

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZEDJEB – TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحـث العلمـي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب – تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Les laits infantiles commercialisés en Algérie : teneur en
Aluminium et problèmes d'allergie**

Présenté par :

FERDJI Khaoula
GHEZRI Sanae

Soutenu le 12 / Octobre / 2021

Le Jury

Président :

Dr BENHADDOUCHE Imane Maître assistante en Hydro-bromatologie médicales

Membres :

Dr GHENIMI Fatema zohra Maître-assistante en Chimie analytique

Dr MILOUD ABID Dalila Maître-assistante en Toxicologie

Encadrant :

Dr BENCHACHOU Khadidja Maître-assistante en Hydro-bromatologie médicales

Année universitaire : 2020 - 2021

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH le tout Puissant et miséricordieux, qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long de ce travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

*Nous voudrions exprimer nos profonds remerciements à notre encadrante, **Dr BENCHACHOU Khadidja**, maître assistante hospitalo-universitaire en Hydrologie et Bromatologie Médicales à l'université de Tlemcen/faculté de médecine/département de pharmacie, qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de ce mémoire. Nous vous remercions pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, votre rigueur, vos compétences, votre disponibilité, vos précieux conseils le long de l'élaboration de ce travail mais surtout votre patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port, vos qualités humaines et pédagogiques ont été grandement appréciées, et font de vous un exemple à suivre pour chaque futur pharmacien. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et notre immense gratitude.*

*Nos sincères remerciements sont adressés à notre président de jury, **Dr BENHADDOUCHE Imane**, maître assistante hospitalo-universitaire en Hydrologie et Bromatologie Médicales à l'université de Tlemcen/faculté de médecine/département de pharmacie. Nous vous remercions d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail et aussi pour la qualité de votre enseignement, nous garderons de vous le souvenir de quelqu'un qui a su transmettre avec générosité ses connaissances. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre admiration et de notre respect.*

*Nous remercions vivement **Dr GHENIMI Fatema Zohra**, maître assistante hospitalo-universitaire en Chimie analytique à l'université de Tlemcen/faculté de médecine/département de pharmacie. Vous nous avez honoré d'accepter d'examiner et d'évaluer ce travail. Soyez assuré de notre sincère respect et notre plus grande reconnaissance.*

*Nous remercions cordialement **Dr MILOUD ABID Dalila**, maître assistante en Toxicologie à l'université de Tlemcen/faculté de médecine/département de pharmacie, d'avoir*

accepté de participer à notre jury de mémoire. Nous vous sommes très redevables pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet d'étude. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

Nous remercions également tous les médecins pédiatres qui ont accepté de faire partie de ce travail, pour leur aide, leurs conseils et leurs connaissances dont ils ont su nous faire profiter.

Nos remerciements s'adressent aussi à tout le corps professoral et administratif de la Faculté de médecine de Tlemcen, qui nous ont suivi tout au long du notre parcours.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont croisé notre route durant toutes ces années et qui ont, chacune à leur manière, su nous encourager et nous pousser et qui n'ont pas pu être cités ici.

Dédicaces

Humblement, avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance, je dédie ce travail :

À mon très cher père

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel. Tous les mots du monde ne suffiraient pas pour exprimer mon amour et ma gratitude, je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté... Que dieu, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal...

À ma très chère mère

Aucun mot si sacré soit-il, ne suffira à apprécier à sa juste valeur. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de me pousser à progresser durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait, j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours. Qu'Allah, le tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

À mes très chers frères, et mes très chères sœurs

Pour leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité. Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exauce tous vos vœux.

Aux petits princes Mohammed Amine et Abd-El-Rahman et les petites princesses Meryem et

Maria

Que dieu vous protège, je vous souhaite une longue vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

À toute ma famille

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement permanent et pour toute l'affection que vous m'avez donnée. Que Dieu, vous garde et vous procure santé et bonheur.

*À ma chère encadrante **Dr BENCHACHOU Khadidja**, j'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, la qualité de vos enseignements durant nos années d'études, votre gentillesse, patience et disponibilité vont rester gravées dans ma mémoire. Je vous souhaite tous le bonheur du monde.*

À mes collègues de la promotion de pharmacie 2015

Ces 6 ans ont été riches en belles émotions sur beaucoup de plans, j'en garde des souvenirs impérissables.

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer ...

Des fois, les mots ne suffisent pas pour exprimer tout le bien qu'on ressent ! Juste MERCI à

vous !!!

FERDJI Khaoula

Dédicaces

Je dédie mon titre Docteur en pharmacie :

A mes chères parents, mes précieux : Abdelghani et Zakia, merci pour votre soutien indéfectible tant sur le plan affectif que matériel. Vous m'avez épaulée et guidée tout au long de mon parcours. Maman, tu as été toujours là pour me suivre depuis mon plus jeune âge. Merci pour ces innombrables heures passées ensemble devant tous ces devoirs et toutes ces leçons. Tu m'as donné le goût d'apprendre. Papa, merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme. Que dieu vous procure santé, prospérité et bonheur.

J'espère vous rendre fiers en ce jour

A mes chères frères : Mohammed EL-Amine et Younes. Je vous aime très fort

A mon cher fiancé et sa famille. Zoubir, merci pour ton soutien, ta compréhension et ton encouragement que dieu nous donne une longue joyeuse vie ensemble

A ma chère sœur Manel et mes cousines : Randa, Imene, Aicha et Chahinez. Merci pour votre soutien et tous les bons souvenirs.

A mes grands-parents pour vos prières.

A mes tantes Nawel et Latifa pour votre amour.

A ma chère copine Nesrine, merci pour tes conseils, ton soutien et ton aide dans l'élaboration de ce travail que dieu protège ta famille.

A mes amies d'enfance Ikram et Ouassila

A mes amies du CEM Ibn Khaldoun : Chaimae et Imene

A tous mes amis de la faculté, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et tout spécialement Houda et Ibtissem

Merci d'être toujours là pour moi...

Ghezri Sanae

Table des matières

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	iii
Table des matières.....	vi
Liste des abréviations.....	ix
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiii

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Revue de la littérature

I. Chapitre I : Les laits infantiles

I.1. Les laits standards.....	4
I.2. Les laits spéciaux utilisés à des fins médicales.....	6
I.3. Les laits spéciaux pouvant avoir un rôle dans la prévention de certainesmaladies.....	10
I.4. Autres laits spéciaux.....	10
I.5. Les nouveautés et les futures tendances.....	12

II. Chapitre II : L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

II.1. Introduction.....	14
II.2. Définitions.....	14
II.3. L'allergie aux protéines du lait de vache.....	14
II.3.1 Les mécanismes de déclenchement de l'APLV.....	15
II.3.2 Les allergènes en cause.....	18
II.3.3 Les facteurs favorisants.....	19
II.3.4 Les signes cliniques.....	21
II.3.5 Le diagnostic.....	23
II.4. Évolution et pronostic de l'APLV.....	26
II.5. L'allergie aux hydrolysats du lait de vache.....	32
II.6. L'intolérance au lactose.....	33
II.7. L'allergie aux hydrolysats de protéines de soja.....	33

III. Chapitre III : Les contaminants chimiques des laits infantiles

III.1. Introduction.....	34
III.2. La mélamine.....	34
III.3. L'aluminium.....	35
III.4. Les phytates.....	36
III.5. Les métaux lourdes.....	36
III.6. Les résidus de pesticides.....	40
III.7. Les résidus des médicaments vétérinaires.....	41

La partie pratique

I. Objectifs de l'étude.....	44
II. Buts de l'étude.....	44
III. Matériel et méthodes.....	46

Partie I : Étude des problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles commercialisés en Algérie

III.1. Le type de l'étude.....	46
III.2. Le lieu de l'étude.....	46
III.3. La période de l'étude.....	46
III.4. La population de l'étude.....	46
III.5. Recueil des données et déroulement de l'étude.....	47
III.6. L'analyse statistique des données.....	48
III.7. Considérations éthiques.....	48

