal est d'assurer une partie du transport et de la distribution d'acides gras, d'ions, d'hormones ou encore de médicaments et de contribuer à la régulation de la pression osmotique sanguine.

- **Potentiel allergénique**

Les déterminants antigéniques sont conservés et résistent relativement bien aux conditions de dénaturation moléculaire. En effet, ce phénomène est lié aux nombreuses liaisons disulfures de la structure tertiaire de la protéine. Plusieurs épitopes de liaisons aux IgE ont été mis en évidence dans diverses études dont la séquence en acides aminés se trouvant en positions 524 à 598. [4]

e) Immunoglobulines

La structure de base des Ig, nommés Bos d 7 en termes d'allergène, est similaire à celle des Ig humaines. Elles se présentent sous forme de Y composé de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L) identiques, liées par des liaisons disulfure inter et intramoléculaires. Chaque chaîne comporte un domaine variable et un domaine constant. Les domaines variables des chaînes H et L s'associent pour former le site de liaison à l'antigène, et la partie constante détermine la classe isotopique de l'Ig, dans le lait de vache, immunoglobuline G, A et M (IgG, IgA et IgM). [75] Les IgG font partie des allergènes du lait de vache en se liant aux IgE d'environ 10% des patients atteints d'APLV. Néanmoins, les épitopes de liaison n'ont pas encore été identifiés. [4]

C) Protéines coagulables : les caséines

a) Caractéristiques et structure des caséines

Les caséines représentent la fraction protéique la plus importante du lait de vache, à savoir 80%, correspondant à environ 30 g/L. Leur structure amphiphile les rend hautement tensioactives et insolubles dans l'eau. Les caséines sont classées dans le tableau 6 par ordre croissant en fonction de leur concentration protéique parmi les caséines totales. L' α_{s1} -CN est majoritaire et représente 40% des caséines dans le lait de vache. La masse moléculaire de chaque caséine est quasi similaire et varie de 19 à 25kDa. Les caséines sont classées avec la désignation générale de Bos d 8, puis chacune a été associée à un nom d'identification spécifique allant de 9 à 12. [4]

Nom de la protéine	Nom de l'allergène	Masse moléculaire (KDa)	Nombre d'acides aminés	Concentration protéique au sein des caséines (g/L)
α_{s1} -caséine	Bos d 9	23.6	199	12-15
β -caséine	Bos d 11	24	209	9-11
κ -caséine	Bos d 12	19	169	3-4
α_{s2} -caséine	Bos d 10	25.2	207	3-4

Tableau 6 : Principales caractéristiques des caséines du lait de vache impliquées dans l'APLV [2]

b) Structure des micelles de caséines

En solution et en présence d'une grande concentration de calcium, les caséines s'assemblent pour former des structures quaternaires. Ce sont des agrégats ordonnés appelés micelles de caséines, qui se retrouvent en suspension dans la phase aqueuse du lactosérum, et qui mesurent en moyenne 150 à 200 nm, pouvant atteindre 500 nm. Dans une micelle on retrouve environ 90% de caséines et 10% de minéraux, majoritairement du phosphate de calcium, et quelques ions de magnésium et de citrate. Les micelles de caséines sont caractérisées par une couche hydrophile périphérique, constituée par le fragment C-terminal des κ -caséines (κ -CN), et un noyau hydrophobe, composé par les α_{s1} -CN, α_{s2} -CN et β -CN. Le caractère hydrophile de cette caséine est augmenté par la liaison de glucides (galactose, galactosamine) aux résidus thréonines au niveau de la région C-terminale. Les caséines sont assemblées entre elles grâce à des interactions intermoléculaires impliquant les groupes phosphosérines de toutes les caséines (hormis les κ -CN) et le phosphate de calcium circulant, permettant de neutraliser la charge. De plus, les κ -CN favorisent la répulsion stérique et électrostatique entre les micelles empêchant leur agrégation. [76], [77]

La structure des micelles de caséine fait débat depuis de nombreuses années. Deux modèles ont été principalement retenus, celui à sous-unités ou sub-micelles de Walstra en 1999 (figure 2) et celui à structure ouverte ou à « nanoclusters » de Holt en 1996. Il existe des points communs entre ces deux modèles : le positionnement des κ -CN au sein de la micelle et la porosité de la structure. Le modèle à sous-unités représente une sphère composée de deux types de sub-micelles d'environ 15nm, elles-mêmes sphériques : α s-CN et β -CN sont au centre de la structure et les sub-micelles α s-CN et κ -CN sont plutôt en périphérie. La micelle de caséine est formée par la liaison des sub-micelles avec le phosphate de calcium colloïdal.

Le modèle à « nanoclusters » est représenté par des substructures d'environ 2 nm constitué par le phosphate de calcium colloïdal et servant d'ancrage aux caséines α s-CN et β -CN via leurs groupements phosphosérine. Les parties hydrophobes des caséines se dirigent vers l'extérieur du complexe pour interagir avec d'autres caséines ou nanoclusters jusqu'à la formation de la structure micellaire. [77]

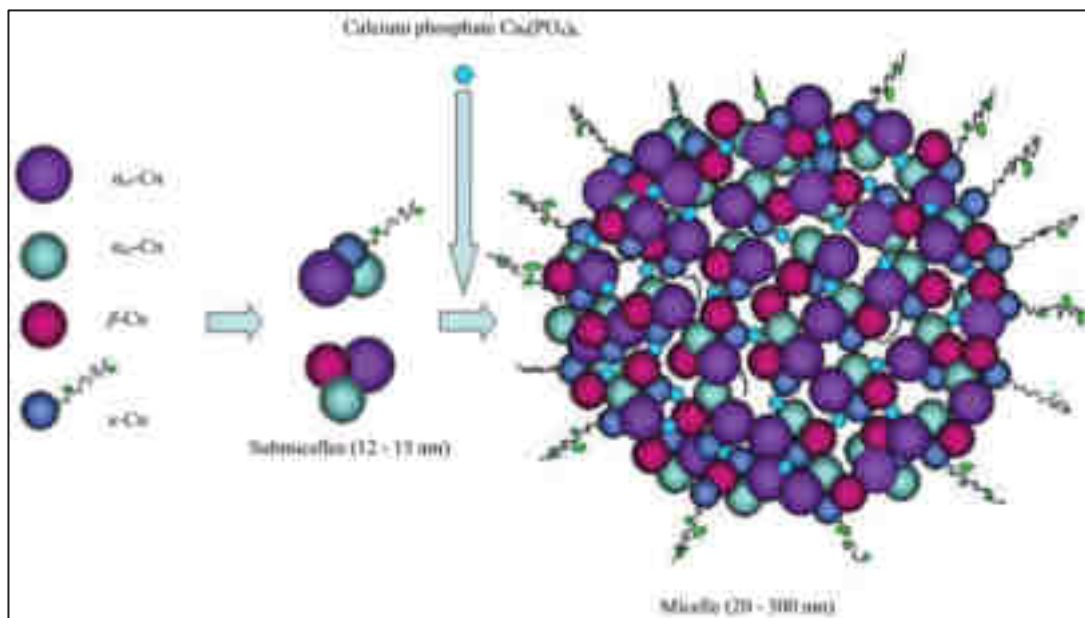


Figure 2 : Structure des submicelles et des micelles de caséines, selon le modèle de Walstra [4]

Les quatre types de caséines sont représentés par des petites sphères, avec le fragment C-terminal de la κ -CN. Ces protéines vont se lier entre elles et former des sub-micelles de 12 à 15 nm. Le premier type de sub-micelle est formé par liaison des α -CN et des κ -CN, que l'on retrouvera en périphérie de la micelle, avec le résidu C-terminal à l'extérieur stabilisant la structure par répulsion électrostatique. Le deuxième type de sub-micelle est composé des α -CN et des β -CN, plutôt hydrophobe et au centre de la structure. Les sub-micelles sont liées entre elles grâce au phosphate de calcium colloïdal, et forment ainsi une structure de micelle de 20 à 300nm.

c) Fonctions biologiques

L'un des principaux rôles des caséines est le transport et la libération d'ions calcium et phosphate. Une rétention des micelles dans l'estomac du nouveau-né permet la digestion et l'absorption des nutriments. Les κ -CN ne sont pas concernées car elles disposent de peu de groupement phosphate dans leur structure, leur empêchant ainsi la fixation du calcium colloïdal. [78]

A l'aide du phosphate, les micelles de caséines peuvent fournir une activité antioxydante au lait en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène, produites constamment dans l'organisme, et responsables du stress oxydatif. [66]

d) Potentiel allergénique des caséines

La structure micellaire est stabilisée grâce au revêtement hydrophile des κ -CN et aux liaisons des autres caséines allergisantes au calcium du lait. De plus, les caséines sont plutôt thermostables mais très sensibles à la dégradation enzymatique par des protéinases et des exopeptidases, entraînant de nombreuses modifications structurales au cours du passage dans le tractus gastro-intestinal. [76] Il a donc été suggéré qu'il s'agit de la raison pour laquelle les IgE spécifiques des caséines se dirigent en majorité vers des épitopes linéaires. [72] Enfin, les caséines sont sujettes à un polymorphisme génétique important à l'origine de plusieurs variants protéiques qui peuvent affecter leur potentiel allergénique. [4]

D) Lait maternel, laits de chèvre et de vache : identité des séquences protéiques et réactions croisées

Dans cette partie, nous introduisons la notion de réaction croisée. Il s'agit d'une réaction qui se produit lorsqu'un anticorps dirigé contre un épitope spécifique est capable de reconnaître cet épitope mais porté par une protéine différente, ou de reconnaître un épitope similaire porté également par une protéine différente. Il existe donc deux déterminants antigéniques très proches ou identiques.

Dans le cadre de l'APLV, les séquences en acides aminés des protéines du lait de vache ont été alignées avec celles de leurs homologues dans le lait de chèvre et le lait maternel afin d'identifier de possibles épitopes communs ou similaires qui pourraient être à l'origine de l'APLV en raison de réactions croisées.

Fraction protéique	Nom de la protéine	Lait <u>maternel</u> (en %)	Lait de <u>chèvre</u> (en %)
Protéines du lactosérum	β -lactoglobuline	---	93
	α -lactalbumine	74	95
	Albumine sérique	76	88
	Lactoferrine	70	92
Caséines	α_{s1} -caséine	33	88
	α_{s2} -caséine	---	88
	β -caséine	55	91
	κ -caséine	52	85

Tableau 7 : Comparaison de l'identité de séquence, par rapport au lait de vache, des protéines du lait maternel et du lait de chèvre, exprimé en % [79]

-- : non identifié dans le lait maternel

Le tableau 7 est tiré de l'étude de Maryniak et al. de 2018 et montre que les séquences protéiques du lait de chèvre et du lait de vache présentent un pourcentage d'identité très élevé (de 85 à 95%). Ces résultats suggèrent donc que les protéines de lait de chèvre sont potentiellement autant allergisantes que celles du lait de vache (sous réserve que la structure 3D et le comportement digestif soient identiques), puisque les épitopes à l'origine de l'allergie seraient quasi identiques entre les deux espèces. Par conséquent il y a un fort risque de réactivités croisées avec les protéines du lait de vache. Ainsi, le lait de chèvre ne serait pas une alternative prometteuse dans la prise en charge des enfants affectés par l'APLV. En revanche, les séquences protéiques du lait maternel semblent globalement différentes de celles du lait de vache avec des pourcentages d'identité variant de 76 à 33%. [79]

Cependant, ces « liens allergéniques » ne sont pas observés chez tout individu atteint d'APLV, et depuis quelques années, l'allergie au lait de chèvre et/ou au lait de brebis a été retrouvée chez des patients tolérant le lait de vache. Cette situation concerne plutôt des personnes plus âgées que celles touchées par

l'APLV, puisqu'elle a été mise en évidence chez des patients ayant consommé du lait frais, des yaourts, du fromage de chèvre ou des aliments dont le lait de chèvre est à l'état de traces. Cette spécificité repose sur les infimes différences structurales existant entre les protéines des deux types de laits. Ainsi, des IgE spécifiques sont produites et dirigées essentiellement contre les caséines caprines sans réactivité croisée avec les caséines similaires d'origine bovines. [67]

Dans cette partie, nous avons pu mettre en évidence la composition du lait de vache, très proche de celle du lait de chèvre, et notamment la composition protéique en lien avec l'APLV. En effet, de nombreuses protéines sont impliquées dans les allergies et notamment l'APLV : les caséines, la BLA, l'ALA, l'ASB et la LF possèdent un potentiel allergisant important.

Dans de rares cas, des glucides sont responsables de la réaction allergique au lait de vache. En effet, l'alpha-gal ou galactose- α -1,3-galactose, est un glucide trouvé dans la viande rouge (porc, bœuf, lapin, agneau...), les abats (intestin, foie, reins...) ainsi que dans les produits dérivés de ces mammifères dont la gélatine, le lait ou les produits laitiers. Le syndrome alpha-gal ou AGS se traduit notamment par des réactions cutanées (démangeaisons, urticaire...), des troubles digestifs (nausées, vomissements, brûlures d'estomac, diarrhée), une hypotension artérielle, des vertiges, de la toux. Il s'agit d'une allergie alimentaire médiée par des IgE mais dont les symptômes apparaissent de manière retardée dans les 3 à 5 heures faisant suite à l'ingestion de l'aliment. [80], [81]

PARTIE 3 : L'APLV EN PRATIQUE : ÉPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS FAVORISANTS, CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

En allergologie, une réaction d'hypersensibilité est définie par une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée à l'encontre d'un allergène. Le terme de « sensibilisation » est employé lorsque les résultats des tests diagnostiques sont positifs, sans pour autant être associés à des symptômes cliniques. En effet, en moyenne 15% des personnes sensibilisées ne présentent aucune manifestation allergique. L'Homme est exposé à de nombreux allergènes qu'il apprend à tolérer. Cependant, dans certaines situations et notamment celle de l'APLV, un dysfonctionnement du SI peut conduire à l'allergie, qui correspond bel et bien à l'expression clinique d'une sensibilisation préalable. [82] Dans cette troisième partie, nous allons étudier les mécanismes immunitaires impliqués dans l'APLV, quelques points d'épidémiologie et les aspects pratiques de l'APLV, à savoir, les facteurs favorisant cette allergie, la clinique selon le type de réaction immunitaire et la démarche diagnostique.

1) Mécanismes immunitaires impliqués dans l'APLV

A) Classification des réactions allergiques selon Gell et Coombs

La classification de Gell et Coombs a permis d'identifier quatre types de réactions d'hypersensibilité en fonction des mécanismes immunitaires impliqués et du délai de réponse à l'exposition d'un potentiel allergène. L'hypersensibilité de type I étant régulièrement retrouvée dans l'APLV et les mécanismes étant bien connus, ces derniers seront exposés dans la suite de cette partie.

Type de réaction	Délai de réponse	Mécanismes immunitaires	Manifestations cliniques
<p style="text-align: center;">Type I</p> <p>Hypersensibilité Immédiate IgE médiée</p>	Moins de 20 minutes	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sensibilisation</u> : cliniquement muette. Le SI produit des IgE spécifiques lors du 1^{er} contact avec l'allergène - <u>Réaction allergique</u> : liaison rapide entre les IgE pré-formées et les antigènes avec activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles puis libération de médiateurs (histamine, cytokines pro-inflammatoires...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatite allergique - Rhinite allergique - Asthme bronchique - Choc anaphylactique

<p>Type II</p> <p>Hypersensibilité par cytotoxicité</p>	<p>5-8 heures</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction entre des anticorps type IgG ou IgM (libres dans le sérum) et des antigènes (fixés à la surface cellulaire) - Activation du complément suivie d'une lyse cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie hémolytique du nouveau-né - Accident de transfusion incompatible - Maladies auto-immunes - Cytopénies médicamenteuses
<p>Type III</p> <p>Hypersensibilité semi-retardée</p>	<p>Plus de 6 heures</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction entre des anticorps IgG circulants et des antigènes formant des complexes immuns - Activation du complément avec accumulation de polynucléaires, libération de cytokines et création de lésions tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Alvéolite pneumo-allergique : pneumopathie fébrile - Maladie sérique - Vascularite, glomérulonéphrite...
<p>Type IV</p> <p>Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire</p>	<p>24 à 72 heures</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Libération de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T sensibilisés - Lésions tissulaires inflammatoires avec infiltration de cellules mononucléées 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction tuberculique - Dermate de contact - Rejets de greffe

Tableau 8 : Les quatre types de réactions allergiques, selon Gell et Coombs [83], [84]

B) Mécanismes de la réaction d'hypersensibilité de type I, médiée par les IgE

Les mécanismes immunitaires impliqués dans les réactions médiées par les IgE sont les mieux caractérisés. Ce type de réaction est relativement simple à diagnostiquer en comparaison de celles non médiées par les IgE. Dans le cadre de l'APLV, l'apparition des symptômes demeure rapide, à savoir quelques minutes après ingestion des protéines de lait de vache, d'où le nom d'« hypersensibilité immédiate ». Ces mécanismes sont responsables d'environ 60% des effets indésirables induits par les protéines de lait de vache. [2], [85] Toutefois, l'APLV médiée par les IgE se déroule en deux étapes : une phase de sensibilisation préalable puis la réaction allergique à proprement parler (tableau 8). [86] Elle se manifeste lorsque l'organisme ne parvient pas à maintenir une tolérance immunitaire face aux allergènes contenus dans le lait de vache.

a) Phase de sensibilisation

Lorsqu'un allergène pénètre dans l'organisme par ingestion, inhalation ou injection, il est pris en charge par des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B (LB)). Celles-ci vont exposer à leur surface l'antigène concerné sous forme fragmentée par l'intermédiaire des Complexes Majeurs d'Histocompatibilité (CMH) de type II, dans le but de permettre sa reconnaissance par les différents acteurs de la réaction immunitaire.

Dans un premier temps, les LB et les lymphocytes T (LT), intervenants majeurs dans la réponse humorale, seront activés, et vont proliférer et se différencier après contact individualisé avec les fractions antigéniques grâce à leurs récepteurs de surface respectifs, les BCR (B-Cell Receptor) et TCR (T-Cell Receptor).

Dans un deuxième temps, les LB sont capables de présenter l'antigène aux LT via leur CMH-II stimulant ainsi la sécrétion d'interleukines 4 et 13 par ce dernier. Cette phase est également gouvernée par des signaux de co-stimulation (respectivement par l'interaction des CD40 et B7 sur le LB avec les CD40L et CD28 sur le LT), induisant progressivement la différenciation des LB en plasmocytes et leur expansion. Les plasmocytes seront capables de synthétiser des IgE spécifiques de l'allergène après une étape de commutation isotypique, à savoir un réarrangement de la partie constante responsable des propriétés effectrices de l'Ig. Celles-ci auront alors la possibilité de diffuser dans la circulation sanguine sous forme libre, ou bien de se fixer à la surface des polynucléaires basophiles circulants ou des mastocytes tissulaires, par interaction entre la partie constante de l'IgE (ou fragment cristallisable Fc ϵ) et des récepteurs de surface anti-Fc (Fc ϵ R).