Partie II : Évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles commercialisés en Algérie

III.8. Les produits.....	49
III.9. Les réactifs.....	49
III.10. La méthode de dosage.....	49
III.11. Principe de la méthode.....	49
III.11. Le mode opératoire.....	52
III.12. Le type de l'étude.....	55
III.13. Le lieu de l'étude.....	55
III.14. Considérations éthiques.....	56

IV. Résultats.....59

Partie I : Étude des problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles commercialisés en Algérie

III.1. Des données d'ordre général.....	58
III.2. Les problèmes les plus rencontrés avec les laits infantiles.....	61
III.3. La fréquence de consultation pour motif d'APLV.....	61
III.4. L'augmentation de l'incidence d'APLV au cours des dernières années.....	62
III.5. Le type de réaction allergique le plus fréquent.....	62
III.6. L'âge d'apparition de l'APLV.....	63
III.7. Les facteurs prédisposants à l'APLV.....	63
III.8. Le tableau clinique annonciateur de l'APLV.....	67
III.9. Le diagnostic de l'APLV.....	68
III.10. Les laits infantiles proposés par les pédiatres en cas d'impossibilité de l'allaitement maternel.....	49
III.11. Le développement d'allergie aux laits infantiles proposés.....	69
III.12. La fréquence des allergies aux laits de régime proposés.....	70

III.13. La conduite à tenir en cas d'allergie aux laits de régime proposés	70
III.14. La croissance infantile en cas de prise en charge précoce et adéquate.....	71
III.15. Les complications de l'APLV.....	71
III.16. Les autres complications de l'APLV	72
III.17. La proposition de supplémentation en cas d'APLV	73
III.18. Les différentes supplémentations proposées	73
III.19. Le traitement de l'APLV.....	74
III.20. L'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache	74
III.21. L'âge d'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache	75
III.22. Les autres tentatives de réintroduction en cas d'échec de la première épreuve	76
III.23. La périodicité de l'épreuve de réintroduction des protéines lactées	76
III.24. L'utilisation des listes restrictives des protéines.....	77
III.25. La durée du régime d'éviction des protéines bovines.....	77
III.26. L'âge de la diversification alimentaire en cas d'APLV.....	78
III.27. L'évolution de l'APLV.....	78
III.28. Les mesures de prévention en cas de terrain prédisposant à l'APLV.....	79
III.29. Les mesures de prévention proposées en cas de terrain prédisposant à l'APLV	79
III.30. L'efficacité de l'éducation thérapeutique parentale en cas d'APLV.....	80

Partie 2 : Évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles commercialisés en Algérie

VI. Discussion.....	84
Conclusion et perspectives	110
Références bibliographiques	113
Annexes	139

Liste des Abréviations

µg : Microgramme

AA : Acide arachidonique

AAP : American Academy of Pediatrics

Ac : Anticorps

ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Ag : Antigène

AGPI-LC : Acides gras polyinsaturés à longue chaîne

AL : Aluminium

APLV : Allergie aux protéines du lait de vache

Ca : Calcium

CAP : Pharmacia CAP System

Cd : Cadmium

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

Coll : Collaborateurs

DHA : Acide docosahexaénoïque

DJT : Dose journalière tolérable

DRACMA : The Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy

EFSA : European Food Safety Authority

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FAA : Formules d'acides aminés

FDA : Food and Drug Administration

Fe : Fer

FI : Formules infantiles

FOS : Fructo-OligoSaccharides

g : Gramme

GOS : Galacto-OligoSaccharides

Hg : Mercure

HP : Hypoallergénique

HPP : Hydrolysats poussés de protéines

HS : Le syndrome de Heiner

IgA : Immunoglobuline de type A

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

ITO : Immunothérapie orale

Kcal : Kilocalorie

Kg : Killogramme

L : Litre

LMR : Limite maximale de résidu

LV : Lait de vache

mg : Miligramme

mL : Millilitre

NK : Natural Killer

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

NOAEL : Non observed adverse effect level

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Facteur d'activation plaquettaire

Pb : Plomb

PLV : Protéines de lait de vache

PRIST : Paper-radio-immuno-sorbent test

PTWI : Provisional Tolerable Weekly Intake

QI : Quotient intellectuel

RAST : Radio-Allergo-Sorbent Test

RIST : Radio-immuno-sorbent test

SEIPA : Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires

SFP : Société française de la pédiatrie

Th1: Lymphocyte T helper type 1

Th2: Lymphocyte T helper type 2

TPL : Test de provocation labiale

TPO : Test de provocation orale

Treg : Lymphocyte T régulateur

TU : Trousse d'urgence

UE : Union européenne

VPP : Valeur prédictive positive

Liste des tableaux

Tableau I : Classification immunologique et manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité.....	17
Tableau II : Les allergènes du lait de vache , Bos domesticus	18
Tableau III : Évaluation du risque allergique chez l'enfant en fonction de ses antécédents familiaux.....	20
Tableau IV : Les valeurs normales des IgE totales en fonction de l'âge en UI/mL.....	23
Tableau V : Répartition des médecins pédiatres selon la Wilaya d'exercice	59
Tableau VI : La durée d'exercice moyenne des médecins pédiatres.....	60
Tableau VII : La teneur en aluminium dans les laits infantiles en poudre analysés en µg/g..	81
Tableau VIII : La teneur en aluminium des laits infantiles en poudre (en µg /g) classés par catégorie	83
Tableau IX : Les principales études relatives à l'évolution de l'APLV.	101

Liste des figures

Figure 1 : L'hyper-sensibilité de type 1 avec ses deux phases de sensibilisation et effectrice..	16
Figure 2 : Les laits infantiles utilisés pour le dosage de l'aluminium.....	49
Figure 3 : Principe général d'une SAA four en graphite	50
Figure 4 : Spectromètre d'AA à four graphite	50
Figure 5 : Photo d'une LCC placée dans un SAAFG	51
Figure 6 : Four graphite des SAAFG	51
Figure 7 : Codage des boites des laits infantiles et les tubes à essai en verre	53
Figure 8 : Les tubes en verre contenant la prise d'essai des laits infantiles.....	53
Figure 9 : La minéralisation des échantillons de lait dans le bain - marie	54
Figure 10 : Répartition des médecins pédiatres selon le grade	58
Figure 11 : Répartition des médecins pédiatres selon le lieu d'exercice	58
Figure 12 : Répartition des médecins pédiatres selon la durée d'exercice	60
Figure 13 : Les problèmes les plus rencontrés avec les laits infantiles.....	61
Figure 14 : La fréquence de consultation pour motif d'APLV	61
Figure 15 : L'augmentation de l'incidence d'APLV au cours des dernières années	62
Figure 16 : Le type de réaction allergique le plus fréquent	62
Figure 17 : L'âge d'apparition de l'APLV	63
Figure 18 : L'atopie comme facteur prédisposant à l'APLV	63
Figure 19 : Le mode d'allaitement comme facteur déclenchant d'APLV	64
Figure 20 : Le type d'accouchement comme facteur favorisant le développement d'APLV ..	64
Figure 21 : La prématurité comme facteur favorisant la survenue d'APLV	65
Figure 22 : Le mode de vie (urbain / rural) comme facteur influençant l'acquisition d'APLV	65
Figure 23 : Le niveau socio-économique comme facteur favorisant la survenue d'APLV	66
Figure 24 : Les tableaux cliniques annonciateurs de l'APLV	67
Figure 25 : Le diagnostic clinique de l'APLV	68
Figure 26 : Les tests de confirmation du diagnostic d'APLV.....	68
Figure 27 : Les laits infantiles proposés par les pédiatres en cas d'impossibilité de l'allaitement maternel	69
Figure 28 : Le développement d'allergie aux laits infantiles proposés.....	69
Figure 29 : La fréquence des allergies aux laits de régime proposés	70
Figure 30 : La conduite à tenir en cas d'allergie aux laits de régime proposés	70
Figure 31 : La croissance infantile en cas de prise en charge précoce et adéquate	71
Figure 32 : Les complications de l'APLV	71
Figure 33 : Les autres complications de l'APLV.....	72
Figure 34 : La proposition d'une supplémentation se cas d'APLV.....	73
Figure 35 : Les différents suppléments proposés	73
Figure 36 : Le traitement de l'APLV	74
Figure 37 : L'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache	74

Figure 38 : L'âge d'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache .	75
Figure 39 : Les autres tentatives de réintroduction en cas d'échec de la première épreuve	76
Figure 40 : La périodicité de l'épreuve de réintroduction des protéines lactées.....	76
Figure 41 :L'utilisation des listes restrictives des protéines	77
Figure 42 : La durée du régime d'éviction des protéines bovines	77
Figure 43 : L'âge de la diversification alimentaire en cas d'APLV	78
Figure 44 : L'évolution de l'APLV.....	78
Figure 45 : Les mesures de prévention en cas de terrain prédisposant à l'APLV	79
Figure 46 : Les mesures de prévention proposés en cas de terrain prédisposant à l'APLV	79
Figure 47 : L'efficacité de l'éducation thérapeutique parentale	80

Introduction

L'allaitement maternel représente le mode d'alimentation le plus adapté au nourrisson. Sa composition, quantitative et qualitative, répond parfaitement aux besoins spécifiques du nourrisson et s'adapte dans le temps(1). Le lait de la femme n'est pas qu'un simple ensemble de nutriments ; il contient des hormones, des facteurs de croissance, des cytokines, des cellules immunocompétentes, etc., et possède de nombreuses propriétés biologiques. Il est, pour ces qualités, inimitable(2). Pourtant, seulement 37 % des nouveau-nés dans le monde reçoivent le lait maternel en exclusivité jusqu'à 6 mois(3,4). Les chiffres sont encore plus graves en Algérie, moins de 7 % de femmes allaitent jusqu'à 6 mois pour 18 % en France et 26 % au Canada(5-7). La pratique de l'allaitement maternel a de plus en plus tendance à être remplacée par les laits infantiles industriels (8) et ce malgré la supériorité nutritionnelle et protectrice du lait maternel sur le lait infantile et sa conformité pour le bébé qui sont acceptées à l'unanimité(9-13).

Malgré les progrès des laits adaptés, certains peuvent être la cause de sérieux problèmes de santé chez les nourrissons, entre autres l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Elle constitue la première allergie alimentaire à évoquer à bas âge(14)(15) et débute le plus souvent dans les 6 premiers mois de vie, rarement après 12 mois(16) . Dans la première année de vie, elle toucherait 1,8 à 7,5 % des enfants, selon les séries et les pays(17). L'APLV est due essentiellement à l'immaturation du système digestif du nouveau-né. C'est une réaction du système immunitaire contre certaines protéines potentiellement allergisantes du lait de vache, avec l'engagement d'un réseau de cellules immunitaires et molécules signales impliquées dans les allergies alimentaires(18). L'évolution de la maladie est favorable avec une guérison spontanée dans la majorité des cas(19) . Cependant, la grande diversité de la symptomatologie, le retard du diagnostic et la difficulté de la prise en charge peuvent impacter défavorablement le statut nutritionnel de l'enfant et être responsables de lourdes conséquences sur sa croissance staturo-pondérale(20)(21) .

D'autre part, il est impossible de produire un lait identique ou même semblable au lait maternel à moins qu'il soit possible de produire un sang artificiel(22). Cependant, la science moderne a permis d'examiner les principaux éléments nutritifs fournis par le lait humain, ce qui donne la possibilité aux fabricants industriels des laits infantiles d'imiter au maximum la composition et la structure globale du lait maternel(9-13) en performant de plus en plus de nouveaux ingrédients. Ces derniers ne sont pas sans risque et favorisent ainsi les contaminations potentielles des laits infantiles en amont, au cours et en aval des différents processus industriels. Depuis plusieurs années, de fortes teneurs en aluminium de certaines préparations pour nourrissons dérivées des processus de fabrication complexes documentées dans plusieurs études ont conduit à un appel pour une évaluation des niveaux d'aluminium, principalement dans les formules de soja et pour prématurés(23-25). Ce métal omniprésent provenant des matières premières, du matériel contaminé ou relargué à partir de l'emballage, peut perturber significativement la bonne santé des nourrissons ayant des systèmes physiologiques immatures et les prédispose à une toxicité rénale, neurologique et osseuse à court ou à long terme. Donc, la présence de l'aluminium dans les laits pour bébés peut légitimement inquiéter les professionnels de santé ainsi que les parents (25-27).

Dans cette perspective, nous nous sommes proposés de réaliser cette étude dont les objectifs principaux sont d'étudier les problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles chez la population pédiatrique algérienne et d'évaluer la teneur en aluminium contenu dans ces préparations pour nourrissons commercialisées en Algérie .

Le but de ce travail est de promouvoir le dépistage précoce de l'allergie aux protéines du lait de vache et de prévenir les risques toxicologiques liés à la présence d'aluminium dans les laits infantiles commercialisés dans le marché algérien .

Revue de la littérature

I Les laits infantiles

I.1 Introduction :

Les laits infantiles sont des aliments lactés diététiques destinés aux enfants de la naissance jusqu'à l'âge de douze mois ou plus. Ils peuvent être utilisés dès la naissance à titre exclusif ou à titre de complément de l'allaitement maternel (28). Ce sont donc des préparations qui concurrencent un produit humain et qui s'adressent à des consommateurs particulièrement vulnérables. Compte tenu de ces deux caractéristiques, ces produits sont encadrés par un ensemble de règles internes et internationales qui ont pour but d'éviter que leur mise sur le marché ne s'effectue au détriment de l'allaitement maternel et d'assurer leur qualité physiologique. Pour cela ces préparations doivent se conformer à un cadre législatif fixant la fourchette de concentration pour les protéines, les glucides, les lipides, les vitamines et les oligo-éléments selon la directive 2006/141/CE de la Commission européenne du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, et modifiant la directive 1999/21/CE (29).

Au cours des dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés pour optimiser la qualité des laits infantiles. Les innovations apportées l'ont été avec le triple objectif de se rapprocher le plus possible de la composition du lait maternel, de lutter contre les petits maux fréquents du nourrisson tel que : les régurgitations, les coliques et la constipation, et d'avoir un effet préventif sur l'apparition ultérieure de certaines pathologies (30).

On distingue différentes classes de laits infantiles :

I.2 Les laits standards :

Ce sont les premiers laits infantiles qui ont été commercialisés. Leur composition classique et standard s'adapte aux besoins nutritionnels des enfants en fonction de leur âge. Contrairement aux autres laits spéciaux utilisés pour la prévention ou le traitement de certaines pathologies ; les laits standards sont utilisés dans les situations normales et ils sont les moins chers (31).

I.2.1 Les laits pour nourrissons :

Anciennement dénommés « laits 1er âge »(32) parce qu'ils sont utilisés de la naissance à l'âge de 4 ou 6 mois. À cet âge, l'alimentation lactée est exclusive car le nouveau-né possède un équipement enzymatique qui lui permet la digestion des protéines, des graisses et des sucres des aliments lactés infantiles mais sa capacité rénale est limitée et ne supporte pas un apport très important des protéines et des électrolytes(33).

Ces préparations répondent aux besoins nutritionnels de ces nourrissons jusqu'à l'introduction d'une alimentation complémentaire appropriée (34). Donc, elles doivent être enrichies en acides gras essentiels, en fer et en vitamine D (32).

Les caractéristiques communes à la majorité de ces préparations sont :un rapport caséines/protéines solubles inférieur à 1, des lipides d'origine végétale(30) et un apport en glucides compris entre 7 et 14 g/100 kcal avec un maximum de 20 % des glucides totaux pour le saccharose et 30 % pour l'amidon ;les autres glucides qui peuvent exister sont :lactose, maltose, malto-dextrines, sirop de glucose, amidon précuit ou gélatinisé exempt de gluten (35).