Ainsi, cette première étape silencieuse d'un point de vue clinique, dénommée sensibilisation, prépare l'organisme à réagir immédiatement lors d'un contact ultérieur avec le même allergène grâce aux IgE pré-formées. [45] – [47]

b) La réaction allergique

Lors de la seconde exposition à l'allergène, ou à une protéine homologue dans le cas d'une réaction croisée, les IgE spécifiques se fixent sur les épitopes des allergènes et amorcent la réaction allergique par l'activation des polynucléaires basophiles et des mastocytes via les différents Fc ϵ R. La libération de médiateurs préformés (l'histamine et des protéases), et de médiateurs néoformés au moment de la réaction d'hypersensibilité (des prostaglandines, des leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire et des cytokines pro-inflammatoires,) va être à l'origine de l'exacerbation de la réaction immunitaire par l'attraction de leucocytes et la majoration des signaux moléculaires. Ces médiateurs sont également responsables des différentes manifestations cliniques plus ou moins sévères pouvant conduire à l'anaphylaxie. On observera notamment une hypotension provoquée par la vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, une tachycardie compensatrice, ou encore une insuffisance respiratoire induite par la contraction brusque des muscles lisses. [86], [87]

C) Balance entre tolérance immune et hypersensibilité

a) Facteurs impactant la tolérance immune

La capacité de développement d'une tolérance immune globale vis-à-vis de trophallergènes, d'allergènes respiratoires ou cutanés connus, ou simplement vis-à-vis d'antigènes du soi ou étrangers à l'organisme est indispensable et physiologique puisqu'elle permet de conserver un équilibre immunitaire et de limiter l'apparition de réactions allergiques ou de maladies auto-immunes.

Ce processus reste sous la dépendance de multiples facteurs individuels et environnementaux. L'âge semble en être un exemple, étant donné que les enfants sont plus fréquemment concernés par les phénomènes de sensibilisation et notamment alimentaires, pouvant s'expliquer par l'immaturation des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).

Les doses d'allergènes et la durée ou le moment d'exposition jouent également un rôle, bien que les résultats diffèrent selon la molécule concernée et soient même controversés selon les études. Les différentes voies d'exposition, respiratoire, cutanée, ou digestive, possèdent également leurs propres particularités et n'offrent pas le même potentiel d'immunisation. On peut également citer les propriétés physico-chimiques de l'allergène, ou encore le microbiote de l'organisme comme acteurs majeurs dans la polarisation des réponses immunitaires. [6]

b) Mécanismes hypothétiques de la tolérance

La tolérance immune est régie par des mécanismes immunitaires complexes et partiellement élucidés, mais dont une fraction semble aujourd'hui bien comprise.

La figure 3 permet d'illustrer une partie des notions connues à ce jour, et particulièrement au niveau intestinal. Lors de leur ingestion, et dans des conditions environnementales immunitaires optimales, les antigènes (allergènes potentiels) sont pris en charge au niveau de la muqueuse intestinale par les cellules dendritiques (CD) et les macrophages locaux. En tant que cellules présentatrices d'antigène (CPAG), les CD migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques sous-jacents où elles activent des lymphocytes et permettent alors leur maturation. Elles sont également retrouvées dans des structures lymphoïdes secondaire focales de la muqueuse intestinales, appelées plaques de Peyer, et permettent le passage des antigènes à travers la barrière épithéliale via les cellules M (microfold cells), favorisant la transcytose des molécules. Ces organes lymphoïdes qui forment les ganglions mésentériques ainsi que les plaques de Peyer constituent finalement le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT : gut associated lymphoid tissue).

La présentation des antigènes capturés par les CD aux LB et LT, ainsi que la sécrétion paracrine de cytokines dites « inhibitrices » telles que le facteur de croissance des tumeurs β (TGF β : tumor growth factor β) et l'acide rétinoïque par les CD ou l'interleukine 10 (IL-10) et les TGF β par les lymphocytes, amorceront un ensemble de mécanismes polarisés vers un processus de tolérance immune.

Premièrement, les CPAG vont promouvoir la différenciation des lymphocytes TCD4⁺ naïfs (L TCD4⁺) en LT régulateurs (LTreg), dont le rôle sera principalement d'inhiber l'activation des principaux acteurs des réactions d'hypersensibilité de type I, à savoir les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Deuxièmement, la différenciation des LTCD4⁺ naïfs en LT helper 2 (LTh2), autre intervenant majeur dans les réactions allergiques, sera détournée au profit des LTreg. Les LTh2 résiduels seront alors soumis à un processus d'anergie (inactivation totale de la cellule) voire d'apoptose. Troisièmement, les lymphocytes T folliculaires helper (LTFH), présents au sein des follicules lymphoïdes, favoriseront la synthèse d'IgA par les LB, au détriment des IgE qui elles sont produites en cas d'hypersensibilité de type I. Ces IgA seront redirigées vers la muqueuse intestinale afin de neutraliser les antigènes circulants de la lumière intestinale, de façon à réduire grandement la quantité d'antigènes traversant la barrière, et ainsi le risque de développer une réaction allergique. [80], [87]

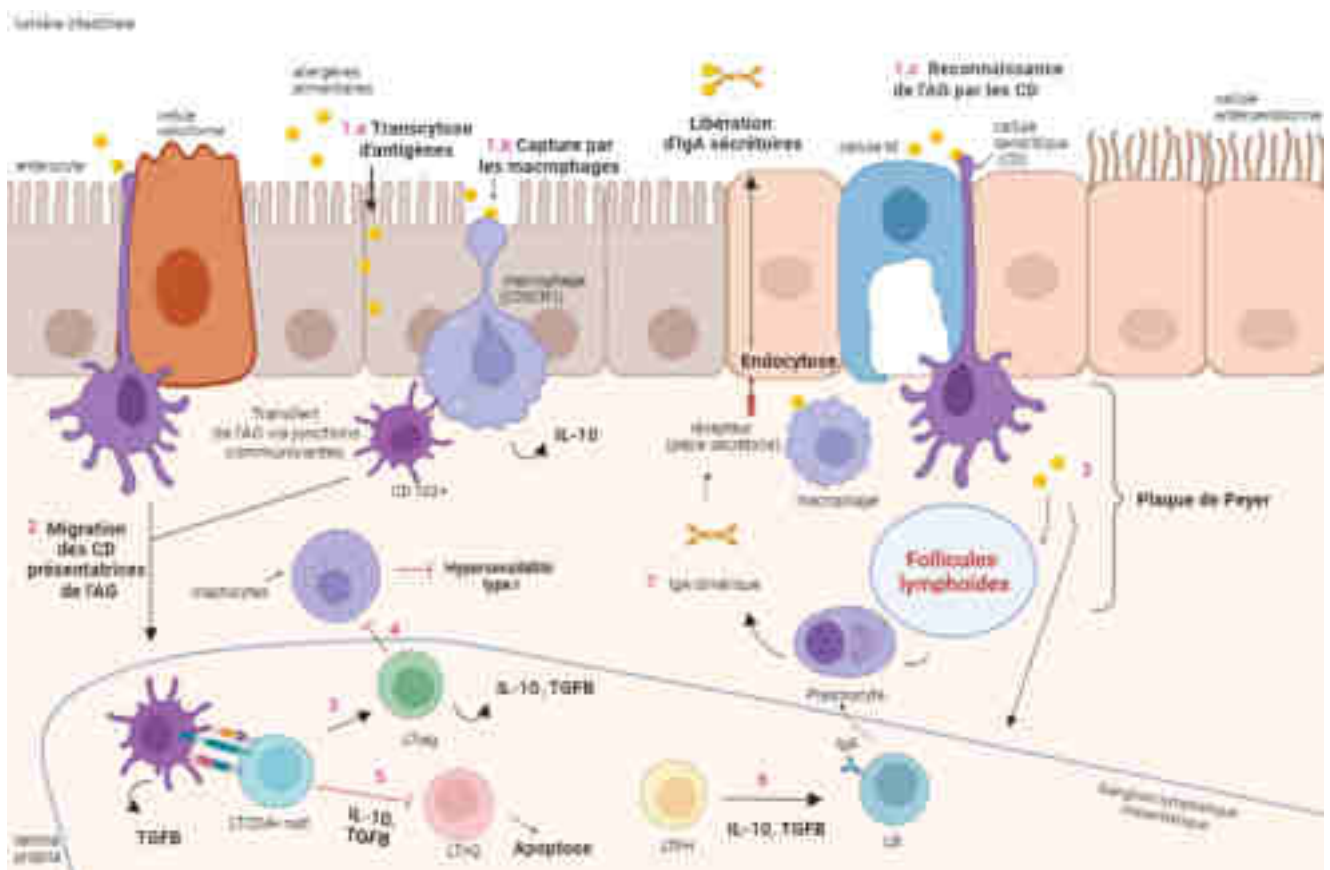


Figure 3 : Mécanismes immunologiques impliqués dans la tolérance immunitaire d'après Yu et al. [80] Schéma réalisé à l'aide de BioRender

1.a Les antigènes se retrouvant dans la lumière intestinale peuvent soit traverser la barrière épithéliale par phénomène de transcytose à travers les entérocytes, **1.b** soit être captés par les macrophages locaux (CX3CR1) et être transférés aux CD103⁺ (via des jonctions communicantes composés de la protéine connexin-43, permettant les communications intercellulaires), **1.c** soit être directement captés par les cellules dendritiques à l'aide de leurs expansions cytoplasmiques. **2.** Ces antigènes sont véhiculés vers les follicules lymphoïdes (localisés dans les ganglions lymphatiques mésentériques ou au sein des plaques de Peyer à proximité de la muqueuse intestinale) dans le but d'être présentés aux LTCD4⁺. **3.** L'exposition de l'antigène à la surface de la CD, grâce au CMH-II, se liant au TCR du LTCD4⁺, ainsi que les différents signaux de co-stimulation (CD80/86

et CD40 de la CD lié respectivement au CD28 et CD40L du LT) vont entraîner la polarisation des LTCD4⁺ naïfs en LT régulateurs. **4.** L'environnement cytokinique induit (production d'IL-10 par les LTreg et les macrophages, production de TGF-β et d'acide rétinoïque par les CD) aura pour conséquence de limiter l'action des différents médiateurs de l'hypersensibilité de type I, en inhibant l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, **5.** en limitant la polarisation des LTh2 et en entraînant leur apoptose. **6.** C'est également sous l'influence de ces signaux intercellulaires que les LB peuvent switcher leurs Ig natives en IgA (entre autres à l'aide de lymphocytes T folliculaires helper) qui seront ensuite sécrétées par les futurs plasmocytes. **7.** Ces IgA dimériques acheminées jusque dans la lumière intestinale par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (ou pièces sécrétoires) auront alors pour rôle de capter les différents antigènes et d'empêcher leur prise en charge par les différents acteurs du SI.

c) Lien avec l'hypersensibilité

Les principaux acteurs jouant un rôle dans le processus de tolérance immune sont finalement ceux qui contribuent aux réactions d'hypersensibilité, mais dont les rôles respectifs varient en fonction des conditions physiologiques et immunologiques finement régulées. Ceci explique l'équilibre précaire qui existe entre les phénomènes de tolérance et d'allergie. De simples fluctuations ponctuelles peuvent radicalement modifier la polarisation de la réponse immunitaire, et ainsi faire basculer un processus de tolérance immune vers celui d'hypersensibilité, ou inversement. [80]

Une altération de l'épithélium intestinal, ou un défaut de synthèse d'IgA peuvent engendrer une quantité d'antigènes absorbés plus élevée, et ainsi un risque plus important de créer un déséquilibre immunitaire en faveur de la sensibilisation. Une modification ou une anomalie du microbiote intestinal, ou encore des stimuli inflammatoires inhabituels (contextes infectieux, auto-immuns, cancéreux etc...) peuvent modifier l'environnement moléculaire et cytokinique produit par les cellules immunitaires mais aussi par les cellules épithéliales intestinales. Ainsi, après présentation de l'antigène, les CD polariseront la différenciation des LTCD4⁺ naïfs, non vers des LTreg, mais vers des LTh2, responsables de l'activation et de la dégranulation majeure des polynucléaires basophiles et éosinophiles, et des mastocytes via la sécrétion de cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-5. La libération de ces médiateurs pré- et néo-formés est à l'origine de la réaction d'hypersensibilité. Pour finir, le switch isotypique des LB aura pour conséquence la synthèse d'IgE, indispensables au déclenchement du processus allergique. [80], [87]

2) Un point d'épidémiologie

A) Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire, telle que définie dans la deuxième partie, est un réel problème de santé publique affectant entre 2 et 10% de la population générale de tout âge. Les enfants en âge préscolaire sont plus touchés que les adultes, ce qui peut s'expliquer par l'immaturité relative de leur SI. L'estimation de la prévalence reste néanmoins difficile étant donné l'hétérogénéité des populations étudiées (en termes

d'âge, d'expositions alimentaires ou de zones géographiques), mais également le manque d'uniformité des critères diagnostiques d'une étude à l'autre [3]

Tous les aliments peuvent potentiellement provoquer des réactions allergiques mais seule une infime partie d'entre eux sont responsables des véritables allergies alimentaires. L'OMS et la FAO ont décrit, en 1995, une liste de huit groupes d'aliments à l'origine d'environ 90% des allergies alimentaires. Les allergènes les plus représentés dans le monde entier sont le lait de vache et le blanc d'œuf de poule. Arrivent ensuite les arachides, les autres fruits à coques, le poisson, les crustacés, le soja, puis les céréales. [89] L'Union Européenne a décidé de fonder et de financer le projet Europrevall, afin d'établir des politiques de sécurité alimentaire et de mener des actions auprès des industries alimentaires. Celui-ci est destiné à la mise en œuvre d'études épidémiologiques à grande échelle, dont l'objectif principal est d'établir la prévalence et l'incidence des allergies alimentaires dans douze pays européens, d'étudier le lien entre un aliment et les facteurs génétiques et socio-économiques. [67]

Enfin, le Réseau français d'Allergo-Vigilance, créé en 2001, intervient dans une démarche de Santé Publique concernant les pathologies allergiques. À titre d'exemple, ce réseau a pour missions de recenser les cas d'anaphylaxies sévères, toutes origines confondues (alimentaires, médicamenteuses, idiopathique, « animales ») et d'identifier leurs tableaux cliniques associés, de participer à des études multicentriques notamment dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique, et enfin de contribuer à la formation médicale continue par la publication de revues ou la participation à des congrès internationaux. [90]

B) APLV

a) Prévalence

La prévalence de l'APLV varie d'une étude à l'autre et le type de produit laitier ingéré constitue notamment une source de variabilité dans la détermination de cette prévalence. En effet, des études rapportent qu'environ trois quarts des patients allergiques au lait de vache seraient plus tolérants aux produits à base de lait de vache cuits à forte température (gâteaux, muffins...) qu'aux produits laitiers non dénaturés (lait, crème glacée, yaourts...). [91] La prévalence est très variable selon les populations étudiées ou les critères retenus. Globalement, elle a été estimée entre 2 et 7% dans la population générale. [92] Dans une étude par Fiocchi et al., elle a été déterminée de manière plus fine, par classe d'âge : 0,6 à 3% des enfants de moins de 6 ans, 0,3% des enfants plus âgés et des adolescents, et moins de 0,5% des adultes qui souffrent d'APLV. [4]

b) Développement de la tolérance immunitaire

L'APLV tend à se résoudre spontanément au cours de la petite enfance ou lors de l'adolescence grâce à l'acquisition progressive d'une tolérance aux protéines laitières, en parallèle de la maturation du SI intestinal de l'enfant. [93] Une étude rapporte que le taux de rémission chez les enfants ayant développé une APLV s'évalue entre 45 à 50% à 1 an, entre 60 à 75% à 2 ans et entre 85 à 90% à 3 ans. [2] Cependant, la présence de multiples allergies concomitantes représente un facteur péjoratif dans la résolution de l'APLV. On notera que les enfants atteints d'APLV non médiée par les IgE développent rapidement une tolérance immune au lait de vache, globalement avant la troisième année de vie, tandis que pour ceux atteints d'une APLV dépendante des IgE, le risque de conserver leur sensibilité allergique peut durer plusieurs années. [94]

Plusieurs critères participent au développement de la tolérance, notamment la composition des laits infantiles. En effet, un certain nombre d'études ont pu mettre en évidence qu'un enfant nourri avec une préparation à base de protéines issues d'hydrolysats extensifs présente une probabilité plus élevée d'acquérir une tolérance aux protéines de lait de vache, comparé aux préparations à base de protéines de riz et de soja. Cela est développé en partie 4 de ce manuscrit. De plus, cette situation est améliorée lorsque les préparations contiennent des probiotiques. [6]

Une exposition précoce aux protéines de lait de vache, en complément de l'allaitement, pourrait favoriser le développement d'une tolérance, selon certaines études. Une étude cas-témoin réalisée en 2016 par Onizawa et al., a démontré qu'une exposition précoce (au cours du premier mois de vie) et continue (au moins une fois par jour) aux protéines de lait de vache est associée à un risque réduit de développer une APLV IgE-médiée (OR=23,74). La détermination de l'exposition précoce ou non est uniquement basée sur un questionnaire concernant le nourrisson répertoriant de manière rétrospective les antécédents de dermatite atopique, d'asthme bronchique, de maladies allergiques au sein de la famille, et des habitudes alimentaires au cours de la petite enfance. Les limites de cette étude sont à prendre en considération, telles que la taille de la cohorte, avec seulement 51 enfants atteints d'APLV et 102 témoins, ainsi que des résultats fondés sur un questionnaire rempli par les parents, potentiellement biaisés. [95]

Dans une étude de 2016 de Perkin et al, il n'y a pas eu de preuve significative montrant que l'introduction précoce pourrait prévenir une allergie au lait. Le but de l'étude consistait à regrouper des nourrissons exclusivement allaités jusqu'à 3 mois, en introduisant chez certains d'entre eux jusqu'à six allergènes alimentaires courants (lait de vache, arachide, œuf cuit, sésame, corégone, blé) de 3 à 6 mois (groupe à introduction précoce), et chez d'autres uniquement à partir de 6 mois (groupe à introduction standard). L'apparition d'allergies à un ou plusieurs aliments a été observée chez l'enfant de 1 à 3 ans et n'a pas permis de conclure quant aux effets bénéfiques de l'exposition précoce au lait de vache. Néanmoins, une exposition précoce aux œufs et aux arachides aurait un effet préventif dans le développement d'une allergie alimentaire. [96]

c) **Évolution « défavorable »**

Plusieurs situations peuvent expliquer un retard de tolérance « prolongé » : un terrain familial atopique, une allergie aux pneumallergènes, une allergie à d'autres aliments, une modification des manifestations liées au lait de vache, avec pour exemple un délai prolongé entre l'ingestion et l'apparition des symptômes. [97] Approximativement un tiers des enfants qui ont présenté une APLV les premières années de leur vie, développeront une allergie alimentaire contre d'autres aliments. Même si l'allergie à proprement parler peut disparaître spontanément, certains symptômes peuvent malgré tout persister et notamment les troubles digestifs liés à une fragilité de la paroi intestinale... Aux alentours de 4 à 6 ans, un bilan allergologique doit être effectué afin de rechercher d'éventuels nouveaux allergènes alimentaires ou encore des pneumallergènes. [98]