I.2.2 Les laits de suite :

Anciennement dénommés « laits 2ème âge » (32)car utilisés de 4 ou 6 mois jusqu'à 1 an. À cet âge, la maturation physiologique existe donc on n'a pas besoin de préparations très limitées en protéines et en minéraux (32), déjà la diversification alimentaire est débutée [5] et les besoins en fer et en calcium sont augmentés (34).

Ce sont des produits de transition entre les laits pour nourrissons et les laits pour enfants en bas âge ou le lait de vache normal (32). Leurs composants sont en concentration plus élevée par rapportauxlaits1erâgepour compenser la réduction relative de la consommation des laits infantiles qu'accompagne nécessairement la diversification alimentaire (30).

Les caractéristiques communes des laits de suite sont d'avoir : un rapport caséines/protéines solubles supérieur ou égal à 1, des glucides essentiellement représentés par du lactose (36), des acides gras essentiels obtenus par remplacement de tout ou partie des graisses lactiques par des graisses végétales (35) et un enrichissement en fer, zinc, iode, et en vitamines en particulier A, D, E. Les autres vitamines et minéraux étant apportés par les aliments de diversification(32).

I.2.3 Les laits de croissance :

sont appelés aussi préparations pour enfants en bas âge et utilisés de 1 an à 3 ans. Leur composition est proche de celle des laits de suite mais les laits de croissance se distinguent par une présentation sous forme liquide pour certaines marques, l'aromatization par un dérivé vanillé ou l'ajout d'un glucide à pouvoir sucrant (30) et un apport peu élevé en glucides, protéines et minéraux (34).

L'intérêt majeur des laits de croissance est l'enrichissement en fer. Ces derniers contiennent 20 à 30 fois plus de fer que le lait de vache, afin de prévenir une carence martiale fréquente à partir d'un an chez l'enfant nourri au lait de vache. Les autres arguments sont un apport en acides gras essentiels, en vitamine D et leur teneur moins importante en protéines par rapport au lait de vache(36).

Les laits de croissance contribuent, sauf pour la vitamine D, à une bonne couverture de tous les besoins nutritionnels de ces enfants quelle que soit leur prise de denrées non lactées sans aucun risque d'excès d'apport (37).

I.3 Les laits spéciaux utilisés à des fins médicales :

I.3.1 Les laits épaissis et laits anti-régurgitations:

Les formules épaissies sont épaissies avec l'amidon à une teneur inférieure à 2 g/100 mL. Elles ont l'appellation « confort » (36) parce qu'elles traitent uniquement les petits rejets et améliorent le confort en diminuant le nombre de régurgitations physiologiques et on peut les retrouver dans les grandes surfaces (34).

Dans les laits anti-régurgitations l'amidon peut dépasser 2 g/100 mL. Ils sont indiqués dans le reflux gastro-œsophagien (36) d'où leur utilisation sous contrôle médical et leur classification comme étant des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Donc, on les retrouve uniquement dans les pharmacies(34) et ils portent la mention AR(36).

Le principe de l'épaississant est de maintenir l'aliment dans l'estomac en augmentant sa taille et sa viscosité ce qui empêche sa remontée(38). Différents types d'amidon peuvent être ajoutés comme épaississant : amidon de maïs, de riz, de pomme de terre et ces formules n'épaississent qu'au contact de l'acidité gastrique (33).

Certains laits sont épaissis à la caroube ou doublement épaissis à l'amidon et à la caroube(38). Les préparations à base de caroube épaississent le lait directement dans le biberon, ce qui minimise le risque de fausse route (34).Elles sont donc indiquées dans les troubles de déglutitions (30) ; il peut s'agir des fentes palatines ou d'un retard de maturation de la déglutition (32).

I.3.2 Les laits sans lactose :

Appelés aussi « laits appauvris en lactose », ils se distinguent par la présence de lactose à l'état de traces (30) et il est remplacé par le glucose ou la dextrine-maltose qui sont directement absorbables sans intervention enzymatique , d'où l'utilisation de ces laits pour les prématurés qui ont des enzymes lactasiques immatures ou en cas d'épisodes diarrhéiques puisqu'il y a une destruction des cellules intestinales qui contiennent la lactase (33).

Une formule sans lactose est recommandée en cas de diarrhée persistante plus de cinq jours, pour une durée d'utilisation de 8 jours, avec un retour au lait habituel sans période de transition (36).

Les laits appauvris en lactose seraient mieux tolérés en cas de coliques (36),ils peuvent être indiqués aussi dans les maladies cœliaques tant que la diarrhée persiste, dans les cas d'intolérance au lactose ou dans les très rares cas de galactosémie congénitale (30). Aussi, ils peuvent être considérés comme alternative à la formule de soja pour les parents qui souhaitent éviter le lactose (39).

I.3.3 Les laits hypoallergéniques (HP) :

Sont désignés sous cette appellation les laits dont les protéines ont subi une hydrolyse enzymatique partielle et parfois un traitement thermique dans le but de réduire leur potentiel antigénique (30), puisque la dégradation des protéines aboutit à la réduction du nombre des épitopes allergisants (32).Pour les autres nutriments, la composition est tout à fait comparable aux préparations standards (34).

Ces formules sont essentiellement utilisées chez les nourrissons à terrain familial atopique(36).

Les laits HA n'ont pas d'indication chez les enfants présentant une allergie aux protéines du lait de vache (ALPV) (36) car l'hydrolyse est partielle donc ces laits restent allergisants pour cette population. La persistance du potentiel antigénique a pour but de faciliter l'acquisition de la tolérance alimentaire en stimulant le système immunologique intestinal et cette stimulation est progressivement croissante (30).

Il existe deux types de laits HA:

- Ceux qui contiennent seulement les protéines du lactosérum hydrolysées,
- Ceux qui contiennent les protéines du lactosérum et la caséine hydrolysées (38).

Les laits HP peuvent être utilisés comme complément au lait maternel, en particulier dans les premières semaines de vie lorsque la mère n'a pas suffisamment de lait, évitant que pendant la phase d'allaitement l'enfant ne reçoive par ailleurs des protéines animales étrangères. De plus, ces préparations sont particulièrement utiles à la maternité, lors du premier biberon, celui que l'on propose aux nouveau-nés venant de naître alors que la mère se repose (32).

I.3.4 Les hydrolysats poussés de protéines du lait de vache (HPP) :

Toutes les protéines du lait étant potentiellement allergisantes, l'hydrolyse enzymatique complétée par un traitement thermique (120°C pendant 20 minutes) avec ou sans ultrafiltration les dénature entraînant ainsi la perte de leur structure finale. Ceci fait alors disparaître les épitopes antigéniques (33) et le poids moléculaire des protéines devient inférieur à 1500 Daltons (34).

Il s'agit soit d'hydrolysats de caséines, soit d'hydrolysats de lactosérum(34) et il n'y a pas de supériorité des uns par rapport aux autres (38).

Ces préparations sont prescrites en première intention lorsque le diagnostic de l'APLV est posé (34).

La majorité de ces laits ne contiennent pas de lactose pour convenir aussi aux nourrissons présentant une intolérance au lactose (38). Ils sont souvent utilisés dans certaines pathologies gastro-intestinales sévères (30) comme le syndrome de malabsorption et la diarrhée aiguë du nourrisson (40),ils permettent aussi aux nourrissons prématurés d'améliorer rapidement leur système digestif (31).Certaines marques contiennent des probiotiques ou l'amidon comme épaississant pour les bébés qui présentent un reflux gastro-œsophagien associé (34).

Le gout et l'odeur de ces hydrolysats sont désagréables ,il faut patienter quelques jours pour que l'enfant s'habitue et accepte ce gout amer. Si le problème persiste, il est possible d'aromatiser ces substituts à l'aide des céréales infantiles dépourvues de protéines du lait de vache ou de simplement les sucrer (30).

I.3.5 Les formules à base d'acides aminés libres (FAA) :

La spécificité de ces préparations est l'absence totale de peptides et donc la suppression absolue de tout pouvoir allergénique. Leur indication principale est donc l'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache qui demeure une pathologie rare (34). Leur second intérêt concerne les allergies alimentaires multiples et sévères (41) et certaines pathologies digestives lourdes ,elles sont donc réservées à des services spécialisés (34).

Contrairement à la plupart des substituts du lait pour nourrissons, ces préparations ne sont pas fabriquées à partir du lait de vache mais chacun de leurs constituants est ajouté séparément, ce qui explique en grande partie leur coût particulièrement élevé. Pour cette dernière raison, leur prescription doit se limiter aux allergies authentifiées aux hydrolysats (34).

Ces formules apportent la même énergie et le même taux de glucides et de lipides qu'un lait classique (38). Elles sont bien tolérées et permettent une croissance staturo-pondérale régulière chez le nourrisson (34) mais elles ont un goût très amer qui peut être difficile à accepter (38). La durée d'utilisation varie de quelques mois à plusieurs années ,généralement pour les enfants ayant une APLV et une allergie aux HPP la durée nécessaire est $11,4 \pm 8$ mois (3,5 à 41 mois) (41).

I.3.6 Les préparations à base de protéines végétales :**I.3.6.1 Les préparations à base de protéines de soja :**

Ces préparations sont faites de glucides à base de maïs et de protéines de soja, ce qui les rend exemptes de lactose et de protéines du lait de vache (39). Elles sont utilisées comme préparations sans lactose pour les nourrissons ayant une intolérance au lactose et/ou une galactosémie et pour les familles végétaliennes(31).

En effet, ces laits sont conseillés dans la réalimentation de certaines diarrhées sévères du grand enfant ou en deuxième intention dans l'APLV, après essai d'un HPP, à condition que le nourrisson a plus de 6 mois(36).Mais en 2005, agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)a recommandé de ne pas utiliser ces préparations pour la tranche d'âge de la naissance à 3 ans si elles ne sont pas à teneur réduite en isoflavones. De plus, le comité de nutrition de la société française de la pédiatrie (SFP) et la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) déconseillent leur consommation dans le cadre de la prévention d'une allergie ou du traitement d'une allergie aux protéines du lait de vache à cause de leur teneur en phytates, aluminium, phytoestrogènes(34) et le risque d'allergie croisée avec les protéines du lait de vache (PLV) chez 10 à 14% des nourrissons qui souffrent d'APLV (31). Actuellement, selon les recommandations du comité de nutrition de la SFP : lors d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, il faut s'orienter vers les HPP et en cas d'intolérance au lactose ,il faut se diriger vers des laits appauvris en lactose (36).

La protéine de soja contient des phytoestrogènes et des isoflavones, qui sont connus pour avoir des effets œstrogènes chez les animaux. Ces composés peuvent avoir des effets hormonaux délétères sur la croissance des nourrissons. Une étude rétrospective de cohorte a

démontré le saignement menstruel accru chez les femmes exposées au soja pendant la petite enfance, mais n'a trouvé aucune différence statistique dans plus de 30 autres variables étudiées. La féminisation n'a pas été vue chez les enfants en bas âge masculins alimentés par la protéine de soja. La croissance était normale chez les nourrissons nés à terme nourris au lait maternisé de soja. En revanche, les enfants en bas âge prématurés avaient sensiblement moins de gain de poids donc les préparations à base de soja ne devraient jamais être employées pour les prématurés (39).

Le manque des études prospectives ne permet pas de démontrer la totale innocuité de ces préparations et notamment le risque de développement de cancers œstrogène-dépendants. Ainsi, l'AFSSA, par principe de précaution, a fixé une limite sécuritaire concernant la teneur en isoflavones, mais aucune formulation ne rentre dans ce critère. C'est pourquoi, ces formules doivent être utilisées avec précaution (33) et jamais avant l'âge de 6 mois (42).

Une étude de cohorte a identifié la formule de soja comme facteur de risque pour le développement de l'allergie d'arachide (rapport de chance = 2,6 ; intervalle de confiance de 95%). Un essai randomisé subséquent n'a pas démontré une telle association. Ainsi, les preuves concernant la formule de soja et l'allergie d'arachide sont mélangées, donc d'autres études sont nécessaires (43).

I.3.6.2 Les préparations à base de protéines de riz :

La principale indication des préparations à base de protéines de riz est l'APLV. Ces préparations peuvent être prescrites d'emblée ou en seconde intention en cas de difficulté d'acceptabilité des HPP notamment chez les nourrissons les plus âgés, car leur goût est considéré moins désagréable que celui des hydrolysats poussés (34).

Les données à propos de leur efficacité dans l'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache chez les enfants allergiques sont contradictoires. Une étude montre qu'elles risquent de la retarder, alors qu'une autre décrit au contraire qu'elles l'accélèrent, donc des travaux supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir trancher (30).

Ces préparations pourraient également être utilisées dans les rares cas d'allergies aux HPP mais aucune étude ne permet d'affirmer qu'elles sont bien tolérées dans ces situations d'allergies sévères (34).

Elles apportent les mêmes apports énergétiques que les laits standards mais le taux des protéines est plus élevé car les protéines de riz sont de moins bonne qualité nutritionnelle donc il en faut plus pour avoir un aminogramme identique au lait basé sur des protéines du lait de vache. La mauvaise valeur biologique des protéines de riz rend nécessaire l'ajout de trois acides aminés indispensables : la lysine, la thréonine et le tryptophane (34).

Le taux des glucides reste le même mais ils ne contiennent pas le lactose ou à l'état de trace. Pour cette raison, elles peuvent être utilisées dans l'intolérance au lactose ou lors d'épisodes de diarrhée aiguë (38).

À la différence des formules à base de soja, elles sont sans phytoestrogènes. Enfin, elles apportent une alternative végétale pour les familles végétaliennes (33).

I.4 Les laits spéciaux pouvant avoir un rôle dans la prévention de certaines maladies :

I.4.1 Les laits contenant des probiotiques :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les probiotiques sont des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante exercent des effets bénéfiques sur la santé. Au-delà des effets nutritionnels traditionnels, ce sont des bactéries ou des levures qui stimulent le système immunitaire(38). Les souches utilisées sont : les lactobacilles, certains streptocoques et les bifidobactéries notamment *Bifidobacterium bifidum*(33).

Ils ont la propriété de réduire la durée des diarrhées aiguës(30), diminuer le risque d'infections gastro-intestinales et limiter l'utilisation des antibiotiques (38) d'où leur meilleure indication pour la prévention des gastro-entérites virales (30) surtout en collectivité (crèche ,garderie...)(38).

Ils sont déconseillés en cas de lésions importantes de la muqueuse intestinale à cause du risque potentiel de translocation intestinale ou de transfert de gènes de résistance aux antibiotiques (34) et contre-indiqués chez l'enfant ayant un déficit immunitaire (38).

I.4.2 Les laits contenant des prébiotiques :

Les prébiotiques sont des hydrates de carbone non digestibles qui stimulent sélectivement une ou des souches bactériennes (33);il s'agit donc de facteur de croissance pour les bactéries intestinales ayant un effet favorable sur la santé. Le lactulose, les fructo-oligosaccharides (FOS), l'inuline et les galacto-oligosaccharides (GOS) ont cette propriété (36).

La principale propriété révélée par les études scientifiques est la prévention des manifestations allergiques chez les enfants à risque atopique et notamment de l'eczéma(34).

I.4.3 Les laits contenant des ferments lactiques (laits acidifiés ou laits anti coliques) :

Les ferments lactiques sont les bactéries utilisées pour la fabrication des fromages en transformant le lactose en acide lactique ce qui permet de faire précipiter la caséine donc faire coaguler le lait (38). L'augmentation de l'acidité facilite la digestion des protéines et du lactose, de plus, ces ferments présentent une activité lactasique qui assure l'hydrolyse du glucose, du galactose et surtout le lactose qui est la source des ballonnements et des douleurs coliques (36). À la différence des probiotiques ,ces microorganismes ne restent pas vivants à la suite des processus de fabrication mais même tués ,leur ingestion induit des effets proches de ceux des pro- et prébiotiques sur la flore intestinale (30).