3) **La recherche d'antécédents et de facteurs favorisant l'APLV**

A) **Terrain atopique**

Le risque qu'un enfant développe une allergie, tous genres confondus, au cours de la petite enfance est de 15%. [99] Néanmoins, ce risque dépend de ses antécédents familiaux, et il se trouve ainsi majoré lorsqu'un parent du premier degré présente de l'eczéma atopique ou de l'asthme. Lors de l'interrogatoire des patients, des antécédents allergiques familiaux au premier degré (père, mère) et second degré (fratrie, grands-parents) sont recherchés. Le risque allergique est de 33-48% si un parent, un frère ou une sœur est allergique, de 50-60% si les deux parents sont allergiques quel que soit l'allergène, et de 70-80% si les deux parents souffrent de la même allergie. [99]

B) **Prématurés et césariennes**

Il semblerait que d'un point de vue physiologique, un enfant né prématurément ou par césarienne présente un risque plus élevé de développer une allergie alimentaire dont une APVL. En effet, la perméabilité de la barrière intestinale d'un nourrisson né prématurément étant plus importante, un plus grand nombre d'allergènes sont susceptibles de la traverser. De plus, le microbiote intestinal d'un enfant né par césarienne est immature et donc différent de celui d'un enfant né par voie vaginale, engendrant potentiellement des troubles immunitaires et métaboliques, qui vont néanmoins se restaurer progressivement au cours de la croissance. Ces arguments sont en faveur d'un lien existant entre la prématurité, une naissance par césarienne et le développement d'une APLV qui serait plus à risque. [100] [101]

Cependant, ces points ne sont pas consensuels et ont été mis en évidence par une étude de Kenvshagen et all. de 2008. En effet, sur les 512 enfants suivis sur 2 ans, 35 ont développé une allergie alimentaire prouvée par un test cutané, un dosage d'IgE et/ou un TPO. Cependant, les enfants nés par césariennes n'étaient pas statistiquement surreprésentés dans ce groupe, concluant ainsi à un lien non significatif entre un accouchement par césarienne et le développement d'une allergie alimentaire. [102]

C) Voie transplacentaire

La voie transplacentaire constitue une voie de sensibilisation par la circulation des allergènes du sang maternel vers la circulation fœtale. C'est pour cette raison que l'on parle communément d'exposition materno-fœtale d'allergènes, hydrolysés ou intacts. Le moment de l'exposition dépend de la consommation alimentaire de la mère, en considérant que le fœtus est capable de produire des IgE spécifiques aux aliments, dont les protéines de lait de vache, uniquement à partir du deuxième trimestre. Ces IgE seront alors détectables dans le sang du cordon. Malgré tout, seule une infime partie de certains allergènes ingérés ou inhalés est finalement transmise dans la circulation materno-fœtale. [103]

D) Lait maternel

Le lait maternel constitue une autre voie de sensibilisation en raison du passage de petites quantités de protéines du lait de vache, notamment la BLA. [98] Lors de la digestion, les protéines sont hydrolysées dans la lumière intestinale par des protéases en petits peptides de moins de 8 acides aminés, supprimant de cette façon les séquences immunogènes. En revanche, certaines protéines sont retrouvées sous leur forme native dans la circulation générale en échappant à la digestion, après passage transcellulaire des voies digestives vers le sang, et enfin du sang vers le lait maternel au sein de la glande mammaire. Cependant, même si une faible quantité de protéines passent à travers la barrière, elle reste hypothétiquement suffisante pour induire une réaction allergique chez le nourrisson via le lait maternel. [104] Paradoxalement, l'allaitement est malgré tout supposé prévenir l'apparition de certaines allergies alimentaires dont l'APLV, un point discuté en partie 4.

E) Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes vivants dans les intestins. C'est le microbiote le plus important de notre organisme. Sa composition varie au cours du temps. A la naissance, les protéobactéries de la flore vaginale et fécale de la mère prédominent, puis s'en suivent les actinobactéries transmises par le lait maternel. Enfin, c'est au moment de la diversification alimentaire que la composition du microbiote tend à se rapprocher de celle de l'adulte. Il en résulte un microbiote plus dense, plus divers et capable de stimuler le SI de façon adaptée.

Globalement, celui-ci joue un rôle primordial dans la balance entre tolérance et hypersensibilité. L'impact du microbiote sur la survenue d'allergies dépend notamment du mode de vie et de l'exposition à des allergènes ou à des micro-organismes pendant la petite enfance. [67] À titre d'exemple, une étude de Xing et al, parue en 2015, a démontré le lien existant entre une dysbiose et l'apparition d'allergies alimentaires. L'étude repose sur des questionnaires autodéclarés et des analyses de selles de patients allergiques ou non. Elle en conclut qu'une flore moins riche peut être liée à un risque accru de développer une allergie (OR = 1,7), bien que le résultat de cette étude puisse être rediscuté puisqu'il s'agissait de questionnaires autodéclarés, et non contrôlés par un médecin. [105]

4) Manifestations cliniques de l'APLV

A) Différents types de réaction immunitaire

L'APLV, responsable de manifestations cliniques très variables et non spécifiques, incrimine de multiples systèmes d'organes (digestif, cutanée et respiratoire), d'où la complexité du diagnostic. La chronologie des manifestations cliniques, liées à une réaction IgE médiée ou non, permet de différencier deux tableaux cliniques. Cependant, les symptômes précoces et tardifs peuvent survenir chez un même patient, on parle alors de réaction à médiation mixte (tableau 9), rendant la relation causale avec l'aliment plus difficile à établir. Chez les enfants atteints d'APLV, la médiation par les IgE est prédominante. [72] Les symptômes apparaissent le plus souvent vers l'âge de 6 mois, rarement après 12 mois, et ce, quelques minutes ou quelques heures après l'introduction des préparations pour nourrissons à base de protéines de lait de vache. Il est aussi possible de les observer chez certains nourrissons allaités qui auraient été sensibilisés in utero. [106]

Type de réaction	Médiée par les IgE	A médiation mixte IgE et non IgE	Non médiée par les IgE
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées/vomissements - Diarrhée - Colique - Constipation - Douleurs abdominales 	<ul style="list-style-type: none"> - Œsophagite (reflux gastro-œsophagien, dysphagie, vomissement...) et gastro-entérite (douleurs abdominales, vomissements, anorexie, perte de poids...) à éosinophiles 	<ul style="list-style-type: none"> - Entérocolite /Proctocolite induite par les protéines alimentaires - Entéropathie - Constipation - Coliques - Reflux gastro-œsophagiens - Œsophagite - Selles sanglantes
Respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Asthme (respiration sifflante, toux, dyspnée, oppression thoracique) - Rhino-conjonctivite allergique (prurit nasal, oculaire, congestion nasale, éternuements) 		<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrats pulmonaires récurrents associés à tachypnée et fièvre
Cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Urticaire aiguë - Angioœdème aigu - Érythème et prurit 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatite atopique 	
Systémique	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie 		

Tableau 9 : Signes et symptômes de l'APLV selon le type de réaction immunitaire impliqué [106], [107]

B) Clinique associée aux réactions médiées par les IgE

Parmi les nombreuses manifestations cliniques retrouvées dans l'APLV médiée par les IgE, les symptômes cutanés sont majoritaires puisqu'ils sont rencontrés dans 70 à 75% des cas. Ils sont suivis des symptômes gastro-intestinaux (13 à 34% des cas), des troubles respiratoires (1 à 8% des cas) et des anaphylaxies potentiellement mortelles (1 à 4% des cas). [6]

a) Symptômes cutanés

L'ingestion d'allergènes alimentaires peut entraîner une apparition rapide de symptômes cutanés ou encore aggraver les affections chroniques de la peau. Dans l'APLV médiée par les IgE, un érythème (lésion cutanée de couleur rouge et s'effaçant à la vitropression) est retrouvé chez environ 50% des patients. Ces érythèmes peuvent s'accompagner ou non d'urticaire aiguë, définie par l'apparition de plaques rouges, arrondies, bien délimitées et en relief, associées fréquemment à un prurit.

Enfin, il est également possible d'observer un œdème de Quincke, encore appelé angioœdème, se traduisant par un gonflement rapide de la peau et des muqueuses, principalement au niveau de la tête (lèvres, paupières), du cou, mais aussi des mains et des pieds. [87], [94]

b) Symptômes gastro-intestinaux

L'allergie alimentaire gastro-intestinale immédiate est une forme d'hypersensibilité IgE-médiée entraînant une grande variété de symptômes et accompagnant souvent les manifestations allergiques d'autres organes cibles (majoritairement cutanés et respiratoires). Ils se développent habituellement dans les quelques minutes à deux heures suivant l'ingestion de lait de vache et sont caractérisés entre autres par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des crampes et des diarrhées. [94]

c) Anaphylaxie

Le lait de vache est le troisième aliment responsable de réactions anaphylactiques après les arachides et les noix, et représente 10 à 19% des cas d'anaphylaxie d'origine alimentaire. [2] Le choc anaphylactique constitue l'entité clinique la plus sévère d'une allergie alimentaire, qui dans le cas de l'APLV survient dans les minutes après le contact avec l'allergène. Il englobe des symptômes cardiovasculaires, liés à l'action des médiateurs libérés par les mastocytes de façon massive, avec notamment une hypotension, qui peut mener à un collapsus vasculaire, et des troubles du rythme cardiaque ; des symptômes généraux tels qu'une pâleur cutanée, des sueurs, des agitations ; des symptômes digestifs identiques à ceux cités ci-dessus ; des symptômes respiratoires de type dyspnées, sifflements ou stridor, qui sont quasi systématiquement associés. [108]

C) Clinique associée aux réactions non médiées par les IgE

a) Symptômes gastro-intestinaux

o Le FPIES

La majorité des troubles cliniques à médiation cellulaire et non IgE médiés sont localisés dans le tractus gastro-intestinal. Chez les nourrissons, le lait de vache et le lait de soja sont les causes les plus fréquentes du syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires ou FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome), qui se manifeste par des vomissements prolongés et abondants ainsi que des diarrhées, à l'origine d'un risque majeur de déshydratation. Les vomissements apparaissent de façon précoce entre 1 à 3h après l'ingestion des protéines du lait, tandis que les diarrhées surviennent 5 à 10h plus tard. Les formes aiguës peuvent s'accompagner d'une pâleur cutanée et d'une léthargie. Chez les adultes, ce sont les fruits de mer qui sont le plus fréquemment incriminés dans le FPIES.

Dans de rares cas plus graves, le FPIES peut devenir chronique et entraîner à long terme des vomissements, des reflux gastro-œsophagiens, des diarrhées aqueuses ou sanglantes, une anémie, une distension abdominale, une perte de poids, une acidose métabolique, un retard de croissance et une hypotension nécessitant une hospitalisation. [6], [94], [109]

o La FPIAP

La proctocolite allergique induite par les protéines alimentaires ou FPIAP (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis) est une pathologie relativement bénigne rencontrée chez les nourrissons nourris au lait maternel, au lait de vache ou au lait de soja. D'apparition parfois aiguë, c'est-à-dire moins de 12h après la consommation de l'allergène, elle se manifeste par des selles sanglantes de consistance normale à modérément molle, des ballonnements, des vomissements intermittents, des douleurs à la défécation et/ou des douleurs abdominales. La FPIAP provoquée par le lait de vache et le lait de soja guérit généralement dans les 6 mois à 1 an qui font suite à l'éviction de l'allergène. [109]

o La FPE

L'entéropathie induite par les protéines alimentaires ou FPE (Food Protein-Induced Enteropathy) est caractérisée au cours des premiers mois de vie par une diarrhée prolongée, une prise de poids insuffisante et des vomissements chez deux tiers des enfants. L'hypersensibilité aux protéines de lait de vache représente l'étiologie la plus courante de ce syndrome.

b) Symptômes respiratoires : le syndrome de Heiner

Le syndrome de Heiner est une forme rare d'hémosidérose pulmonaire d'origine alimentaire, et est le plus souvent causé par une hypersensibilité au lait de vache. L'hémosidérose désigne une accumulation excessive de dépôts de fer sous forme d'hémosidérine dans le tissu pulmonaire, suite à des épisodes hémorragiques pulmonaires, à l'origine de divers symptômes tels que des épisodes récurrents de

pneumonies associés à des infiltrats pulmonaires, une toux chronique, des hémorragies gastro-intestinales, une anémie ferriprive et un retard de croissance. [6], [94]

D) Clinique associée aux réactions mixtes

a) Symptôme cutanée

La dermatite atopique (ou eczéma) est une maladie chronique inflammatoire de la peau qui se développe chez de nombreux nourrissons sans lien direct avec un phénomène allergique ou avec l'APLV, ce qui conduit régulièrement à des confusions quant à la véritable origine du tableau clinique. Elle est caractérisée par un prurit intense, une évolution chronique avec des épisodes de récurrences, et une possible association avec de l'asthme et une rhinite allergique. [87], [94]

b) Symptômes gastro-intestinaux

L'œsophagite allergique à éosinophiles ou (EoE) (allergic eosinophilic Esophagitis) est caractérisée par une altération de la muqueuse œsophagienne permettant l'exposition des antigènes alimentaires au SI, d'où l'infiltration de l'œsophage par des polynucléaires éosinophiles. Le mécanisme est identique dans les gastro-entérites et les colites allergiques au cours desquelles les éosinophiles atteignent la muqueuse intestinale. L'EoE est associée à une inflammation, une fibrose et une sténose œsophagienne. Les symptômes sont aspécifiques et la maladie demeure probablement sous-diagnostiquée à ce jour. Elle doit être suspectée devant un reflux-gastro-œsophagien ne répondant pas au traitement, des vomissements et des douleurs abdominales chroniques ou une anorexie, d'autant plus si elle s'accompagne d'une perte de poids. [67], [94]

5) Diagnostic de l'APLV

En pratique, il n'est pas aisé d'établir un diagnostic d'APLV avec certitude en sachant qu'environ 5 à 15% des nourrissons sont concernés de façon ponctuelle par une symptomatologie similaire à celle retrouvée dans l'APLV, chiffre contrastant avec la prévalence réelle de l'APLV qui s'évalue entre 2 et 7%. Etant donné les multiples adaptations alimentaires que cette pathologie implique de maîtriser chez l'enfant, le diagnostic à tort de l'APLV a pour conséquence l'instauration de régimes excessifs et inutiles dans de nombreux cas, donnant parfois lieu à des retards de croissance provoqués considérables. Il est donc fondamental de définir des critères diagnostiques fiables afin de limiter au maximum le nombre de diagnostics erronés et leurs impacts néfastes, aussi bien sur la santé que sur le quotidien du nourrisson et de ses parents. Il est aussi indispensable de réévaluer régulièrement le diagnostic au cours de la petite enfance, afin d'éviter à l'enfant de suivre un régime d'éviction sur une trop longue durée. [6], [87]

A) Démarche diagnostique de l'APLV

Le diagnostic d'une allergie alimentaire et dans ce cas, de l'APLV, commence en premier lieu par une anamnèse clinique approfondie et par la recherche d'antécédents familiaux. La chronologie d'apparition des symptômes permet d'orienter vers une origine IgE médiée ou non.

La première étape de l'exploration allergologique est le dosage des anticorps de type IgE spécifiques des protéines du lait de vache. Si ces derniers sont positifs, le diagnostic d'une APLV IgE médiée est confirmé. Les tests cutanés sont très rarement utilisés et les patchs tests ne sont plus en vente en pharmacie. [110]

Le diagnostic d'une APLV non IgE médiée passe obligatoirement par une période de régime d'éviction et suivie d'une réintroduction des protéines de lait de vache. Pendant cette période d'éviction des protéines, plusieurs laits peuvent être utilisés : un lait à base d'hydrolysats extensifs de protéines ou d'acides aminés, un lait à base de protéines de riz hydrolysées si malgré les deux premiers, les symptômes persistent, ou plus simplement, si la mère peut allaiter, par le lait maternel. Si les symptômes persistent après une suppression temporaire des protéines de lait de vache de l'alimentation du nourrisson, le diagnostic d'une APLV est écarté et une autre origine doit être recherchée. [87]

B) Anamnèse autour du nourrisson

a) Interrogatoire du patient

La première étape du diagnostic réside dans l'interrogatoire engagé avec les parents du nourrisson potentiellement atteint par l'APLV. Il offre un élément d'orientation important devant l'existence d'un terrain atopique, l'histoire clinique représentant un élément fondamental qui permet d'orienter l'enquête allergologique. [88] En effet, dans la majorité des cas, l'apparition des symptômes coïncide avec l'introduction du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né ou du nourrisson (dès la naissance, ou en relais d'une période initiale d'allaitement). C'est pourquoi les symptômes apparaissent le plus souvent au cours de la première année de vie, et deviennent exceptionnels après 2 ans. Plus de la moitié des enfants sujets à l'APLV vont rapidement développer des manifestations cliniques après les premières expositions au lait de vache, l'intervalle entre le premier contact et l'apparition des symptômes ne dépassant généralement pas une semaine, argument plutôt en faveur d'une hypersensibilité de type 1.

A travers l'interrogatoire, le professionnel de santé recueille toutes les informations relatives à la date d'apparition des symptômes, leur fréquence et leur durée, à l'alimentation du nourrisson et à d'éventuels antécédents familiaux. De plus, lors de l'examen clinique, le médecin évalue la progression du poids corporel, de la taille, et examine l'état de la peau à la recherche d'une éventuelle dermatite atopique. [87], [88]

Une enquête alimentaire est réalisée afin de définir le mode d'alimentation habituel de l'enfant présentant des symptômes de l'APLV, d'autant plus utile lorsque celui-ci suit une alimentation

diversifiée. Les paramètres principaux qui sont alors évalués afin d'orienter la réalisation de tests de provocation sont la fréquence et la quantité usuelle de consommation de chaque aliment, les éventuels symptômes apparus après ingestion, et les étiquettes des préparations alimentaires industrielles qui permettent de renseigner les différents additifs et allergènes ingérés. [88], [111]

b) Score CoMISS

Le CoMISS (Cow's Milk-related Symptom Score) est un score basé sur les symptômes liés à l'ingestion de lait de vache. Cet outil d'aide au diagnostic de l'APLV contribue également à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Il prend en considération plusieurs aspects cliniques, avec, pour chacun d'entre eux, plusieurs critères (annexe 2) correspondant à des scores allant de 0 à 3 ou 6. Une valeur seuil ≥ 12 correspond à un « score positif » indiquant un risque significatif que les symptômes soient liés à une APLV sous-jacente, en sachant que le score maximum possible est de 33. [112]

C) Dosage des IgE spécifiques

a) Objectif

Lors de l'interrogatoire, lorsque le lait de vache semble être responsable, le dosage des IgE spécifiques, combiné au prick test, constitue la première étape de l'exploration allergologique d'une allergie IgE dépendante. A distinguer des IgE totales, les IgE spécifiques ne désignent que la fraction d'IgE qui vont réagir vis-à-vis d'antigènes précis et qui sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité de type I. La présence d'IgE spécifiques dirigées contre les protéines de lait de vache traduit donc la sensibilisation de l'organisme à un ou plusieurs antigènes, sans pour autant être synonyme d'allergie, évoquée uniquement lorsque les IgE sont associées à des symptômes cliniques consécutifs à une exposition à l'allergène d'intérêt.

Néanmoins, une sensibilisation peut être liée soit à un contact direct avec des protéines de lait de vache, soit à une réaction croisée avec des protéines de lait similaires d'un autre mammifère laitier par exemple, comme nous avons pu le voir en deuxième partie, en raison d'un éventuel partage d'épitopes strictement identiques ou au minimum semblables entre des protéines différentes. [67], [87] L'ambiguïté du terme d'IgE spécifiques est donc à souligner, puisqu'il est impossible de garantir qu'une IgE spécifique d'un antigène donné ne réagira pas avec d'autres antigènes, ce qui remet en question la notion de spécificité à proprement parler. Finalement, il est à retenir que les IgE spécifiques désignent simplement une proportion d'IgE totales étant impliquées dans les réactions allergiques IgE médiées et pouvant être détectées et dosées individuellement.

Ainsi, ce test biologique a pour but de démontrer l'existence d'une réactivité IgE, et donc d'une sensibilisation à un antigène donné, mais pas de prouver la présence d'une allergie au sens clinique du terme. [82]

b) Méthode

La technologie de référence est un test sanguin quantitatif de détection des IgE spécifiques appelé ImmunoCAP. Elle permet d'établir un diagnostic précis, de suivre l'évolution de la sensibilisation et/ou de l'efficacité de la thérapeutique. [113] L'allergène d'intérêt (ALA, BLA ou caséines) est lié à une matrice solide et mis en contact avec un échantillon sérique du patient. En présence d'IgE spécifiques de l'allergène, l'anticorps secondaire marqué et dirigé contre le fragment Fc des IgE va permettre leur détection ainsi que leur quantification. [2]

c) Interprétation

En pratique, une valeur de 0,35 kUA/L a été définie comme seuil de positivité. Globalement, la probabilité de présenter des manifestations cliniques après consommation de lait de vache est d'autant plus grande que le titre d'IgE spécifiques est élevé, sans pour autant que celui-ci soit corrélé à la sévérité des symptômes. De plus, pour un nourrisson présentant un dosage positif, une diminution de cette valeur au cours du temps est associée à une forte probabilité de tolérance immune vis-à-vis des antigènes concernés. [87]

D) Skin prick test (SPT) ou test cutané

a) Objectif

Le SPT permet de mettre en évidence l'aliment responsable d'une allergie alimentaire. L'allergène est mis en contact avec les mastocytes dermiques induisant leur dégranulation et donc la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine. Cette réaction est caractérisée par la formation d'une papule érythémateuse dans le cas où l'individu serait sensible à l'allergène. [94]

b) Méthode

Les tests cutanés sont réalisés par prick test sur l'avant-bras ou le dos. Il s'agit d'une méthode simple, rapide, très spécifique et dont l'interprétation est aisée. Plusieurs types d'échantillons contenant le ou les allergènes peuvent être utilisés : des aliments natifs comme le beurre ou la formule de lait consommée par l'enfant, ou des fractions de protéines de lait standardisées. [94] Une goutte de l'échantillon est déposée sur la peau et introduite dans l'épiderme à l'aide d'une aiguille. Un témoin négatif salin-glycériné est également introduit dans l'épiderme. [2]

c) Interprétation des résultats

La lecture du test est réalisée 10 à 15 minutes après le contact de l'allergène avec la peau. Pour toute réaction allergique, la mesure de la papule et de l'érythème est utilisée pour évaluer la positivité des tests cutanés. De manière générale, on considère que la réaction est positive si le diamètre de la papule est supérieur à 3mm et celui de l'érythème supérieur à 10mm. [94] Dans l'APLV, plusieurs études ont été

réalisées afin de déterminer des valeurs prédictives positives (VPP) mais dont les résultats s'avèrent contradictoires et dont les populations étudiées ne sont pas similaires. À titre d'exemple, Vanto et al. ont évalué la VPP à 79% pour des papules ≥ 3 mm chez des nourrissons de moins d'un an, tandis que Costa et al. ont calculé une VPP à 66,7% pour des papules ≥ 3 mm chez des enfants âgés de un à cinq ans, d'où leur recommandation d'effectuer un test de provocation orale (TPO), considéré comme une méthode diagnostique plus performante. [2]

d) Conclusion

L'association du dosage des IgE spécifiques au test cutané aboutit à une VPP de près de 95% pour le diagnostic de l'APLV à médiation IgE, donc une très forte probabilité que la pathologie soit réellement présente face à un résultat positif. Ainsi, en cas de positivité d'un de ces deux tests devant une suspicion d'APLV IgE médiée, la provocation par voie orale devient facultative. En revanche, si l'examen clinique ne suggère pas une réaction médiée par les IgE, l'exploration allergologique doit être complétée par la réalisation de patchs tests. [114]

E) Patch test épicutané

Le test épicutané ou Atopy Patch Test (APT) est particulièrement utilisé dans le cas où le SPT et le dosage des IgE spécifiques s'avèrent être négatifs mais que des manifestations digestives chroniques et/ou un eczéma résistant au traitement sont évocateurs d'une APLV. Il permet de mettre en évidence une hypersensibilité retardée par le développement d'une dermatite atopique. [72], [115]

Afin de réaliser ce test, des cupules Finn Chamber® contenant des allergènes du lait de vache sont appliquées pendant 48 heures sur la peau du nourrisson, essentiellement sur le dos. La lecture est réalisée 24h après le retrait des cupules en comparaison d'un patch « témoin », sans préparation de lait de vache et permet d'identifier les éventuelles réactions cutanées : érythèmes, papules, vésicules. [2], [72] Dans le cadre d'une démarche diagnostique, le patch test ne doit pas être utilisé isolément mais en complément d'une anamnèse rigoureuse, d'un examen clinique, d'un prick test cutané et du dosage des IgE spécifiques. [116] Actuellement, les patchs tests ne sont plus commercialisés dans les pharmacies de France. Ils ne sont plus utilisés dans le diagnostic de l'APLV, considérés comme peu pertinents car ne peut poser le diagnostic à lui seul et ne concerne pratiquement que le diagnostic de l'eczéma atopique.

F) Test de provocation orale (TPO)

a) Objectif

Le TPO est réalisé sous contrôle médical dans le but de déterminer le volume de lait provoquant des symptômes ou de confirmer une tolérance acquise aux protéines de lait de vache en cas de négativité selon un protocole bien précis. [86] Le TPO est souvent appelé « réintroduction » mais ce terme est utilisé pour démontrer la tolérance aux protéines de lait de vache. Cependant, les ressources que cette

méthode exige en matière de personnel, de temps, de matériel et de coût sont à prendre en considération, sans oublier le risque non négligeable d'anaphylaxie qu'elle présente. De ce fait, les enfants présentant des antécédents de manifestations sévères ne sont que rarement concernés par un TPO, ou du moins uniquement en milieu hospitalier. En cas d'anaphylaxie antérieure, un TPO est contre indiqué. [72], [110] De plus, en cas de SPT ou de test IgE spécifiques positif, il est inutile de réaliser un TPO au cours de la première année de vie. [87]

b) Méthode

Le TPO est effectué après 6 mois d'exclusion aux protéines de lait de vache. Habituellement il est réalisé vers 9-12 mois (âge moyen de début de guérison). Il est recommandé de retenter les réintroductions tous les 6-8 mois après échec de la première tentative et tous les ans chez les enfants de plus de 3 ans. [98] Avant de réaliser le test, le patient doit être asymptomatique (ou cliniquement stable), ne doit plus avoir ingéré d'aliments depuis 3 heures au minimum ni pris de médicaments depuis quelques jours (hormis ceux indispensables au contrôle des symptômes chroniques). [87] Une goutte de lait, sous forme de préparation pour nourrisson jusqu'à un an et de lait frais pasteurisé au-delà d'un an, est déposée sur les lèvres du nourrisson afin d'en évaluer la réactivité au bout de 15 minutes. [117] Le TPO pourra alors être réalisé à condition qu'aucune réaction ne soit mise en évidence après ces 15 minutes. Il consiste en l'administration de doses croissantes de lait par palier toutes les 30 minutes, jusqu'à l'apparition d'effets indésirables synonymes d'un test positif. [72], [110] La quantité de lait à administrer dépend des conditions cliniques du patient, des risques évalués par d'autres méthodes diagnostiques et des critères du clinicien. En routine, la dose de lait minimale pouvant engendrer des symptômes est d'1 mL. Enfin, le patient sera surveillé pendant au minimum 1 à 2 heures après la dernière prise. [87]

c) Interprétation

Le test est considéré comme positif si l'un des symptômes de l'allergie décrits ci-dessus apparaît pendant le test ou dans les 60 à 120 minutes qui suivent le début du TPO. Il peut arriver que le test soit négatif mais que des symptômes apparaissent malgré tout quelques jours plus tard. Cela signifie que le patient n'a pas encore acquis de tolérance au lait de vache. On considère que celle-ci est atteinte une fois qu'il sera en mesure de consommer du lait de vache ou une préparation pour nourrisson à base de protéines de lait de vache, pendant une semaine, et en quantités « standards » pour son âge, sans qu'aucun symptôme n'apparaisse. C'est ainsi que le lait habituel peut être réinstauré, accompagné d'une surveillance étroite de la part des parents et des cliniciens. [87], [110]

PARTIE 4 : LA PRISE EN CHARGE DE L'APLV

Une fois le diagnostic confirmé, l'allaitement maternel ainsi qu'un régime d'éviction stricte semble être la meilleure option en termes de prise en charge pour un enfant de moins d'un an. Lorsque l'allaitement ne peut pas être envisagé ou devient impossible, un relais par des préparations substitutives est indiqué pour une durée minimale de 6 mois ou jusqu'à l'âge de 9-12 mois. Ce régime est susceptible d'être suivi sur une plus longue période (jusqu'à environ 18 mois) si la réaction allergique est grave et médiée par les IgE. Le choix de la préparation est dépendant de sa composition, de son coût, de sa disponibilité, des décisions du corps médical et de l'existence de données cliniques démontrant son efficacité. La durée du régime d'éviction est définie au cas par cas. [6]

1) Bienfaits de l'allaitement maternel et son implication dans la prise en charge de l'APLV

Le lait maternel reste indiscutablement la meilleure source nutritive pour le nourrisson puisqu'elle contient tous les éléments nécessaires à sa croissance. Bien que les laits de 1^{er} âge (de 0 à 6 mois), de 2^{ème} âge (de 6 à 12 mois) ou encore les laits de croissance (de 1 à 3 ans) soient produits selon le modèle du lait maternel en termes de compositions en micronutriments et macronutriments, ce dernier possède des caractéristiques uniques et inimitables, qui en plus dépendent de la durée d'allaitement et du degré d'exclusivité. Actuellement, certains bénéfices ont été prouvés scientifiquement alors que d'autres sont encore hypothétiques. [118]

A) Rôle protecteur du lait maternel à tout niveau

a) Prévention des infections

Avant toute chose, l'allaitement maternel joue un rôle primordial dans la prévention des infections bactériennes et virales (ORL, digestives et respiratoires) dans le monde, dans la baisse de la mortalité et la diminution de la gravité des symptômes. Cette protection est également fonction de la durée de l'allaitement exclusif, avec une diminution de l'efficacité environ 6 mois après l'arrêt de l'allaitement, en ce qui concerne les diarrhées aiguës infectieuses, en particulier à Rotavirus. Le lait maternel apporte de nombreux facteurs de protection, comme la lactoferrine, des lysozymes et des anticorps maternels dont les IgA sécrétoires. Ces dernières empêchent la fixation à la barrière intestinale des micro-organismes, ainsi que le passage dans la circulation générale, puisque les IgA sécrétoires les neutralisent, empêchant ainsi toute réaction inflammatoire ou allergique. Enfin, les probiotiques du lait contribuent également au pouvoir anti-infectieux par acidification du pH local, inhibant la croissance bactérienne. [118], [119]

b) Transfert du microbiote par le lait maternel

En outre, le lait maternel est réputé pour forger le microbiote intestinal du nourrisson, et donc son SI, par transfert de métabolites bactériens (facteurs de croissance, oligosaccharides (prébiotiques) et acides gras à chaîne courte) ainsi que des microbiotes maternels, dont la composition est riche et diverse. A ce jour, l'origine du microbiote du nourrisson demeure encore hypothétique et peut s'expliquer de plusieurs manières : un transfert du microbiote cutané de la mère et de celui de la cavité buccale du nourrisson lors de la tétée ; un transfert du microbiote intestinal de la mère par les circulations sanguine ou lymphatique jusqu'à la glande mammaire ; un transfert d'un microbiote directement originaire du tissu mammaire. [58] Le microbiote digestif du nourrisson intervient dans la régulation du SI par reconnaissance de séquences spécifiques par les cellules immunitaires. C'est ainsi que des facteurs anti-inflammatoires tels que des IL-10 et TGF- β sont produits par les LT reg, agissant en tant que protecteur d'une potentielle réponse allergique. À l'inverse, les cellules Th-1 et Th-2 produisent des interleukines pro-inflammatoires, les IL-17, IL-22 et INF- γ , afin de contrebalancer les effets des autres facteurs. [67]

c) Rôle du lait maternel dans la prévention des allergies : cas de l'APLV

Le rôle préventif de l'allaitement en relation avec les allergies fait l'objet de discussions qui pourraient être expliquées par la variation de la composition immunologique du lait au cours de la lactation. L'effet protecteur semblerait modéré et transitoire. De plus, les études sur le sujet comportent de nombreux biais à ne pas négliger : les antécédents familiaux positifs, le statut socio-économique, le moment de la diversification alimentaire et la méthode diagnostique utilisée pour déterminer le résultat. [58] Malgré cela, au début des années 2000, l'Académie Européenne de Pédiatrie recommande un allaitement exclusif pendant au moins 4 à 6 mois dans le but de prévenir la survenue d'une allergie alimentaire (dont l'APLV). De plus, il a été admis que pour un enfant génétiquement prédisposé, un allaitement exclusif de 4 mois réduit le risque de dermatite atopique et d'asthme au cours des deux à trois premières années de vie. [100]

d) Autres avantages

Le lait maternel intervient dans la prévention de l'obésité au cours de l'enfance et de l'adolescence, avec un effet plus marqué lors d'un allaitement de longue durée. Les mécanismes exacts ne sont pas élucidés. Néanmoins, l'adiponectine semble jouer un rôle important étant donnée son importante concentration dans le lait maternel. Il s'agit d'une hormone protéique modulatrice possédant des effets vasculaires anti-inflammatoires et favorisant la sensibilité de l'organisme à l'insuline, par diminution de la néoglucogénèse hépatique et par oxydation des acides gras. Pour conclure, par l'intermédiaire de l'adiponectine, le lait maternel protège le nourrisson de l'insulino-résistance, du surpoids et des pathologies cardiovasculaires. Enfin, l'apport en AG polyinsaturés, dont le DHA et l'ARA, est impliqué

dans un développement cognitif favorable du nourrisson, d'autant plus optimal quand la durée de l'allaitement est prolongée. [118], [119]

Au vu des nombreux avantages qu'apporte le lait maternel, tant d'un point de vue nutritionnel qu'immunologique, l'allaitement représente l'une des meilleures options dans la prise en charge de l'APLV chez un enfant de moins de deux ans.

B) Régime d'éviction pour les femmes allaitantes

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer si l'exclusion des protéines de lait de vache du régime alimentaire de la mère allaitante procure un effet préventif sur le développement des symptômes de l'APLV du nourrisson. Les conclusions sont controversées selon les études.

En préventif, ce type de régime est uniquement recommandé pour les mères présentant elles-mêmes un terrain atopique ou à la suite d'une précédente grossesse dont l'enfant a été diagnostiqué APLV positif.

Les allergènes se retrouvent dans le lait en très faibles quantités après avoir échappés à la digestion, de l'ordre de quelques dizaines de picogrammes à quelques nanogrammes par millilitre. Ils circulent dans le lait sous différentes formes : libres, associées à des anticorps, via des exosomes ou encore des nanovésicules. Ceux qui sont associés à des anticorps formant des complexes immuns, soit transférés du sérum vers le lait maternel, soit produits localement au niveau des glandes mammaires. [100] Il a été évalué un délai moyen de 72h pour éliminer les antigènes du lait maternel ingérés par la mère allaitante, mais qui peut malgré tout s'allonger jusqu'à 15 jours après consommation. [67], [93]

Afin d'établir un diagnostic d'APLV chez un nourrisson exclusivement allaité, avec des symptômes de reflux gastro-œsophagiens et d'eczéma, laissant penser à cette allergie, il est possible de conseiller à la mère de suivre un régime d'éviction d'une durée approximative de 4 à 6 semaines et d'en observer l'évolution. Une élimination séquentielle des protéines de lait de vache, puis des protéines bovines de la viande (tableau 12), et parfois des protéines de soja, est recommandée. Ce régime implique un suivi rapproché des nutriments assimilés par la mère. Une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D semble nécessaire pour la mère et/ou le nourrisson allaité. [120]

C) Lait de lactarium issu de dons anonymes

Chaque femme qui allaite et qui désire faire don de son lait est autorisée à le faire de façon bénévole au lactarium. Plusieurs centres existent en France et sont recensés sur le site de l'Association des Lactariums de France. Avant tout prélèvement, la donneuse suit un entretien médical auprès du centre de don : questionnaire médical complété par le médecin traitant, prises de sang régulières afin de contrôler l'absence de certaines pathologies (sida, hépatites B et C). Les prélèvements sont minutieusement analysés et peuvent être arrêtés à tout moment. Le lait issu des lactariums est indiqué prioritairement

chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance, puis secondairement et de façon non prioritaire, en cas de cardiopathie congénitale ou de pathologie digestive néonatale. Ces informations laissent à penser que ce type de lait pourrait être utilisé chez un enfant souffrant d'APLV. Cependant, le lait de dons anonymes est contre-indiqué dans la prise en charge de cette allergie puisqu'il ne permet pas d'assurer l'absence de protéines de lait de vache. [121]

2) Traitements médicaux

A) **Traitement de l'urgence : l'adrénaline**

Le traitement d'urgence est instauré à la suite d'une exposition accidentelle aux protéines du lait de vache aboutissant à un choc allergique. Préalablement, il est donc indispensable de sensibiliser l'entourage de l'enfant allergique sur les manifestations cliniques possibles de l'anaphylaxie. Une injection intramusculaire d'adrénaline constitue la prise en charge symptomatique et immédiate de première intention, réalisable par un proche ou un aidant scolaire. Depuis un avis donné par le Conseil national de l'Ordre des médecins le 30 août 2000, l'utilisation d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline n'est plus considéré comme un acte médical. Par conséquent, tout individu peut réaliser ce type d'injection sans être accusé de pratique illégale de la médecine. Dans certaines circonstances, une deuxième dose peut être nécessaire pour contrebalancer les effets d'une réaction allergique aigüe. Elle peut être administrée 5 à 15 minutes après la première si les symptômes persistent. [93], [122]

L'adrénaline présente une action sympathomimétique directe, autant sur des récepteurs α que β adrénergiques. Elle possède une action vasoconstrictrice par stimulation des récepteurs α_1 vasculaires, bronchodilatatrice par activation des récepteurs β_2 des cellules musculaires lisses bronchiques, diminuant la dyspnée et le sifflement respiratoire, ainsi qu'une action cardio-accélératrice par activation des récepteurs β_1 cardiaques. Elle intervient aussi dans la réduction du prurit, de l'urticaire et du risque d'angioœdème. Plusieurs spécialités à base d'adrénaline sont disponibles en France :