I.5 Autres laits spéciaux :

I.5.1 Les laits pour prématurés :

Ou laits pour nourrissons de faible poids ; les prématurés naissent avec un poids inférieur à 2,2 kg et une immaturité digestive et rénale donc ils nécessitent des laits permettant le rattrapage de la croissance (33)et en même temps adaptés à leurs capacités métaboliques (34).

Les formules pour ces nourrissons sont supplémentées avec :

- Un apport élevé en protéines, minimum 2 g pour 100 mL de lait reconstitué (32) composé de protéines solubles uniquement ou un mélange de caséine et protéines solubles (38),
- Un enrichissement en calcium (34), fer, acide folique (B9), vitamine E, pour lutter contre l'anémie du prématuré et en vitamine K (antihémorragique) (31),
- Des nucléotides qui possèdent un effet bénéfique pour le développement et la croissance intestinale ainsi que pour le système immunitaire (38),
- Un sucrage mixte composé de lactose et de dextrine-maltose (33). Le lactose est minime par apport aux laits classiques car le prématuré présente une insuffisance en lactase (38),
- Dans certains laits on ajoute du chrome qui facilite l'assimilation du glucose par la cellule et la normalisation de la glycémie ou le molybdène qui participe au bon fonctionnement de certaines réactions enzymatiques notamment dans le processus de la croissance osseuse (38),
- Les acides gras essentiels polyinsaturés à longues chaînes en particulier Acide arachidonique (AA) et Acide docosahexaénoïque (DHA)(34) qui ont un rôle important pour la mise en place des membranes cellulaires et le développement du cerveau et de la rétine (38).

Ces préparations sont prescrites sur avis médical jusqu'à ce que le nourrisson atteigne 3 kg [4] car ces laits sont tellement riches en énergie et en protéines qu'ils risquent de favoriser le développement ultérieur d'une obésité (32).

I.5.2 Les laits pour les bébés gourmands :

Ou les laits de satiété, ils sont adaptés à la gourmandise des bébés qui engloutissent leur biberon assez rapidement sans pour autant être rassasiés (34). Ces formules se différencient des laits standards par:

- L'apport en caséine qui est de 80% de la teneur protéique (33) car en augmentant le taux de caséine la vidange gastrique se fait plus lentement, par conséquent la sensation de satiété est meilleure (34),
- La fraction glucidique qui est composée de glucides d'absorption lente : maltodextrines, amidon, favorisant la sensation de satiété et évitant les chutes rapides de la glycémie (33),
- Un enrichissement en triglycérides à chaînes longues (33),

Ces laits ne sont pas plus caloriques qu'un lait classique et le bébé ne va pas prendre plus de poids(38).

I.5.3 Les laits contre la constipation :

Appelés communément « transit » (33), ils contiennent une forte proportion de lactose. En effet, le lactose par son fort pouvoir osmotique lorsqu'il est présent en quantité trop importante au niveau du colon, va créer un appel d'eau ce qui stimule le péristaltisme intestinal. Aussi, la fraction lipidique est différente d'un point de vue qualitatif en comparaison avec les formules standards : les acides gras saturés, connus pour leur capacité à augmenter la densité du bol fécal, sont privilégiés aux dépens des acides gras insaturés.

Certaines de ces formules sont enrichies en magnésium, reconnu par son effet bénéfique sur le transit intestinal (33).

I.5.4 Les laits bio :

Le label « bio » correspond à des normes d'élevage des animaux et non à la qualité même du lait. Ils n'ont pas de valeur nutritionnelle supérieure pour les nourrissons (33). Un aliment est qualifié « bio » quand il contient au moins 95% de produits d'origine biologique (38) ; dans le cas des préparations lactées, elles doivent être composées de 95% d'ingrédients issus de l'agriculture (33).

Un lait est qualifié « bio » lorsqu'il provient d'animaux nés sur l'exploitation ou qui proviennent d'une exploitation « bio ». Ceux-ci doivent être nourris avec des aliments d'origine biologique produits sur l'exploitation ou en coopération avec des opérateurs de la région. Les veaux doivent être nourris au lait maternel ou naturel mais pas de poudre. L'usage des médicaments est très limité, l'homéopathie et la phytothérapie doivent être privilégiées (34). Les minéraux et les vitamines présents dans ces formules ne sont pas biologiques (38).

Ces laits ont une composition semblable à celle des « laits 1er âge » classiques. L'appellation « bio » n'implique qu'une obligation de moyens et non pas de résultats. Ils ont en revanche l'inconvénient d'être souvent plus onéreux que les laits standards (34).

I.5.5 Les laits de relais :

Ils sont indiqués en complément de l'allaitement maternel (38), en relais pour que le sevrage se déroule mieux (33) ou pendant la période transitoire à partir de l'arrêt du lait pour prématuré. C'est à dire lorsque le nourrisson pèse 3 kg et jusqu'à ce qu'il atteigne un poids de 5 à 6kg ainsi pour les enfants qui présentent un retard de croissance intra-utérin (32).

Malgré que les industriels affirment que ces formules sont les plus proches du lait maternel : teneur réduite en protéines, aminogramme semblable au lait maternel (teneur importante en acides aminés indispensables) et enrichissement en acides gras polyinsaturés à longues chaînes (33), il n'y a pas de différence significative concernant le nombre de calories, le taux des protéines, lipides, glucides, vitamines et minéraux par rapport aux laits standards. Ils se différencient au niveau de certains nutriments ajoutés facultativement à quelques gammes mais certains considèrent les laits relais des laits « Marketing » puisqu'il n'y a que très peu de différences avec les laits classiques et certains sont même moins complets qu'un lait standard (38).

Il n'y a pas de recommandations concernant la durée d'utilisation de ces préparations, il existe des formules jusqu'à l'âge de 12 mois (38).

I.6 Les nouveautés et les futures tendances :

Elles sont fondées sur la compréhension de la composition du lait maternel, et guidées par le développement de nouvelles méthodes analytiques et de nouvelles techniques d'extraction des composants. Pour imiter le modèle de croissance des nourrissons allaités (31) ; de nouveaux ingrédients et de nouvelles techniques au sein de l'industrie laitière contribueront à minimiser les différences entre le lait maternel et les formules infantiles, tout

comme les techniques de biologie moléculaire permettant la production à grande échelle de protéines de lait humain recombinantes. Cette technique peut être utilisée pour la production de substances bioactives présentes en faibles concentrations dans le lait humain, mais absentes dans le lait bovin (44). Aussi grâce au développement de la technique de fractionnement des protéines laitières, certaines protéines fonctionnelles ont également été ajoutées dans les préparations comme la α -lactalbumine et la lactoferrine(31) qui sont des protéines multifonctionnelles impliquées dans la fonction immunitaire, l'absorption du fer par les cellules intestinales et possèdent des activités : anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale (45).

Autres ingrédients pertinents sont les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, les immunoglobulines A, les nucléotides, la membrane du globule gras qui fournit des phospholipides, des gangliosides, ainsi des protéines bioactives. Des études récentes ont démontré que l'ajout de ces ingrédients aux préparations pour nourrissons améliore le développement cognitif et diminue le nombre d'infections et d'allergies chez les nourrissons (46).

Pour les formules contenant de nouveaux ingrédients produits par de nouvelles techniques et possédant des activités biologiques puissantes, il sera extrêmement important que leur innocuité et leur efficacité soient rigoureusement évaluées car les « effets fonctionnels » ne sont pas nécessairement les mêmes que les bienfaits de ces substances lorsqu'elles sont présentes naturellement dans le lait maternel(44) .