- **ANAPEN®**, **EPIPEN®**, **JEXT®** : il s'agit d'une injection intramusculaire à effectuer dans la face antérolatérale de la cuisse, et non dans la fesse, directement au contact de la peau ou bien à travers les vêtements. Généralement, la dose efficace est de 5 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mais demeure non recommandée chez les enfants de moins de 15kg. Il est plutôt conseillé d'administrer une dose de 150 $\mu\text{g}/0,3\text{mL}$ chez un enfant de 15 à 30kg et 300 $\mu\text{g}/0,3\text{mL}$ chez ceux de 30 à 60kg. Une dose inférieure à 150 $\mu\text{g}/0,3\text{mL}$ ne pouvant être injectée avec précision, il n'est pas recommandé d'administrer de l'adrénaline à un enfant de moins de 15kg sans avis médical. En ce qui concerne les enfants (ou les adultes) de plus de 60kg, la dose est évaluée selon l'état clinique, à savoir, 300 ou 500 $\mu\text{g}/0,3\text{mL}$. Dans certaines situations, une deuxième dose est nécessaire, 5 à 15 minutes après la première, afin de renverser les effets d'une réaction allergique aigüe. [123]

- **ADRENALINE AGUETTANT ® 1mg/1mL** : elles sont conditionnées sous forme d'ampoule de 1mL, à injecter par voie intramusculaire. Les doses correspondantes sont de 0,01 mg/kg pour un enfant de moins de 6 mois, 0,15mg de 6 mois à 6 ans, et 0,3mg de 6 à 12 ans. Selon les données de la pression artérielle, la fonction cardiaque et respiratoire, une dose peut être répétée à plusieurs reprises toutes les 5 à 15 minutes jusqu'au rétablissement de l'état hémodynamique. [124]

B) Autres traitements : antihistaminiques oraux

En cas de réactions cutanées ou digestives légères, la prise d'un antihistaminique peut être envisagée, à poursuivre quelques jours après la fin des symptômes pour éviter un phénomène de rebond. Les antihistaminiques sont généralement instaurés chez les enfants dont le régime d'exclusion n'était pas envisageable ou non probant et en cas d'œsophagite à éosinophiles ou de gastro-entérites. Ils ne sont pas à utiliser seuls dans la prise en charge de l'anaphylaxie. Le but des antihistaminiques est de bloquer les récepteurs H1 périphériques à l'histamine, molécule produite en grande quantité à la suite d'une réaction allergique. Deux molécules sont fréquemment utilisées chez les jeunes enfants, à raison d'une prise par jour : la desloratadine (**AERIUS ®**) en sirop (1,25mg pour un enfant de 1 à 5 ans, 2,5mg de 6 à 11 ans) et la cetirizine (**VIRLIX ®**) en gouttes (2,5mg de 2 à 6 ans, 5mg de 6 à 12 ans). [93], [98]

3) Possibilités substitutives dans l'APLV avant ou pendant la diversification alimentaire

A) Règlementation européenne sur les laits infantiles

Toutes les préparations infantiles doivent respecter des normes fixées par arrêtés ministériels et publiées aux Journaux Officiels de la République Française et de l'Union Européenne. Depuis le 22 février 2020, de nouveaux Règlements Délégués sont entrés en vigueur, dont le règlement n°2016/127 axé sur les préparations pour nourrissons et préparations de suite, ainsi que le règlement n°2016/128 ciblé sur les préparations destinées à des fins médicales spéciales.

Une préparation pour nourrisson, ou de premier âge constitue une « denrée alimentaire destinée à l'alimentation particulière des nourrissons pendant les quatre à six premiers mois de leur vie, et répond à elle seule aux besoins nutritionnels de cette catégorie de personne ».

Une préparation de suite désigne une « denrée alimentaire destinée à l'alimentation particulière du nourrisson de plus de six mois et constitue le principal élément liquide d'une alimentation progressivement diversifiée »

Une préparation destinée à des fins médicales spéciales, quant à elle, désigne une « denrée alimentaire destinée à des personnes ayant des besoins nutritionnels particuliers, constituant l'alimentation exclusive ou partielle, dont l'absorption, la digestion, l'assimilation ou l'élimination est perturbée ».

Depuis cette réglementation, l'ajout de DHA dans tous les laits infantiles est obligatoire à un taux compris entre 20 mg/100 kcal et 50 mg/100 kcal, tandis que l'ajout d'ARA n'est pas imposé mais simplement conseillé. De plus, un taux minimum en vitamine D a été défini et rendu obligatoire (lait 1^{er} âge : entre 2 et 2,5 µg/100 kcal ; lait 2^{ème} âge : entre 2 et 3 µg/100 kcal). En outre, l'innocuité des préparations à base de protéines hydrolysées doit être prouvée par des études cliniques avec dépôt de dossiers d'évaluation. [125]

Chaque nouveau produit ou nouvelle formule doit faire l'objet d'une demande préalable auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), et l'étiquette doit notifier la tranche d'âge concernée, et les informations au sujet de la préparation, de sa conservation et de l'élimination adaptée. Certains mots sont interdits sur les étiquettes des laits infantiles tels que « humanisé, maternisé, adapté ».

Enfin, selon la directive 2006/141/CE, le Code de la consommation et le Code pénal, il est important de rappeler sur l'étiquetage la place primordiale de l'allaitement maternel face aux préparations pour nourrisson. [126]

B) Laits dits « hypoallergéniques »

Les laits hypoallergéniques n'ont pas leur place dans la prise en charge de l'APLV. Leur principe repose sur l'élimination du potentiel allergénique des protéines de lait de vache par hydrolyse de ces dernières. Néanmoins, ces laits ne sont que partiellement hydrolysés avec un poids moléculaire généralement inférieur à 5000 Da et sont à distinguer des hydrolysats extensifs. Ils sont utilisés chez les nourrissons non allaités et à risque allergique, présentant par exemple un terrain atopique, puis sont arrêtés au moment de la diversification alimentaire, dès que d'autres sources de protéines de lait sont introduites. Ils sont plus appétents et moins onéreux que les hydrolysats extensifs. [67], [87]

C) Hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache

a) Généralités

Le traitement de l'APLV repose sur l'éviction des protéines de lait de vache. De ce fait, si l'allaitement maternel n'est pas envisageable, un régime de substitution est assuré par des préparations contenant des hydrolysats extensifs (ou poussés) de protéines du lait de vache, assurant ainsi une bonne croissance et un développement infantile optimal. Il s'agit des formules de substitution majoritairement utilisées en première intention au cours de cette allergie, et après l'allaitement. La croissance staturo-pondérale doit être surveillée en raison d'un métabolisme protéique réduit en comparaison aux enfants nourris au lait maternel. [98] Les principaux inconvénients de ces préparations sont d'abord leur coût élevé, et le goût amer qu'elles possèdent, bien que l'appétence ait été évaluée uniquement chez l'adulte, ce critère étant difficile à mesurer chez le nourrisson. La pertinence de cet élément peut donc être discutée. [87] Même

si les cliniciens affirment que ces préparations sont bien tolérées par la majorité des enfants, dans 5 à 10% des cas, elles peuvent provoquer des réactions allergiques en raison de courtes séquences peptidiques potentiellement immunogènes. [67]

b) Composition

Si la composition de ce type de préparations est semblable à celle du lait maternel sur le plan énergétique, le taux de glucides y est plus élevé et la majorité des préparations ne contiennent pas de lactose. Il est remplacé alors par des polymères de glucose et/ou des dextrines-maltose. [127] Toutes les formules sont supplémentées en DHA tel que défini dans la réglementation de 2020. De plus, un rapport ARA sur DHA inférieur à 1 altère le développement neurologique du nourrisson. En effet, celui-ci est supérieur à 1 dans le lait maternel et dans de nombreuses préparations (tableau 10). Les concentrations en AG essentiels, AL et AAL sont largement représentatifs des besoins nutritionnels du nourrisson.

La source d'azote de ce type de préparation est constituée d'hydrolysats de caséines ou d'hydrolysats de protéines solubles (du lactosérum) dérivés du lait de vache. Selon l'*American Academy of Pediatrics*, une formule « extensivement » hydrolysée est définie par une composition peptidique de moins de 3000 Da, généralement entre 1500 et 3000 Da. Cependant, aucune preuve ne permet d'assurer qu'il s'agit du seuil à ne pas dépasser dans le but de prévenir des réactions allergiques chez les nourrissons atteints d'APLV. [117]

Les probiotiques de certaines préparations tels que *Lactobacillus rhamnosus* ou *Bifidobacterium breve* limitent le développement d'une flore pathogène et de diarrhées sévères, et présentent un rôle bénéfique sur le développement des fonctions immunitaires. [128] Une étude publiée dans un document de la WAO (World Allergy Organization), a pu mettre en évidence un rôle bénéfique des probiotiques sur l'acquisition de la tolérance. A ce stade, la WAO ne peut conclure sur un lien évident entre l'utilisation de probiotiques dans les préparations et l'influence qu'ils pourraient avoir sur l'évolution des manifestations allergiques. Des études répétées seraient nécessaires afin d'appuyer cette hypothèse. [93] Les prébiotiques représentent un des facteurs de croissance principaux des microorganismes. Ils sont dérivés de glucides non-assimilables par l'organisme et utilisables par la flore intestinale en se dirigeant intégralement vers le côlon. De cette façon et par un processus de fermentation, les bactéries peuvent synthétiser de l'acide lactique qui acidifie le pH de l'intestin, permettant ainsi d'empêcher l'implantation de bactéries anaérobies pathogènes. Afin de mimer au mieux la composition du lait maternel, ces fibres alimentaires sont retrouvées dans la majorité des formules dans le but de soutenir et de développer le microbiote intestinal ainsi que l'immunité. [118]

Le tableau ci-dessous permet de récapituler les différentes formules à base d'hydrolysats poussés de protéines, disponibles sur le marché français actuellement. Il s'agit bien de denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, conçues pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons

et des enfants en bas âge en cas d'APLV. Leur composition est conforme à la réglementation en vigueur et peut être seule source nutritive jusqu'à 6 mois, puis associée à la diversification alimentaire.

	Age	Energie (kcal)	Glucides	Lipides	Protéines	Particularités
Nutramigen LGG 1	0-6 mois	68	7,4 g	3,4 g	1,88 g	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Nutramigen LGG 2	6 mois -1 an		7,7 g		1,69 g	
Nutramigen LGG 3 (Mead Johnson Nutrition)	>1 an		Sans lactose		1,55 g Hydrolysats poussés de caséines	
Alfaré® HMO (Nestlé)	0-6 mois	67	7,3 g Sans lactose Sans gluten	3,4 g	1,9 g Hydrolysats poussés de protéines du lactosérum	<u>Prébiotiques</u> : Lacto-N-néotétraose et 2'-fucosyllactose
Althéra HMO (Nestlé)	Dès la naissance	66	7,3 g dont 50% de lactose	3,4 g	1,5 g Hydrolysats poussés de protéines du lactosérum	<u>Prébiotiques</u> : lacto-N-néotétraose et 2'-fucosyllactose

	Age	Energie (kcal)	Glucides	Lipides	Protéines	Particularités
Allernova Expert & AR (Allernova)	0 à 36 mois	67	7 g Sans lactose Sans gluten	3,5 g	1,6 g Hydrolysats poussés de caséines	Plusieurs épaississants dans la formule AR: pectine, amidon, caroube
APLV 1	0 à 6 mois	68	7,2 g Sans lactose	3,4 g	1,7 g	<u>Prébiotiques</u> : FOS (fructo-oligosaccharides) : renforce le SI Remplacement de L-cystéine contre L-cystine : améliore le goût
APLV 2 (Nutriben)	6 à 12 mois	67		3,6g	1,6 g Hydrolysats de caséines avec 98% des peptides < 1000Da	
Pepticate Syneo 1	0 à 6 mois	66	7,1 g Dont 40% de lactose	3,4 g	1,6 g Hydrolysats poussés de protéines du lactosérum	<u>Prébiotiques</u> : FOS et GOS (Fructo-oligosaccharides) <i>bifidobacterium breve</i>
Pepticate Syneo 2 (Nutricia)	>6 mois	68	7,8 g	3,2 g		
Pregestimil (Mead Johnson Nutriton)	Dès la naissance	68	6,9 g Sans lactose	3,8 g	1,88 g Hydrolysats poussés de caséine	--

Tableau 10 : Caractéristiques nutritionnelles des différentes formules d'hydrolysats extensifs de protéines (pour 100 mL), commercialisés en France [129]

c) Prix et remboursement

Tous les hydrolysats extensifs sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables sur prescription médicale, procurables uniquement en pharmacie. Le taux de remboursement par la sécurité sociale est fixé à 12,46€ par boîte et le prix de vente maximal à ne pas dépasser est de 20,46€. Le supplément est à la charge des parents et peut être entièrement pris en charge par les complémentaires santé.

D) Préparations à base de protéines de riz hydrolysées

Les préparations à base de protéines de riz hydrolysées suivent la réglementation des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Elles ont été développées afin d'être utilisées par les patients percevant les hydrolysats extensifs comme trop amers, ou lorsqu'ils ne sont pas tolérés, dans les cas sévères d'APLV ou exceptionnellement dans les familles végétaliennes. Même si plusieurs études ont démontré une bonne tolérance et une bonne efficacité (au-delà de 90%) de ces préparations chez les enfants allergiques aux protéines de lait de vache, elles ne sont qu'à utiliser en seconde intention après les hydrolysats extensifs. Ces préparations ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale et sont disponibles seulement en pharmacie.

Elles ne contiennent pas de lactose ni de phytoœstrogènes mais sont enrichies en lysine, thréonine et tryptophane afin d'acquérir une composition en acides aminés analogue à celle du lait maternel. Les craintes concernant la teneur en arsenic inorganique présent dans ces formules sont à écarter puisque suffisamment de preuves, validées par l'OMS et l'EFSA, démontrent que leur teneur se situe dans l'intervalle autorisé. [57], [67], [117]

A titre d'exemples de formules commercialisées en France, on peut citer **Novalac® Riz®**, **Modilac Expert® Riz** 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} âge, ainsi que des formules antirégurgitations complétées par un agent épaississant, de la farine de caroube et/ou de l'amidon de riz précuit. [129]

E) Préparations à base de protéines de soja

Globalement, la majorité des enfants touchés par l'APLV tolèrent relativement bien les formules à base de protéines de soja. Environ 10 à 14% de ces nourrissons, tout particulièrement les enfants de moins de 6 mois, développent malgré tout une réaction allergique, majoritairement non médiée par les IgE. La glycinine, l'une des principales protéines des graines de soja au pouvoir gélifiant, est majoritairement responsables des réactions croisées existantes avec les caséines du lait de vache chez les patients touchés par l'APLV. [106] Une étude de Klemola et al. s'est intéressée aux potentielles réactions adverses apparus chez des patients atteints d'APLV de moins de 2 ans et ayant consommés des protéines de soja. Seul 10% d'entre eux ont présenté des effets indésirables, plus fréquemment chez les enfants de moins de 6 mois mais sans réelle différence entre une APLV médiée ou non par les IgE. [130]

Ces formules sont moins onéreuses que les hydrolysats extensifs et généralement mieux tolérées sur le plan gustatif. C'est au-delà de 6 mois que les préparations à base de protéines de soja pourraient être utilisées, une fois que la tolérance à ces protéines a été confirmée, et particulièrement dans les allergies médiées par les IgE. [67] Néanmoins, plus aucune préparation à base de protéines de soja n'est commercialisée actuellement en France.

Les préparations à base de protéines de soja sont des produits dépourvus de protéines de lait de vache, sans lactose, sans saccharose, sans gluten, et enrichis en méthionine, en carnitine, en fer et en zinc. L'absorption des minéraux et oligo-éléments contenus dans ces formules est diminuée par l'importante teneur en phytates, composés qui se lient à certains métaux et limitent leur absorption intestinale. De plus, les préparations à base de soja contiennent des quantités non négligeables d'isoflavones à faible action oestrogénique mais pouvant provoquer des concentrations sériques élevées chez le nourrisson et dont l'effet sur le développement neuroendocrinien est encore mal connu chez l'enfant. [117]

F) Préparations à base d'acides aminés

Les formules à base d'acides aminés libres sont composées d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels, à distinguer des préparations d'hydrolysats de protéines extensifs qui contiennent uniquement des peptides. Elles sont considérées comme les seules préparations lactées dépourvues totalement de risques allergéniques. Cette formule est utilisée en seconde intention dès lors que les symptômes persistent sous hydrolysats extensifs, suggérant potentiellement une allergie à cette préparation. Il n'y a aucun intérêt à utiliser ce type de préparation si les hydrolysats extensifs sont bien tolérés. [6]

Globalement, moins de 10% des nourrissons atteints d'une APLV consomment des préparations à base d'acides aminés. Il s'agit des enfants présentant soit des allergies alimentaires multiples, soit des symptômes allergiques alors qu'ils sont exclusivement allaités, ou encore des symptômes ou des antécédents sévères (eczéma atopique sévère, gastro-entérocolique non IgE médiée, FPIES, anaphylaxie). Elles sont utilisables pendant les six premiers mois comme unique source d'alimentation, puis en complément d'une alimentation diversifiée. Tout comme les hydrolysats extensifs, elles sont inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). [67], [117]

Nom commercial	Nutramigen Puramino®	Neocate®	Neocate Junior®	Neocate Spoon®
Fabricant	Mead Johnson	Nutricia	Nutricia	Nutricia
Base de remboursement (€)	44,51	41,63	42,59	26,26
Prix de vente maximal (€)	52,85	49,43	50,57	31,18
Indications	<p>Naissance et jeune enfant : APLV ou allergies alimentaires multiples</p>	<p>Naissance à 1 an : allergie aux hydrolysats poussées de protéines, poly-allergies alimentaires</p>	<p><u>Neutre :</u></p> <p>1 à 10 ans : allergie aux hydrolysats poussées de protéines, poly-allergies alimentaire</p> <p>1 à 18 ans : œsophagites à éosinophiles</p> <p><u>Avec arômes :</u> > 3 ans</p>	<p>6 mois à 10 ans : allergie aux hydrolysats poussées de protéines, poly-allergies alimentaire</p> <p>6 mois à 18 ans : œsophagites à éosinophiles</p>

Tableau 11 : Préparations d'acides aminés disponibles en France (septembre 2016) [67]

G) Prise en charge inappropriée

a) Jus végétaux

Durant cette dernière décennie, la consommation de boissons non lactières d'origine végétale a considérablement pris de l'ampleur et s'est même avérée être une tendance. En effet, plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène : une impression d'aliment plus sain que le lait de vache, une intolérance au lactose, une préférence pour une régime végétalien. Il s'agit d'extraits liquides de légumineuses (soja, arachide), de noix (amande, noix de coco, noisette, tournesol), de céréales (avoine, riz, maïs) et de pseudocéréales (quinoa, amarante) qui ont la capacité d'imiter la consistance du lait de vache. [57] Il est indispensable de ne pas confondre jus végétaux et laits végétaux. Les jus ou boissons industriels ne sont absolument pas adaptés aux besoins nutritionnels du nourrisson et sont appelés « laits » à tort car ils ne sont pas obtenus à la suite d'une traite.

Ils ne doivent en aucun cas représenter une solution thérapeutique à l'APLV. En 2013, l'ANSES a précisé la non-conformité de ces jus pendant la première année de vie, que l'enfant soit allergique ou non. [67] Globalement, les teneurs en vitamines (B12, B2, D, E), minéraux (essentiellement le calcium) et protéines sont inadaptées aux besoins nutritionnels du jeune enfant, pouvant ainsi entraîner de graves carences. De plus, certaines renferment des édulcorants et des sucres ajoutés. Mises à part les boissons à base de soja, la teneur en protéines est très faible comparée à celle du lait de vache, la digestion des protéines végétales s'avère plus difficile et leur qualité diffère également (déficit en lysine dans les céréales et en méthionine dans les légumineuses). Afin d'y remédier, les boissons sont généralement enrichies mais présentent malgré tout d'importantes fluctuations de biodisponibilités. [57] Leurs compositions nutritionnelles sont comparées à celle du lait de vache en annexe 3.

b) Laits de mammifères

Les laits de chèvre ou de brebis ne sont pas adaptés à l'alimentation du nourrisson atteint d'APLV puisqu'il existe des réactions croisées entre les anticorps dirigés contre les caséines contenues dans le lait de chèvre ou de brebis et celles du lait de vache. Les laits de jument ou d'ânesse ne présentent qu'une faible réactivité croisée mais n'ont pas été validés par des essais cliniques quant à leur utilisation thérapeutique dans l'APLV. Enfin, certaines vitamines essentielles au développement du nourrisson ne sont pas présentes dans ces laits, les rendant donc inadaptés la première année de vie. [97]

4) Diversification alimentaire : aliments à exclure du régime, conséquences nutritionnelles

A) Aliments sources de protéines de lait de vache

Lors de la diversification alimentaire, il est indispensable de supprimer tous les produits comportant les mentions telles que lait, protéine du lait, lactoprotéine, protéine du lactosérum, caséine, caséinate, lactalbumine, ou crème. Le tableau ci-dessous récapitule les aliments autorisés en cas d'APLV et ceux qui sont interdits car pouvant contenir des protéines du lait de vache.

	Aliments autorisées	Aliments interdits
Laits et produits laitiers	Hydrolysats de protéines	Laits hypoallergéniques Lait de vache, chèvre, brebis, jument, ânesse Lait et yaourts de soja en l'absence de tests allergologiques Fromages, yaourts, dessert à base de lait ou de crème
Viandes	Agneau, lapin, porc, jambon blanc, volaille	Veau et bœuf en l'absence de tests allergologiques
Féculents et friandises	Pain, farine sans lait Chocolat noir	Pain de mie, biscottes, brioche, pain au lait, purée, farine lactée biscuitée Glaces, poudre chocolatées
Matières grasses	Huile d'olive, tournesol, maïs Margarine Vitaquell® (sans protéines de lait, sans lactose)	Crème, beurre, mayonnaise du commerce Toutes les autres margarines

Tableau 12 : Conseils diététiques pour les enfants ou adultes atteints d'APLV [98]

B) Viande de bœuf

Il a été démontré qu'une réactivité croisée entre le lait de vache et la viande de bœuf existe et qu'elle concernerait environ 15% des enfants atteints d'APLV. L'allergène en cause dans la viande est l'albumine sérique. De ce fait, la clinique peut être plus apparente lors de l'ingestion de viande peu cuite en raison de la quantité importante d'albumine apportée par le sang animal. [106] Dans de rares cas, la viande de bœuf est écartée du régime alimentaire du nourrisson atteint d'APLV, mais ce n'est pas une exclusion systématique.

C) Aliments sources de protéines de soja

Certains nourrissons développent une allergie croisée entre les protéines du lait de vache et celles du soja. Dans cette éventualité, il est indispensable de repérer les aliments sources de protéines de soja à proscrire. Il peut s'agir par exemple du tofu, des germes de haricots mungo, du miso, de l'okara, des

aliments panés, de la chapelure, des viandes « transformées », des sauces, marinades ou vinaigrettes, des soupes. [114]

D) Médicaments à risques allergiques dans l'APLV

Certains médicaments renferment des protéines de lait de vache et sont donc susceptibles de déclencher une réaction allergique. Quelques exemples sont listés ci-dessous, bien que la liste ne soit pas exhaustive. Une spécialité à base de méthylprednisolone, SOLUMEDROL® 40mg/2mL lyophilisat et solution pour usage parentéral, est contre-indiquée chez les patients atteints d'APLV. La méthylprednisolone est indiquée dans de multiples affections lorsque la voie per os n'est pas possible comme dans le cas de vomissements, d'aspiration gastrique ou de troubles de la conscience par exemple, mais aussi lorsqu'un effet thérapeutique rapide est attendu (œdème de Quincke, fièvre typhoïde sévère, œdème cérébral, dyspnée laryngée). Des manifestations allergiques sévères (bronchospasmes, choc anaphylactique) ont été répertoriées après injection de SOLUMEDROL® en traitement d'urgence d'une allergie aiguë. Ce phénomène est expliqué par la présence de lactose d'origine bovine parmi les excipients de la spécialité, et pouvant contenir des traces de protéines de lait de vache.

Cette annonce datant du 6 septembre 2017, de nouvelles formules (METHYLPREDNISOLONE MYLAN® 20mg, 40mg et 120 mg) sous forme de poudre pour solution injectable ont depuis lors été commercialisées afin d'éliminer les éventuelles traces de protéines de lait de vache. [87], [131]

La spécialité MAXILASE®, contenant de l'alpha-amylase, sous forme de sirop et de comprimé, est indiquée en cas de traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx, et contient des lactoglobulines à risque allergiques chez un enfant atteint d'APLV. Cette spécialité utilisable chez l'enfant de plus de 6 mois est contre-indiquée pour cette population. [132]

La spécialité LACTEOL® renfermant des Lactobacillus inactivés (*L. fermentum* et *L. delbrueckii*), sous forme de poudre pour suspension buvable, est utilisée en complément de la réhydratation chez les enfants de moins de 6 ans et en traitement d'appoint de la diarrhée chez les enfants de plus de 6 ans. Elle est à proscrire chez les enfants touchés par l'APLV en raison de la présence de peptones de caséine. Il est préférable de conseiller de l'ULTRA-BABY® à base de *Saccharomyces boulardii* ou bien une formulation du laboratoire PiLeJe nommée BABYBIANE Imedia® à base de *L. rhamnosus*. [133]

En cas de dénutrition ou de risque de dénutrition chez un enfant de moins d'un an et de plus de 8 kg, une préparation appelée INFOSOURCE® riche en énergie (1 kcal/mL) a pour but de compléter les besoins de l'enfant, seule ou en complément d'une alimentation diversifiée. Néanmoins, les protéines contenues dans cette spécialité sont des protéines de lactosérum partiellement hydrolysées et elle est donc contre-indiquée en cas d'APLV. [134]

E) Conséquences nutritionnelles des régimes d'exclusion

L'élimination des protéines du lait de vache et des produits laitiers de l'alimentation d'un nourrisson ou d'un enfant risque principalement d'entraîner des carences nutritionnelles. De ce fait, le régime d'éviction se doit d'être arrêté le plus tôt possible. En effet, ces denrées constituent la principale source de protéines, de matières grasses, de vitamine B₁₂ et de calcium pour cette population. Globalement, il est nécessaire de réévaluer régulièrement les quantités de calcium et de vitamine D administrées quotidiennement, puisque ces concentrations sont variables selon la formule de substitution utilisée et le régime alimentaire suivi lors de la diversification. Il est indispensable de compenser le déficit en vitamine D par la consommation, par exemple, de poissons ou d'œufs pendant la diversification, ou bien de faire appel à la supplémentation. Pour conclure, le régime d'éviction n'impacte pas la croissance ou le statut nutritionnel du nourrisson allergique à condition que ce dernier suive une supplémentation adéquate, principalement nécessaire au moment de la diversification alimentaire. [57]

Malgré le régime d'éviction aux protéines de lait de vache, il est indispensable de procéder à la diversification alimentaire adaptée aux étapes d'évolution du nourrisson.

5) Immunothérapie orale et réintroduction des protéines de lait de vache

A) Induction de la tolérance : processus immunologiques

Les mécanismes physiologiques identifiés dans l'induction volontaire d'une tolérance immune à travers l'immunothérapie orale sont sensiblement identiques à ceux impliqués lors du développement naturel d'une tolérance vis-à-vis d'un antigène. L'exposition régulière du patient à des doses modérées et croissantes d'allergène permet le développement et la prolifération de LTreg en quantités plus importantes que lors de l'acquisition naturelle d'une tolérance, conduisant à un rapport LTreg/LTh2 en faveur des LTreg, ce qui permet de contre-balancer et surmonter les effets néfastes des Lth2, qui verront également leur population diminuer par les processus d'anergie et d'apoptose. De cette manière, la synthèse d'Ig par les LB basculera progressivement des IgE vers des IgA, neutralisantes, situées au niveau de la barrière intestinale, ainsi que vers des IgG spécifiques et tout particulièrement des IgG de type 4 (IgG4). Celles-ci ont l'avantage de présenter une double action sur le blocage des réactions allergiques. D'une part, elles entrent en compétition avec les IgE dans l'interaction avec l'allergène. D'autre part, elles permettent d'activer, une fois l'allergène lié, le récepteur spécifique de leur fraction constante (FcγR de type IIb) présent au niveau des polynucléaires basophiles et des mastocytes, dont les voies de signalisation inhibent les signaux transmis par l'activation des FcεR (récepteurs des IgE). Ainsi, les IgG4 ont pour effet de réduire significativement les conséquences immunologiques des IgE. [80]

B) Produits laitiers cuits au four et réintroduction des protéines de lait de vache

Avant de débiter une réintroduction, une évaluation du bilan clinique et des examens biologiques doit être effectuée tous les 6 mois chez un enfant de moins d'un an puis tous les 6 à 12 mois à partir d'un an.

L'épreuve d'introduction doit être réalisée sous surveillance étroite. Si les produits cuits au four sont bien tolérés, d'autres peuvent être réintroduits au fur et à mesure pour finir par le lait de vache cru fermenté et enfin par le lait de vache liquide. [93] La réintroduction des protéines de lait de vache se fait de manière isolée, sans introduction d'autres nouveaux aliments, afin d'évaluer au mieux la relation de cause à effet en cas de survenue d'effets indésirables. Les doses à administrer dépendent des résultats cliniques et des tests allergologiques du patient, de la durée du régime d'exclusion, et des prises accidentelles qui auraient été tolérées.

Les aliments contenant du lait cuit au four, tels que des gâteaux ou du pain, sont introduits dans l'alimentation des enfants allergiques afin d'accélérer le développement de la tolérance au lait « frais ». Après consommation, l'apparition éventuelle de symptômes persistants chez le nourrisson traduirait probablement une allergie à risque plus élevé d'anaphylaxie sévère et une acquisition de tolérance naturellement plus lente. Le procédé thermique entraîne la dénaturation des protéines de lait thermolabiles, et ainsi celle des épitopes conformationnels qui ne seront donc plus reconnaissables par les IgE spécifiques, réduisant ainsi l'allergénicité. Environ $\frac{3}{4}$ des nourrissons atteints d'APLV médiée par les IgE sont tolérants au lait cuit au four lors de la réintroduction.

Ainsi, une tolérance aux protéines de lait cuites au four précède une tolérance au lait de vache cru fermenté et représente un marqueur d'un phénotype moins sévère et moins persistant. Le tableau en annexe 4 répertorie des exemples de portions de produits laitiers crus ou cuits, avec leur équivalence en lait de vache liquide, permettant d'évaluer les quantités à administrer quotidiennement. [67], [100]

C) Immunothérapie orale

L'immunothérapie orale consiste dans un premier temps en une administration de doses croissantes et répétées d'un allergène, en microgrammes de protéines allergéniques, appelée phase d'induction. Cette étape est réalisée dans un cadre contrôlé. La dose est augmentée une à deux fois par semaine, jusqu'à obtention d'une dose maximale tolérée. Il s'agit ainsi de la phase d'entretien dont la dose est administrée pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, au nourrisson, et possiblement à domicile. La dose initiale dépend du profil du patient : de faibles doses sont utilisées pour un patient à haut risque de développer une allergie sévère, tandis qu'un patient à risque plus faible bénéficiera d'une dose initiale plus importante. [100]

L'immunothérapie permet d'atteindre deux stades différents, à savoir la désensibilisation, ou la tolérance. Pour rappel, la désensibilisation désigne la capacité à tolérer une dose quotidienne de l'allergène en question, tout en augmentant son seuil de réactivité, et sans pour autant développer des symptômes. Cet effet est transitoire et s'estompe dès lors que la prise de l'allergène prend fin pour disparaître complètement, au contraire du phénomène de tolérance qui devient pérenne.

Les patients cibles sont ceux à symptômes médiés par les IgE dont le régime d'exclusion est inefficace, difficile à suivre, responsable de carences ou bien qui détériore la qualité de vie de l'enfant. L'immunothérapie se pratique depuis de nombreuses années et a pu démontrer son efficacité dans l'APLV. Bien qu'un phénomène de tolérance soit attendu, un enfant atteint d'APLV médiée par les IgE voit plutôt augmenter son seuil de réactivité aux protéines de lait de vache.

Néanmoins, ce processus est à risque de développer des symptômes sévères et totalement imprévisibles suite à l'ingestion de l'allergène, même si l'expérience indique généralement des réactions légères et de courte durée. De ce fait, l'immunothérapie n'est pas conseillée en pratique courante mais doit être limitée à des centres spécialisés, selon des protocoles cliniques validés par des comités d'experts locaux. Elle doit être considérée comme une prise en charge personnalisée dont chaque étape est adaptée au patient. Il ne faut pas oublier que de nombreux nourrissons développent une tolérance de manière spontanée, ce qui implique une réelle étude du rapport bénéfice/risque de l'immunothérapie orale avant d'entamer ce type de protocole. [6], [67], [93]

CONCLUSION

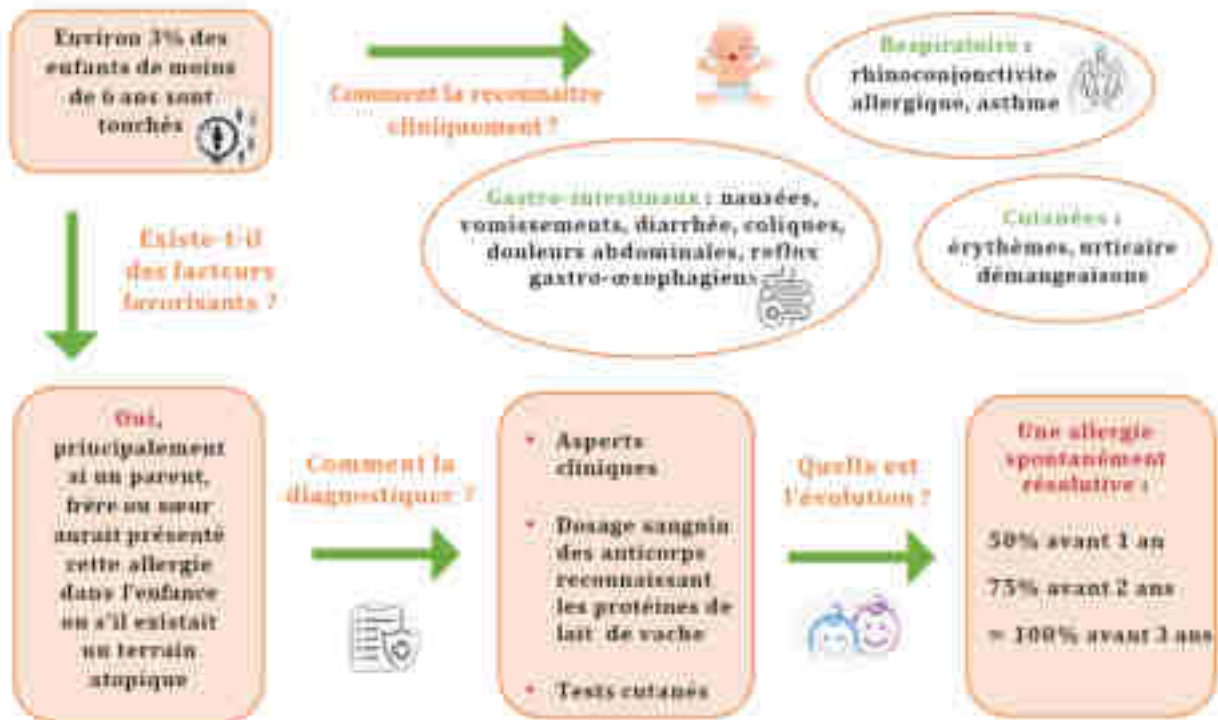
L'allergie aux protéines de lait de vache concerne près de 2,5% des enfants d'âge préscolaire et fort heureusement, dans la majorité des cas la guérison est spontanée. Cette allergie est couramment confondue avec l'intolérance au lactose. En effet, les symptômes cliniques sont semblables mais le mécanisme physiopathologique diffère : tandis que le SI intervient uniquement dans l'allergie, ce sont des mécanismes enzymatiques qui sont impliqués dans l'intolérance.

Le terrain atopique semble être le facteur de risque le plus courant, essentiellement lorsqu'un parent du premier degré ou un membre de la fratrie a été précédemment touché par cette allergie ou présente un autre terrain allergique. Un nourrisson peut être sensibilisé soit au cours de la grossesse par la voie transplacentaire, soit à travers le lait maternel. De ce fait, un régime d'éviction des protéines de lait de vache est recommandé chez le nourrisson atteint d'APLV ainsi que chez la mère allaitante de ce dernier. Lors de ce régime, il faut également exclure les laits d'autres mammifères (chèvre, brebis...) pour empêcher le développement de réactions croisées, ainsi que les jus végétaux qui ne sont pas suffisamment nutritifs. Les laits de substitution les plus courants dans la prise en charge de l'APLV sont les laits à base d'hydrolysats extensifs de protéines, généralement en première intention, ou ceux à bases d'acide aminés, habituellement en seconde intention. Ils sont disponibles en pharmacie, préférentiellement délivrés suite à un avis médical.

Le pharmacien d'officine peut apporter de nombreuses réponses aux interrogations des patients : au moment du diagnostic d'APLV, sur les différentes prises en charge possibles, pendant le suivi du régime d'éviction, ou encore lors de la diversification alimentaire. Il est recommandé aux mères enceintes présentant un terrain atopique sévère, ou dont un précédent enfant est/a été atteint d'APLV, d'apporter une boîte de lait à base d'hydrolysats extensifs à la maternité. Ce lait pourrait être éventuellement utilisé pour le premier biberon ou en cas de rejet des laits en poudre standards. La fiche comptoir qui suit ce paragraphe est destinée à toutes les femmes, en pré ou postpartum, et fournit de façon synthétique des éléments de réponses quant à l'APLV et sa prise en charge.



L'allergie aux protéines de lait de vache chez le nourrisson



Se pas confondre allergie aux protéines de lait de vache et intolérance au lactose : la clinique est semblable mais le système immunitaire n'est pas impliqué dans le cas de l'intolérance.

Quelles sont les stratégies de prise en charge ?