II L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

II.1 Introduction :

Durant les deux premières années de vie, les nourrissons allaités par les laits artificiels présentent un risque majoré de développer des maladies infectieuses (3 à 10 fois plus de gastro-entérites, deux fois plus d'otites et de bronchiolites), des pathologies auto-immunes (maladie cœliaque) mais aussi des allergies (asthme, eczéma, allergies aux protéines du lait de vache (APLV)) qui ne cessent d'augmenter durant ces dernières années (47).

II.2 Définitions :

II.2.1 L'allergie alimentaire « vraie » :

Elle correspond à une réaction adverse par hypersensibilité immunologique suite à l'introduction d'allergène alimentaire(48). Elle peut être soit retardée par l'infiltration des cellules immunocompétentes responsables généralement des symptômes de type gastro-intestinal(49), soit immédiate par intervention des immunoglobulines E, caractérisée par des manifestations cutanées, respiratoires, digestives ou par des réactions d'anaphylaxie allant jusqu'au choc anaphylactique. Il faut noter que les œufs, les arachides, les poissons, les protéines du lait, soja et blé sont incriminés dans la plupart des allergies alimentaires chez les jeunes enfants(49,50).

II.2.2 L'intolérance alimentaire:

C'est une réaction anormalement produite après introduction d'un aliment habituellement bien supporté (51).Elle entraîne des manifestations semblables à celles d'une allergie (surtout digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) (52). Contrairement à l'allergie ce mécanisme n'implique pas le système immunitaire(48,49). Les intolérances au lactose et gluten sont les plus fréquentes(49).

On distingue trois formes de réactions :

Pharmacologiques :très répandues, résultent d'une réactivité à certains composants présents dans les aliments surtout ceux qui sont riches en amines vasoactives ou en éléments déclenchant la libération d'histamine par un processus non immunologique.

Enzymatiques: elles sont dues à un déficit enzymatique, l'enzyme souvent incriminée c'est la lactase (bêta-galactosidase)(53,54).

Idiosyncrasiques: regroupent les réactions dont le mécanisme immunologique est non encore bien connu. Elles diffèrent d'une personne à l'autre, tout dépend du comportement atypique (55).

II.3 L'allergie aux protéines du lait de vache:

L'allergie au lait de vache est une hypersensibilité du système immunitaire qui se rebelle contre les protéines lactées bovines. Elle est due essentiellement à une immaturité du système digestif, et c'est donc la première allergie alimentaire à évoquer dans la

Population pédiatrique(56). Deux types de réactions peuvent être envisagées : les réactions IgE médiées et les non IgE médiées, qui semblent être essentiellement liées au comportement des cellules immunologiques(57). L'APLV occupe le quatrième rang parmi les allergies alimentaires chez l'enfant derrière l'œuf, l'arachide et le poisson (58) ; classée comme fréquente puisqu'elle touche 2 à 3% des nourrissons(59).Son pronostic est favorable; avec un pourcentage élevé de guérison (90%) avant l'âge de 10 ans (58).

II.3.1 Les mécanismes de déclenchement de l'APLV :

II.3.1.1 Immunopathologie :

L'APLV peut être présentée par 3 des 4 mécanismes immunologiques décrits par Gell et Coombs, il est donc très intéressant de connaître les différents types d'hypersensibilité.

II.3.1.1.1 Classification des réactions immunologiques :

Les réactions immunitaires sont médiées par des anticorps et des cellules dans un réseau complexe d'interactions. Les immunoglobulines de type IgE sont indispensables dans les réactions allergiques atopiques, et les lymphocytes T jouent un rôle de régulation en fournissant des effets de stimulation (T-helper) et d'amortissement (T-suppressor). En 1968, Coombs et Gell ont proposé une classification des réactions immunitaires selon quatre ordres .Toutefois, deux types principaux ont fait l'objet d'études approfondies, le type I fondé sur des réactions atopiques IgE dépendantes et le type IV impliquant une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire T(60).

II.3.1.1.1.1 L'hypersensibilité de type I :

Nommée aussi réaginique ,les symptômes apparaissent dans un délai très bref ; juste après contact avec l'allergène (inférieur à 4h après ingestion) d'où la dénomination d'hypersensibilité immédiate(61).Il s'agit d'un mécanisme caractérisé par la forte production des anticorps homocytotropes représentés principalement par les immunoglobulines E(62). Elle commence d'abord par la phase de sensibilisation qui correspond à la première communication entre l'allergène et le système immunitaire conduisant à la production des IgE, à leur tour elles vont se fixer sur les mastocytes tissulaires et les basophiles sanguins pourvus de récepteurs spécifiques(63–65). Suivie par la phase effectrice : c'est le contact ultérieur avec l'allergène qui va se lier sur les IgE fixées aux mastocytes et basophiles responsables de leur activation puis leur dégranulation en quelques minutes libérant ainsi les molécules stockées responsables des manifestations cliniques (66). Cette phase de déclenchement est subdivisée en 2 étapes: précoce et tardive (61)(figure 01).Ce mécanisme immunologique regroupe l'ensemble des manifestations responsables des réactions immédiates anaphylactiques(62,65).Il s'agit de l'allergie aux protéines du lait de vache la plus fréquente ,on la retrouve chez 60% des nourrissons allergiques(48).

Elle peut être responsable de manifestations cliniques d'anaphylaxie(65)mais aussi des signes cutanés (urticaires), ophtalmiques, respiratoires (rhinite allergique, bronchospasme aigu) et/ou digestifs (vomissements, diarrhées)(67).

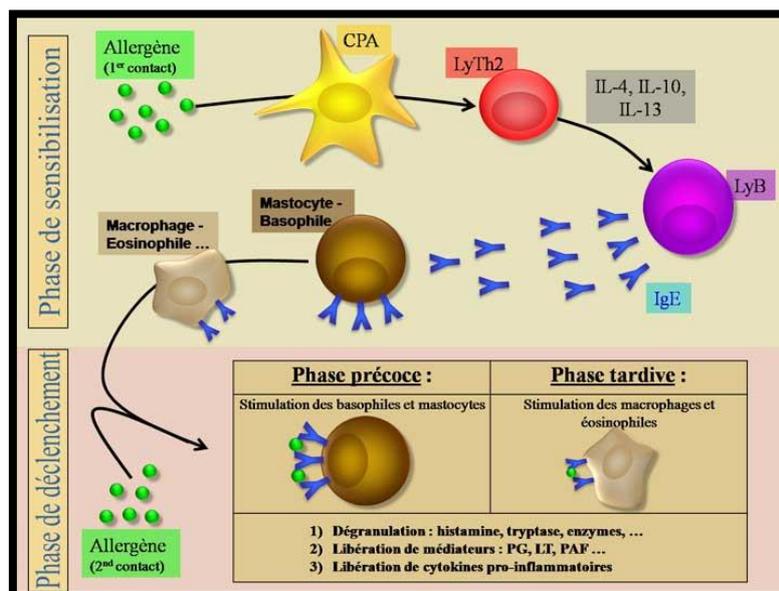


Figure 1 : L'hypersensibilité de type 1 avec ses deux phases de sensibilisation et effectrice(68)

II.3.1.1.1.2 L'hypersensibilité de type II :

Elle correspond à une hypersensibilité cytotoxique, dirigée contre un antigène membranaire ou adsorbé sur la membrane des cellules ou néo exprimé (néo antigène)(69). On peut se retrouver soit avec un Ag étranger (il s'agit d'un Allo Ag lors d'incompatibilité du système ABO), soit un Auto Ag (le cas des lymphopénies auto-immunes, granulopathies ou les maladies hémolytiques auto-immunes), soit un Ac étranger (incompatibilité fœto-maternelle)(70). Les phénomènes cytolytiques sont entraînés par l'engagement du système de complément ou par l'intervention des cellules NK (Natural Killer) ; provoquant la lyse de la cellule qui a fixé et exprimé l'antigène responsable de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par la sécrétion des cytokines permettant l'activation de la réponse des lymphocytes B et T (71,72).