Allaitement maternel recommandé jusqu'à l'âge de 6 mois



Régime d'éviction pour la femme allaitante et le nourrisson jusqu'au prochain contrôle médical

Aliments à exclure chez le nourrisson et la mère allaitante :

Aliments sources de protéines de lait de vache : fromage, yaourt, pain au lait, beurre, crème...
 Les végétaux : soja, arachide, noix d'amande... : pas suffisamment nutritifs -> risques de carences
 Lait de mammifères : chèvre, brebis, jument... : risques d'allergie par réactions croisées

Lait de substitution : sur avis médical uniquement

- À hydrolysats extrahits de protéines de lait de vache : bien toléré, goût amer, coût élevé
- À base d'acide aminés : 2^{ème} intention, coût élevé
- À base de protéines de soja ou de riz

Stop aux laits dits « hypoallergéniques », non adaptés aux nourrissons allergiques

Cas d'urgence :

Choc anaphylactique si pâleur cutanée, sueurs, agitations et/ou symptômes respiratoires et/ou digestifs

Immédiatement se diriger vers les urgences hospitalières

SAMU : 15
 Pompiers : 112
 Urgences médicales européennes : 112



Prise en charge possible par les complémentaires santé

ANNEXES

Annexe 1 : Composition nutritionnelle des laits de différentes espèces de mammifères [57]

	Composition pour 100 g									
	Hirundo	Vache	Buffle	Chèvre	Mouton	Yack	Jaune	Âne	Dromadaire	Chameau
Énergie (kcal)	70	62	59	66	100	100	48	37	56	76
Eau (g)	87.5	87.7	83.2	87.7	82.1	82.6	89.8	90.8	89	84.8
Protéines totales (g)	1.0	3.3	4	3.4	5.6	5.2	2	1.6	3.1	3.9
Lipides totaux (g)	4.4	3.3	7.5	3.9	6.4	6.3	1.6	0.7	3.2	5
Lactose	6.9	4.7	4.4	4.4	5.1	4.8	6.6	6.4	4.3	4.2
Craïnes	0.2	0.7	0.8	0.8	0.9	0.8	0.4	0.4	0.8	0.9
Minéraux										
Calcium (mg)	32	112	191	118	190	129	95	91	114	154
Fer (mg)		0.1	0.2	0.3	0.1	0.6	0.1		0.2	
Magnésium (mg)	3	11	12	14	18	10	7	4	13	8
Phosphore (mg)	14	91	183	190	144	106	58	61	86	132
Potassium (mg)	51	145	112	202	148	95	51	50	151	186
Sodium (mg)	17	42	47	44	39	29	16	22	66	66
Zinc (mg)	0.2	0.4	0.5	0.3	0.6	0.9	0.2	0	0.6	0.7
Cuivre (mg)	0.1				0.1	0.1	0.1	0	0.2	
Sélénium (µg)	1.8	1.8		1.1	1.7					
Manganèse (µg)	8			18	18				106	
Vitamines										
Rétinol (µg)	60	35	69	43	64					
Carotène (µg)	7	16		13						
Vitamine A (µg RE)	61	37	69	48	64					97
Vitamine E (mg)	0.08	0.08	0.19	0.05	0.11				0.15	
Thiamine (mg)	0.01	0.04	0.05	0.06	0.07		0.03	0.06		0.01
Riboflavine (mg)	0.04	0.2	0.11	0.13	0.34		0.02	0.03	0.00	0.12
Niacine (mg)	0.18	0.13	0.17	0.24	0.41		0.07	0.09		
Vitamine B5 (mg)	0.22	0.43	0.15	0.3	0.43					
Vitamine B6 (mg)		0.04	0.33	0.05	0.07					0.03
Folate (µg)	5	8.5	0.6	1	6					
Biotine (µg)		2	13	2.5	2.5					
Vitamine B12 (µg)	0.05	0.51	0.4	0.07	0.66					
Vitamine C (mg)	3	1	2.5	1.1	4.8		4.3		3.8	3
Vitamine D (µg)	0.1	0.2		0.1	0.2					1.6

Annexe 2 : Score CoMISS [112]

Score	Symptômes						
	Pleurs	Régurgitations	Selles	Dermatologiques			Respiratoires
				Tête-cou-tronc	Bras-mains-jambes-pieds	Urticaire	
0	≤ 1 h/j	0 à 2 épisodes/j	Normales	Absent	Absent	Non	Absents
1	1 à 1h30/j	≥ 3 à ≤ 5 épisodes/ j		Léger	Léger		Légers
2	1h30 à 2h/j	>5 épisodes/j et de >1 cuillère à café	Molles	Modéré	Modéré		Modérés
3	2 à 3h/j	>5 épisodes/j, +/- la moitié de la nourriture et > moitié des repas/j		Sévère	Sévère		Sévères
4	3 à 4 h/j	Continuelle, de petits volumes >30 min après chaque tétées	Dures				
5	4 à 5h/j	>moitié de la nourriture et au moins la moitié des repas/j	Liquides, non liées à une infection				
6	≥ 5h/j	Complète, à la fin de chaque repas	Aqueuses			Oui	

Annexe 3 : Comparaison nutritionnelle entre le lait de vache et les jus végétaux, pour 100g, d'après Verduci et al, 2019. [57]

	Lait de vache entier (FAO/IEO)	Boissons à base de soja (IEO)	Lait de coco (IEO)	Lait d'amande (IEO)	Boissons à base de riz (USDA)
Énergie, kcal	62	32	236	56	47
Protéines totales (g)	3.3	2.9	2.3	1.3	0.28
Matières grasses totales (g)	3.3	1.9	23.8	3.3	0.97
Cholestérol (mg)	11	0	0	0	0
Glucides disponibles (g)	4.7	6.8	3.3	5.5	6.17
Fibres alimentaires totales (g)	0	0	2.2	0.0	0.3
Eau (g)	87.8	89.7	67.6	89.2	89.28
Acides gras					
Saturés totaux (g)	2.11	0.21	21.14	0.28	0
Acide laurique, (g)	0.11		10.58	0	
Acide myristique, (g)	0.37		4.18	0	
Acide palmitique, (g)	0.92		2.02	0.21	
Acide stéarique, (g)	0.39		1.23	0.06	

Monosaturés totaux (g)					
	1.1	0.33	1.01	2.37	0.625
Acide oléique (g)	0.93	0.32	1.01	2.34	
Polyinsaturés totaux (g)					
	0.12	0.83	0.26	0.65	0.313
Acide linoléique (g)	0.07	0.73	0.26	0.63	
Acide linoléique (g)	0.05	0.1	0	0.02	
Minéraux					
Calcium (mg)	112	13	16	14	118
Sodium (mg)	42	32	15	1	39
Potassium (mg)	145	129	263	45	27
Magnésium (mg)	11		37	16	11
Fer (mg)	0.1	0.4	1.6	0.2	0.2
Zinc (mg)	0.4	0.2	0.67	0.16	0.13
Vitamine A (µg)	37	1	0	0	63
β-carotène (µg)	36		0	0	
Folates totaux (µg)	8.5	19	16	3	2
Vitamine B12 (µg)	0.5		0	0	0.03

Annexe 4 : Tableau d'équivalence en protéines de lait de différents produits laitiers établi par le laboratoire Nutramigen en 2020

Produit	Quantité	Protéines (g)	Protéines (g)	Protéines (g)
1 litre de lait	1000 ml	8,0	8,0	8,0
1 verre de lait (200 ml)	200 ml	1,6	1,6	1,6
1 yaourt nature (125 g)	125 g	2,5	2,5	2,5
1 pot de yaourt (125 g)	125 g	2,5	2,5	2,5
1 pot de yaourt (200 g)	200 g	4,0	4,0	4,0
1 pot de yaourt (250 g)	250 g	5,0	5,0	5,0
1 pot de yaourt (500 g)	500 g	10,0	10,0	10,0
1 pot de yaourt (1 litre)	1000 ml	8,0	8,0	8,0
1 pot de yaourt (1,5 litre)	1500 ml	12,0	12,0	12,0
1 pot de yaourt (2 litres)	2000 ml	16,0	16,0	16,0
1 pot de yaourt (2,5 litres)	2500 ml	20,0	20,0	20,0
1 pot de yaourt (3 litres)	3000 ml	24,0	24,0	24,0
1 pot de yaourt (3,5 litres)	3500 ml	28,0	28,0	28,0
1 pot de yaourt (4 litres)	4000 ml	32,0	32,0	32,0
1 pot de yaourt (4,5 litres)	4500 ml	36,0	36,0	36,0
1 pot de yaourt (5 litres)	5000 ml	40,0	40,0	40,0
1 pot de yaourt (5,5 litres)	5500 ml	44,0	44,0	44,0
1 pot de yaourt (6 litres)	6000 ml	48,0	48,0	48,0
1 pot de yaourt (6,5 litres)	6500 ml	52,0	52,0	52,0
1 pot de yaourt (7 litres)	7000 ml	56,0	56,0	56,0
1 pot de yaourt (7,5 litres)	7500 ml	60,0	60,0	60,0
1 pot de yaourt (8 litres)	8000 ml	64,0	64,0	64,0
1 pot de yaourt (8,5 litres)	8500 ml	68,0	68,0	68,0
1 pot de yaourt (9 litres)	9000 ml	72,0	72,0	72,0
1 pot de yaourt (9,5 litres)	9500 ml	76,0	76,0	76,0
1 pot de yaourt (10 litres)	10000 ml	80,0	80,0	80,0
1 pot de yaourt (10,5 litres)	10500 ml	84,0	84,0	84,0
1 pot de yaourt (11 litres)	11000 ml	88,0	88,0	88,0
1 pot de yaourt (11,5 litres)	11500 ml	92,0	92,0	92,0
1 pot de yaourt (12 litres)	12000 ml	96,0	96,0	96,0
1 pot de yaourt (12,5 litres)	12500 ml	100,0	100,0	100,0
1 pot de yaourt (13 litres)	13000 ml	104,0	104,0	104,0
1 pot de yaourt (13,5 litres)	13500 ml	108,0	108,0	108,0
1 pot de yaourt (14 litres)	14000 ml	112,0	112,0	112,0
1 pot de yaourt (14,5 litres)	14500 ml	116,0	116,0	116,0
1 pot de yaourt (15 litres)	15000 ml	120,0	120,0	120,0
1 pot de yaourt (15,5 litres)	15500 ml	124,0	124,0	124,0
1 pot de yaourt (16 litres)	16000 ml	128,0	128,0	128,0
1 pot de yaourt (16,5 litres)	16500 ml	132,0	132,0	132,0
1 pot de yaourt (17 litres)	17000 ml	136,0	136,0	136,0
1 pot de yaourt (17,5 litres)	17500 ml	140,0	140,0	140,0
1 pot de yaourt (18 litres)	18000 ml	144,0	144,0	144,0
1 pot de yaourt (18,5 litres)	18500 ml	148,0	148,0	148,0
1 pot de yaourt (19 litres)	19000 ml	152,0	152,0	152,0
1 pot de yaourt (19,5 litres)	19500 ml	156,0	156,0	156,0
1 pot de yaourt (20 litres)	20000 ml	160,0	160,0	160,0
1 pot de yaourt (20,5 litres)	20500 ml	164,0	164,0	164,0
1 pot de yaourt (21 litres)	21000 ml	168,0	168,0	168,0
1 pot de yaourt (21,5 litres)	21500 ml	172,0	172,0	172,0
1 pot de yaourt (22 litres)	22000 ml	176,0	176,0	176,0
1 pot de yaourt (22,5 litres)	22500 ml	180,0	180,0	180,0
1 pot de yaourt (23 litres)	23000 ml	184,0	184,0	184,0
1 pot de yaourt (23,5 litres)	23500 ml	188,0	188,0	188,0
1 pot de yaourt (24 litres)	24000 ml	192,0	192,0	192,0
1 pot de yaourt (24,5 litres)	24500 ml	196,0	196,0	196,0
1 pot de yaourt (25 litres)	25000 ml	200,0	200,0	200,0
1 pot de yaourt (25,5 litres)	25500 ml	204,0	204,0	204,0
1 pot de yaourt (26 litres)	26000 ml	208,0	208,0	208,0
1 pot de yaourt (26,5 litres)	26500 ml	212,0	212,0	212,0
1 pot de yaourt (27 litres)	27000 ml	216,0	216,0	216,0
1 pot de yaourt (27,5 litres)	27500 ml	220,0	220,0	220,0
1 pot de yaourt (28 litres)	28000 ml	224,0	224,0	224,0
1 pot de yaourt (28,5 litres)	28500 ml	228,0	228,0	228,0
1 pot de yaourt (29 litres)	29000 ml	232,0	232,0	232,0
1 pot de yaourt (29,5 litres)	29500 ml	236,0	236,0	236,0
1 pot de yaourt (30 litres)	30000 ml	240,0	240,0	240,0

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DGCCRF, « Les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge ». Consulté le: 7 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/aliments-destines-aux-nourrissons-et-enfants-en-bas-age>
- [2] H. Hochwallner, U. Schulmeister, I. Swoboda, S. Spitzauer, et R. Valenta, « Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention », *Methods*, vol. 66, n° 1, p. 22-33, mars 2014, doi: 10.1016/j.ymeth.2013.08.005.
- [3] S. H. Sicherer et H. A. Sampson, « Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 133, n° 2, p. 291-307; quiz 308, févr. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
- [4] C. Villa, J. Costa, M. B. P. P. Oliveira, et I. Mafra, « Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review », *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, vol. 17, n° 1, p. 137-164, 2018, doi: 10.1111/1541-4337.12318.
- [5] S. Maître, C.-M. Maniu, G. Buss, M. H. Maillard, F. Spertini, et C. Ribi, « Allergie ou intolérance alimentaire ? », *Rev Med Suisse*, vol. 426, p. 846-853, avr. 2014.
- [6] C. Sackesen *et al.*, « Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies », *Front Pediatr*, vol. 7, sept. 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00372.
- [7] E. F. Knol, N. W. de Jong, L. H. Ulfman, et M. M. Tiemessen, « Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? », *Nutrients*, vol. 11, n° 11, nov. 2019, doi: 10.3390/nu11112734.
- [8] F. Roth-Walter *et al.*, « The Major Cow Milk Allergen Bos d 5 Manipulates T-Helper Cells Depending on Its Load with Siderophore-Bound Iron », *PLoS One*, vol. 9, n° 8, août 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0104803.
- [9] A. A. Schoemaker *et al.*, « Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort », *Allergy*, vol. 70, n° 8, p. 963-972, août 2015, doi: 10.1111/all.12630.
- [10] afssa, *Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition*, TEC&DOC. Ambroise Martin coord, 2001.
- [11] « Actualisation des repères du PNNS: élaboration des références nutritionnelles - Avis de l'Anses - Rapports d'expertise collective », déc. 2016, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
- [12] SALLE, « Alimentation du nouveau-né et du nourrisson – Bull. Acad. Natle Méd., 2009, 193, no 2, 431-446, séance du 24 février 2009 ». Consulté le: 9 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/09-04-alimentation-du-nouveau-ne-et-du-nourrisson/>
- [13] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), « Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union | EFSA ». Consulté le: 11 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3408>
- [14] K. Beluska-Turkan *et al.*, « Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days », *Nutrients*, vol. 11, n° 12, p. 2891, nov. 2019, doi: 10.3390/nu11122891.
- [15] J. Most, S. Dervis, F. Haman, K. B. Adamo, et L. M. Redman, « Energy Intake Requirements in Pregnancy », *Nutrients*, vol. 11, n° 8, p. 1812, août 2019, doi: 10.3390/nu11081812.
- [16] « Les protéines | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le: 7 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
- [17] M. Richter *et al.*, « Revised Reference Values for the Intake of Protein », *Ann Nutr Metab*, vol. 74, n° 3, p. 242-250, avr. 2019, doi: 10.1159/000499374.
- [18] Anses, « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans - Saisine n°2017-SA-0145 ». 12 juin 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0145.pdf>

- [19] « Les lipides », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
- [20] « Les lipides, de l'énergie en réserve », VIDAL. Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie.html>
- [21] A. Briend *et al.*, « Lipid intake in children under 3 years of age in France. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics », *Arch Pediatr*, vol. 21, n° 4, p. 424-438, avr. 2014, doi: 10.1016/j.arcped.2013.12.026.
- [22] M. C. Marques, N. P. Perina, E. M. B. Mosquera, T. M. Tomé, T. Lazarini, et L. R. B. Mariutti, « DHA bioaccessibility in infant formulas and preschool children milks », *Food Research International*, vol. 149, p. 110698, nov. 2021, doi: 10.1016/j.foodres.2021.110698.
- [23] S. E. Carlson et J. Colombo, « Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development », *Adv Pediatr*, vol. 63, n° 1, p. 453-471, août 2016, doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.011.
- [24] « Qu'est-ce que l'index glycémique? », FFC. Consulté le: 14 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/qu-est-ce-que-l-index-glycemique/>
- [25] HAS, « Surpoids et obésité de l'enfant de l'adolescent ». septembre 2011.
- [26] Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie, « Consumption of carbohydrates by children and adolescents », *Arch Pediatr*, vol. 13, n° 8, p. 1095-1097, août 2006, doi: 10.1016/j.arcped.2006.05.004.
- [27] « Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le: 8 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques>
- [28] H. Hellmann et S. Mooney, « Vitamin B6: A Molecule for Human Health? », *Molecules*, vol. 15, n° 1, p. 442-459, janv. 2010, doi: 10.3390/molecules15010442.
- [29] « Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 12 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
- [30] « La vitamine B9 - Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le: 16 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
- [31] D. K. Dror et L. H. Allen, « Vitamin B-12 in Human Milk: A Systematic Review », *Adv Nutr*, vol. 9, n° Suppl 1, p. 358S-366S, mai 2018, doi: 10.1093/advances/nmx019.
- [32] « Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le: 9 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
- [33] S.-W. Chang et H.-C. Lee, « Vitamin D and health - The missing vitamin in humans », *Pediatrics & Neonatology*, vol. 60, n° 3, p. 237-244, juin 2019, doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
- [34] « VITAMINE K1 ROCHE 2 mg/0,2 ml NOURRISSONS : un nouveau schéma posologique réduit à 3 doses », VIDAL. Consulté le: 16 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14117-vitamine-k1-roche-2-mg-0-2-ml-nourrissons-un-nouveau-schema-posologique-reduit-a-3-doses.html>
- [35] OMS, « Réduire la consommation de sel ». Consulté le: 4 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
- [36] « Alimentation et cancers | Ligue contre le cancer ». Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/nos-missions/la-prevention-des-cancers/alimentation-et-cancers>
- [37] « Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le: 9 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
- [38] C. Cerami, « Iron Nutrition of the Fetus, Neonate, Infant, and Child », *Ann Nutr Metab*, vol. 71, n° Suppl 3, p. 8-14, 2017, doi: 10.1159/000481447.

- [39] M. B. Zimmermann, « Iodine Deficiency », *Endocrine Reviews*, vol. 30, n° 4, p. 376-408, juin 2009, doi: 10.1210/er.2009-0011.
- [40] E. R. Monsen, « Dietary Reference Intakes for The Antioxidant Nutrients: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids », *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 100, n° 6, p. 637-640, juin 2000, doi: 10.1016/S0002-8223(00)00189-9.
- [41] « La production laitière et les produits laitiers: Les animaux laitiers ». Consulté le: 6 janvier 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fao.org/dairy-production-products/production/dairy-animals/fr/>
- [42] M. T. SRAÏRI *et al.*, « Réflexions sur le développement du secteur laitier et sa durabilité dans différentes parties du monde », *INRAE Productions Animales*, vol. 32, n° 3, Art. n° 3, déc. 2019, doi: 10.20870/productions-animales.2019.32.3.2561.
- [43] S. Stergiadis, N. P. Nørskov, S. Purup, I. Givens, et M. R. F. Lee, « Comparative Nutrient Profiling of Retail Goat and Cow Milk », *Nutrients*, vol. 11, n° 10, sept. 2019, doi: revise.
- [44] « La production laitière et les produits laitiers ». Consulté le: 26 avril 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fao.org/dairy-production-products/products/la-composition-du-lait/fr/>
- [45] « La filière laitière française en chiffres ». Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.filiere-laitiere.fr/fr/chiffres-cles/filiere-laitiere-francaise-en-chiffres>
- [46] Groupe d'étude des marchés de restauration collective et de nutrition (GEMRCN), « Specification de l'achat public - LAITS ET PRODUITS LAITIERS », vol. Specification technique n° B3-07-09, juill. 2009.
- [47] D. K. Layman, B. Lönnerdal, et J. D. Fernstrom, « Applications for α -lactalbumin in human nutrition », *Nutrition Reviews*, vol. 76, n° 6, p. 444, juin 2018, doi: 10.1093/nutrit/nuy004.
- [48] A. Haug, A. T. Høstmark, et O. M. Harstad, « Bovine milk in human nutrition – a review », *Lipids Health Dis*, vol. 6, p. 25, sept. 2007, doi: 10.1186/1476-511X-6-25.
- [49] R. Pietrzak-Fiećko et A. M. Kamelska-Sadowska, « The Comparison of Nutritional Value of Human Milk with Other Mammals' Milk », *Nutrients*, vol. 12, n° 5, mai 2020, doi: 10.3390/nu12051404.
- [50] A. Costa *et al.*, « Invited review: Milk lactose—Current status and future challenges in dairy cattle », *Journal of Dairy Science*, vol. 102, n° 7, p. 5883-5898, juill. 2019, doi: 10.3168/jds.2018-15955.
- [51] F.-Q. Zhao, « Biology of Glucose Transport in the Mammary Gland », *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, vol. 19, n° 1, p. 3-17, mars 2014, doi: 10.1007/s10911-013-9310-8.
- [52] A. Szilagyi et N. Ishayek, « Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options », *Nutrients*, vol. 10, n° 12, p. 1994, déc. 2018, doi: 10.3390/nu10121994.
- [53] M. Di Costanzo et R. Berni Canani, « Lactose Intolerance: Common Misunderstandings », *ANM*, vol. 73, n° 4, p. 30-37, 2018, doi: 10.1159/000493669.
- [54] M. B. Heyman, « Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents », *Pediatrics*, vol. 118, n° 3, p. 1279-1286, sept. 2006, doi: 10.1542/peds.2006-1721.
- [55] J. Walsh, R. Meyer, N. Shah, J. Quekett, et A. T. Fox, « Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations », *Br J Gen Pract*, vol. 66, n° 649, p. e609-e611, août 2016, doi: 10.3399/bjgp16X686521.
- [56] F. Gaucheron, « The minerals of milk », *Reproduction, Nutrition, Development*, vol. 45, n° 4, p. 473-483, août 2005, doi: 10.1051/rnd:2005030.
- [57] E. Verduci *et al.*, « Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages », *Nutrients*, vol. 11, n° 8, juill. 2019, doi: 10.3390/nu11081739.
- [58] D. Munblit *et al.*, « Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle », *Nutrients*, vol. 9, n° 8, p. 894, août 2017, doi: 10.3390/nu9080894.
- [59] A. Vilain, « Deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ». Consulté le: 4 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/deux-nouveau-nes-sur-trois-sont-allaites-la-naissance>

- [60] NANCY F. BUTTE et al, GENEVA WORLD HEALTH ORGANIZATION, « Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life ». 2002. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42519/9241562110.pdf>
- [61] « Composition du lait maternel ». Consulté le: 15 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://association-des-lactariums-de-france.fr/composition-du-lait-maternel/>
- [62] F. Berlutti *et al.*, « Antiviral Properties of Lactoferrin—A Natural Immunity Molecule », *Molecules*, vol. 16, n° 8, p. 6992-7018, août 2011, doi: 10.3390/molecules16086992.
- [63] O. Perdijk, M. van Splunter, H. F. J. Savelkoul, S. Brugman, et R. J. J. van Neerven, « Cow's Milk and Immune Function in the Respiratory Tract: Potential Mechanisms », *Front Immunol*, vol. 9, févr. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00143.
- [64] L. S. Ceballos, M. R. S. Sampelayo, F. G. Extremera, et M. R. Osorio, « Evaluation of the allergenicity of goat milk, cow milk, and their lactosera in a guinea pig model », *Journal of Dairy Science*, vol. 92, n° 3, p. 837-846, mars 2009, doi: 10.3168/jds.2008-1125.
- [65] S. Rudloff et C. Kunz, « Protein and Nonprotein Nitrogen Components in Human Milk, Bovine Milk, and Infant Formula: Quantitative and Qualitative Aspects in Infant Nutrition », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 24, n° 3, p. 328-344, mars 1997.
- [66] I. T. Khan, M. Nadeem, M. Imran, R. Ullah, M. Ajmal, et M. H. Jaspal, « Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge », *Lipids Health Dis*, vol. 18, févr. 2019, doi: 10.1186/s12944-019-0969-8.
- [67] J. Just, E. Beaudouin, A. Deschildre, et J.-M. Renaudin, *Allergies alimentaires: Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*. Elsevier Health Sciences, 2017.
- [68] A. Pomés *et al.*, « WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language », *Mol Immunol*, vol. 100, p. 3-13, août 2018, doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.003.
- [69] J. L. Madsen, S. Kroghsbo, C. B. Madsen, I. Pozdnyakova, V. Barkholt, et K. L. Bøgh, « The impact of structural integrity and route of administration on the antibody specificity against three cow's milk allergens - a study in Brown Norway rats », *Clinical and Translational Allergy*, vol. 4, n° 1, p. 25, août 2014, doi: 10.1186/2045-7022-4-25.
- [70] J. Pekar, D. Ret, et E. Untersmayr, « Stability of allergens », *Molecular Immunology*, vol. 100, p. 14-20, août 2018, doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.017.
- [71] B. Lönnerdal et E. L. Lien, « Nutritional and physiologic significance of alpha-lactalbumin in infants », *Nutr. Rev.*, vol. 61, n° 9, p. 295-305, sept. 2003, doi: 10.1301/nr.2003.sept.295-305.
- [72] B. Linhart, R. Freidl, O. Elisyutina, M. Khaitov, A. Karaulov, et R. Valenta, « Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy », *Nutrients*, vol. 11, n° 7, juin 2019, doi: 10.3390/nu11071492.
- [73] S. E. Soboleva, S. E. Sedykh, L. I. Alinovskaya, V. N. Buneva, et G. A. Nevinsky, « Cow Milk Lactoferrin Possesses Several Catalytic Activities », *Biomolecules*, vol. 9, n° 6, mai 2019, doi: 10.3390/biom9060208.
- [74] A. Pierce, D. Legrand, et J. Mazurier, « La lactoferrine : une protéine multifonctionnelle », *Med Sci (Paris)*, vol. 25, n° 4, p. 361-369, avr. 2009, doi: 10.1051/medsci/2009254361.
- [75] H. M. Farrell *et al.*, « Nomenclature of the Proteins of Cows' Milk—Sixth Revision », *Journal of Dairy Science*, vol. 87, n° 6, p. 1641-1674, juin 2004, doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73319-6.
- [76] K.-M. Järvinen, K. Beyer, L. Vila, P. Chatchatee, P. J. Busse, et H. A. Sampson, « B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 110, n° 2, p. 293-297, août 2002, doi: 10.1067/mai.2002.126080.
- [77] J. Léonil, M.-C. Michalski, et P. Martin, « Les structures supramoléculaires du lait : structure et impact nutritionnel de la micelle de caséine et du globule gras », *INRA Productions Animales*, vol. 26, n° 2, p. 129-144, 2013.
- [78] C. Holt, J. A. Carver, H. Ecroyd, et D. C. Thorn, « Invited review: Caseins and the casein micelle: Their biological functions, structures, and behavior in foods1 », *Journal of Dairy Science*, vol. 96, n° 10, p. 6127-6146, oct. 2013, doi: 10.3168/jds.2013-6831.

- [79] N. Z. Maryniak, E. B. Hansen, A.-S. R. Ballegaard, A. I. Sancho, et K. L. Bøgh, « Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk—A Study in Brown Norway Rats », *Nutrients*, vol. 10, n° 12, déc. 2018, doi: 10.3390/nu10121903.
- [80] W. Yu, D. M. H. Freeland, et K. C. Nadeau, « Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy », *Nat Rev Immunol*, vol. 16, n° 12, p. 751-765, déc. 2016, doi: 10.1038/nri.2016.111.
- [81] « Alpha-gal syndrome | CDC », Centers for Disease Control and Prevention. Consulté le: 20 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/ticks/alpha-gal/index.html>
- [82] HAS (Haute Autorité de Santé) Service affection longue durée et accords conventionnels, mai 2005, « Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques », p. 145, 2005.
- [83] A. A. Justiz Vaillant, R. Vashisht, et P. M. Zito, « Immediate Hypersensitivity Reactions », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Consulté le: 22 février 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513315/>
- [84] « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». Consulté le: 22 février 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=gell+et+coombs>
- [85] R. G. Crittenden et L. E. Bennett, « Cow's Milk Allergy: A Complex Disorder », *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 24, n° sup6, p. 582S-591S, déc. 2005, doi: 10.1080/07315724.2005.10719507.
- [86] Programme national - Nutrition Santé, « Allergie alimentaire - Connaissances, clinique et prévention ». janvier 2004. [En ligne]. Disponible sur: www.sante.gouv.fr
- [87] A. Martorell-Aragonés *et al.*, « Position document: IgE-mediated cow's milk allergy », *Allergol Immunopathol (Madr)*, vol. 43, n° 5, p. 507-526, oct. 2015, doi: 10.1016/j.aller.2015.01.003.
- [88] L.-F. Perrin, *Allergologie pratique*, vol. 3ème édition, 1984. MASSON, p.80-86.
- [89] W. A. Żukiewicz-Sobczak, P. Wróblewska, P. Adamczuk, et P. Kopczyński, « Causes, symptoms and prevention of food allergy », *Postepy Dermatol Alergol*, vol. 30, n° 2, p. 113-116, avr. 2013, doi: 10.5114/pdia.2013.34162.
- [90] « Missions du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) - Allergyvigilance ». Consulté le: 8 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.allergyvigilance.org/presentation-du-rav/201-missions-rav>
- [91] J. D. Flom et S. H. Sicherer, « Epidemiology of Cow's Milk Allergy », *Nutrients*, vol. 11, n° 5, p. 1051, mai 2019, doi: 10.3390/nu11051051.
- [92] C. Dupont *et al.*, « Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache », *Archives de Pédiatrie*, vol. 18, n° 1, p. 79-94, janv. 2011, doi: 10.1016/j.arcped.2010.08.029.
- [93] C. Lifschitz et H. Szajewska, « Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner », *Eur J Pediatr*, vol. 174, n° 2, p. 141-150, 2015, doi: 10.1007/s00431-014-2422-3.
- [94] E. O. Robyn, T. H. Stephen, et S. Aziz, *Allergologie- Le Middleton*, Elsevier Masson, p.99-115, 301-331. Elsevier Masson, p.99-115, p.301-331, 2017.
- [95] E. M. Abrams et S. H. Sicherer, « Cow's milk allergy prevention », *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 127, n° 1, p. 36-41, juill. 2021, doi: 10.1016/j.anai.2021.01.007.
- [96] M. R. Perkin *et al.*, « Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants », *N Engl J Med*, vol. 374, n° 18, p. 1733-1743, mai 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1514210.
- [97] J. Paupe, E. Paty, J. de Blic, et P. Scheinmann, « L'allergie au lait de vache du nourrisson », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 41, n° 4, p. 424-436, juin 2001, doi: 10.1016/S0335-7457(01)00041-7.
- [98] F. RANCE et E. BIDAT, *Allergie alimentaire chez l'enfant*, Médecine&Hygiène. 2000.
- [99] G. DUTAU, *Allergologie*, 2ème. MASSON, 2006.
- [100] A. Giannetti, G. T. Vespasiani, G. Ricci, A. Miniaci, E. di Palmo, et A. Pession, « Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies », *Nutrients*, vol. 13, n° 5, mai 2021, doi: 10.3390/nu13051525.
- [101] A. Nowak-Węgrzyn et P. Chatchatee, « Mechanisms of Tolerance Induction », *ANM*, vol. 70, n° Suppl. 2, p. 7-24, 2017, doi: 10.1159/000457915.

- [102] B. Kvenshagen, R. Halvorsen, et M. Jacobsen, « Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? », *Acta Paediatr*, vol. 98, n° 2, p. 324-327, févr. 2009, doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01074.x.
- [103] Z. Szépfalusi, C. Loibichler, J. Pichler, K. Reisenberger, C. Ebner, et R. Urbanek, « Direct Evidence for Transplacental Allergen Transfer », *Pediatr Res*, vol. 48, n° 3, Art. n° 3, sept. 2000, doi: 10.1203/00006450-200009000-00024.
- [104] M. Denis, I. Loras-Duclaux, et A. Lachaux, « Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité », *Archives de Pédiatrie*, vol. 19, n° 3, p. 305-312, mars 2012, doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.002.
- [105] X. Hua, J. J. Goedert, A. Pu, G. Yu, et J. Shi, « Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project », *EBioMedicine*, vol. 3, p. 172-179, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.038.
- [106] J. D. Kattan, R. R. Cocco, et K. M. Järvinen, « Milk and Soy Allergy », *Pediatr Clin North Am*, vol. 58, n° 2, p. 407-426, avr. 2011, doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005.
- [107] National Institute for Health and Care Excellence Food allergy, « Food allergy in children and young people: diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings CG 116.2011 », p. 88, doi: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/evidence/full-guideline-136470061>.
- [108] B. Frédéric, B. Gabriel, et L. Alain, *Allergie pédiatrique - L'urgence thérapeutique chez l'enfant allergique: situations et réponses (p.85 à 88)*. John Libbey Eurotext, 2005.
- [109] A. Nowak-Węgrzyn, « Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis », *Allergy Asthma Proc*, vol. 36, n° 3, p. 172-184, 2015, doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.
- [110] Y. Vandenplas *et al.*, « Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants », *Arch Dis Child*, vol. 92, n° 10, p. 902-908, oct. 2007, doi: 10.1136/adc.2006.110999.
- [111] F. Bérard, G. Bellon, A. Lachaux, et J.-F. Nicolas, *Allergie pédiatrique - Compte-rendu du Séminaire 2005*. Faculté de médecine CHU Lyon-Sud, p.7-12.
- [112] Y. Vandenplas, P. Steenhout, et D. Grathwohl, « A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy », *SAGE Open Med*, vol. 2, févr. 2014, doi: 10.1177/2050312114523423.
- [113] « Tests ImmunoCAP™ IgE Spécifiques », Thermo Fisher Scientific. Consulté le: 7 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/phadia/fr/fr/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-single-allergens.html>
- [114] H. Brill, « Approach to milk protein allergy in infants », *Can Fam Physician*, vol. 54, n° 9, p. 1258-1264, sept. 2008.
- [115] « Allergie aux protéines du lait de vache | Pas à Pas en Pédiatrie ». Consulté le: 7 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/allergie-aux-protéines-du-lait-de-vache>
- [116] « Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology - Atopy patch test », Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. Consulté le: 7 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ijdvl.com/atopy-patch-test/>
- [117] S. Koletzko *et al.*, « Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 55, n° 2, p. 221-229, août 2012, doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- [118] I. Geiler et I. Fouassier, *Le conseil en allaitement à l'officine*, Moniteur des pharmacies. 2013.
- [119] O. Ballard et A. L. Morrow, « Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors », *Pediatr Clin North Am*, vol. 60, n° 1, p. 49-74, févr. 2013, doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
- [120] C. Dupont *et al.*, « Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update », *Arch Pediatr*, vol. 25, n° 3, p. 236-243, avr. 2018, doi: 10.1016/j.arcped.2018.01.007.
- [121] « Don du lait maternel : Geste simple et généreux ». Consulté le: 15 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://association-des-lactariums-de-france.fr/don-du-lait-maternel-geste-simple-et-generoux/>

- [122] « Choc anaphylactique : une campagne et des outils pour optimiser l'usage des stylos autoinjecteurs d'adrénaline », VIDAL. Consulté le: 10 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15669-choc-anaphylactique-une-campagne-et-des-outils-pour-optimiser-l-usage-des-stylos-autoinjecteurs-d-adrenaline.html>
- [123] « ANAPEN 150 µg/0,3 ml sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 10 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/anapen-150-g-0-3-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-20377.html>
- [124] « Résumé des caractéristiques du produit - ADRENALINE AGUETTANT 0,1 mg/mL sans sulfite, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 26 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62024136&typedoc=R>
- [125] Journal officiel de l'Union européenne, « RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/ 127 DE LA COMMISSION - du 25 septembre 2015 - complétant le règlement (UE) no 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 ».
- [126] « La législation – Prescrire un lait avec l'AFPA ». Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.laits.fr/nos-guides/la-legislation-france-europe/>
- [127] A. Fiocchi, L. Dahda, C. Dupont, C. Campoy, V. Fierro, et A. Nieto, « Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines », *World Allergy Organ J*, vol. 9, n° 1, p. 35, nov. 2016, doi: 10.1186/s40413-016-0125-0.
- [128] J.-F. Duhamel et B. Salle, « L'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. État des lieux en France en 2007 », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 192, n° 4, p. 723-729, avr. 2008, doi: 10.1016/S0001-4079(19)32780-3.
- [129] AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire), « Allergie aux protéines du lait de vache – Laits.fr ». Consulté le: 26 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.laits.fr/nos-guides/allergie-aux-proteines-du-lait-de-vache/>
- [130] Timo Klemola et al, « Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years - The Journal of Pediatrics ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(02\)00281-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(02)00281-0/fulltext)
- [131] « Méthylprednisolone injectable contenant du lactose : contreindiquée en cas d'allergie aux protéines du lait de vache », VIDAL. Consulté le: 6 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22024-methylprednisolone-injectable-contenant-du-lactose-contre-indiquee-en-cas-d-allergie-aux-proteines-du-lait-de-vache.html>
- [132] « MAXILASE ALPHA-AMYLASE 3000 U CEIP cp enr maux de gorge », VIDAL. Consulté le: 11 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/maxilase-alpha-amylase-3000-u-ceip-cp-enr-maux-de-gorge-96014.html>
- [133] « LACTEOL 340 mg pdre p susp buv en sachet-dose », VIDAL. Consulté le: 11 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/lacteol-340-mg-pdre-p-susp-buv-en-sachet-dose-9817.html>
- [134] « INFASOURCE® | Nestlé Health Science ». Consulté le: 11 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/nos-marques/infasource/infasource>