II.3.1.1.1.3 L'hypersensibilité de type III :

Appelée aussi semi-retardée, implique la formation et le dépôt des complexes immuns au niveau des tissus(73,74) qui deviennent toxiques par leur nombre, taille et surtout par leur mécanisme inflammatoire permettant l'activation du complément qui engendre des dégâts tissulaires(62). Les maladies allergologiques les plus rencontrées avec ce type d'hypersensibilité sont surtout : les pneumopathies d'hypersensibilité, certaines néphropathies, des éruptions cutanées secondaires à des médicaments (75–77).

II.3.1.1.1.4 L'hypersensibilité de type IV :

C'est une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire(73). Son mécanisme met en jeu des cellules immunocompétentes : les lymphocytes T, qui libèrent des lymphokines inflammatoires après exposition au trophallergène entraînant des lésions(48,62). La prédisposition génétique est un facteur essentiel dans la survenue de ce type d'affections allergologiques(70).

Chaque réaction des quatre citées précédemment est caractérisée par des manifestations cliniques distinctes et spécifiques, expliquées dans le tableau I.

Tableau I : Classification immunologique et manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité(78)

Type de réaction	Syndrome clinique
Type I : immédiate médiée par les IgE	Anaphylaxie Angioœdème Urticaire (début < 72 heures)
Type II : cytotoxique	Hémolyse Neutropénie Thrombocytopénie
Type III : complexes immuns	Maladie sérique (fièvre, polyarthralgies, adénopathies et urticaire)
Type IV : cellulaire retardée	Dermite de contact
Autre : (probablement immunologique)	Rash maculo-papulaire Urticaire (début > 72 heures) Éosinophilie Néphrite interstitielle Fièvre médicamenteuse Vasculite d'hypersensibilité Syndrome de Stevens-Johnson Dermite exfoliatrice

L'immunopathologie de l'APLV se manifeste par 3 des 4 mécanismes définis auparavant représentés par les réactions de type I, III, et IV et divisés en deux groupes selon leur IgE-dépendance :

- **L'allergie IgE-médiée** : réaction de type I,
- **L'allergie non IgE-médiée** : réactions de type III et IV (48).
- **Le mécanisme de l'allergie IgE dépendante** :

Le processus allergique s'effectue classiquement en deux étapes :

-Le premier contact de l'aliment sensibilisant et le système immunitaire, conduit à une production exagérée des IgE spécifiques par les plasmocytes (79,80).

-Après une autre exposition au allergène qui est alors capté par les IgE spécifiques fixées à la surface des cellules (mastocytes tissulaires et basophiles circulants), il y'aura une activation de ces dernières en libérant leur contenu (histamine, PAF, les leucotriènes, les prostaglandines...) (81)responsable des aspects classiques de l'hypersensibilité immédiate représentés par le choc anaphylactique, des réactions d'anaphylaxie locale (réaction cutanée passive de Prausnitz-Kustner) et des symptômes cutanés (eczéma, urticaire), respiratoires (asthme, rhume des foins) et/ou digestifs (nausées, vomissement, diarrhées)(79,82–86).

II.3.1.2 Le mécanisme de l'allergie IgE-non dépendante :

Elle présente un mécanisme immunologique encore très peu connu(87). Cependant, il semblerait que ce type d'hypersensibilité implique la réaction des lymphocytes Th1, d'éosinophiles et la formation de complexes immuns permettant le déclenchement et l'activation du complément(88,89). Le diagnostic reste difficile, l'amélioration de l'état du patient après exclusion du produit suspecté et les récurrences suivant la réintroduction permettent de le poser (90).

II.3.1.3 Le passage de la forme IgE non-dépendante à la forme IgE dépendante :

La transition de la forme IgE non-dépendante à la forme IgE dépendante est actuellement bien connue(91). Des études consistant à suivre pendant 8 ans 118 enfants allergiques aux protéines du lait de vache ont été réalisées ; le quart des enfants avait une IgE spécifique du lait de vache négative au départ (11 parmi 43 (APLV)),et présentait un an après des IgE spécifiques positives (92).

II.3.2 Les allergènes en cause :

La composition en protéines du lait de vache est nettement supérieure comparée à celle du lait maternel (62) avec une prédominance de la caséine (80 %), suivie par les protéines du lactosérum et autres allergènes dits mineurs (62,93,94).

Les caséines et les β -lactoglobulines sont hautement allergisantes et fréquemment incriminées dans l'APLV, sans éliminer les autres composants(95).

Les protéines du lait de vache ont la désignation de Bos d pour *Bos domesticus* suivie d'un chiffre (Tableau II) (96).

Tableau II : Les allergènes du lait de vache , *Bos domesticus*(97)

Protéines	Allergènes identifiés	Poids moléculaire (kDa)	Teneur
Protéines du lactosérum	Bêta-lactoglobuline Bos d 5	18,3	9 % des protéines totales
	Alpha-lactalbumine Bos d 4	14,2	4 % des protéines totales
	Sérum-albumine Bos d 6	67	1 % des protéines totales
	Autres	4	
Caséines Bos d 8	Alpha-S1-caséine Bos d 9	20 à 30	50 % des caséines
	Alpha-S2-caséine Bos d 10		5 % des caséines
	Bêta-caséine Bos d 11		30 % des caséines
	k-caséine Bos d 12		15 % des caséines
Immunoglobuline Lactoferrine	Bos d 7	160	

II.3.2.1 Les caséines :

Elles regroupent 4 variétés issues de 4 gènes différents : alpha 1s, alpha 2s, bêta, et kappa caséine (98,99). Elles sont très hétérogènes en raison du polymorphisme génétique et des changements post-traductionnels exercés (99). Certaines recherches ont montré un taux en IgE spécifiques aux épitopes linéaires de l'alpha et la bêta caséine chez les patients souffrant de forme persistante d'APLV(100). 85 % des enfants ayant des IgE propres aux caséines entières avaient en effet des IgE spécifiques aux 4 types de la caséine, c'est l'allergène en cause dans la plupart des APLV persistantes(101).

Les différentes classes de caséine ont toutes la particularité d'être stables même dans des conditions extrêmes susceptibles de les dénaturer (chaleur) mais sont sensibles aux protéases et exopeptidases(102).

II.3.2.2 Le lactosérum :

Il existe une différence qualitative remarquable entre le lait maternel et le lait artificiel qui réside dans la composition en bêta-lactoglobuline, absente dans le lait humain à l'opposé du lait de vache qui l'en contient (103,104).C'est une protéine fortement allergisante et souvent impliquée dans l'APLV. Par contre, on peut trouver d'autres protéines dans le lactosérum comme les immunoglobulines, la lactoferrine, la sérum-albumine et l'alpha-lactalbumine, elle fait partie du système lactosynthétase(103,104)qui présente un rôle capital dans la maturation cervicale(104).

II.3.2.3 Les allergènes mineurs :

On note dans cette catégorie les immunoglobulines avec un pourcentage de 36 % des enfants allergiques ,la lactotransferrine affirmée chez 45 %des malades et la sérum-albumine bovine Bos d 6 diagnostiquée chez 50 % des cas (61).

Certains chercheurs ont montré que parmi les enfants atteints d'APLV, 55 % présentaient une réponse immunologique contre l'alpha s1-caséine, 90 % pour l'alpha s2-caséine, 15 % pour la bêta-caséine, 50 % pour la k-caséine, 45 % étaient sensibilisés à la bêta-lactoglobuline, 45 % à la sérum-albumine, 95 % à la chaîne lourde en IgG, 50 % à la lactoferrine et 0 % à l'alpha-lactalbumine (105).

II.3.3 Les facteurs favorisants :

L'immaturation du système digestif de même que le déficit temporaire en immunoglobulines A sont des éléments étiologiques favorisant la survenue de l'APLV. Cependant, l'atopie familiale est un facteur important dans la prédiction de cette maladie. Le moment et la façon d'être sensibilisé au trophallergène qui se déroule lors de la période fœtale, lors de l'allaitement ou l'utilisation de biberon de lait dans les premiers jours de vie jouent un rôle clé dans la détermination du risque de l'apparition des symptômes allergiques (55).

II.3.3.1 Les antécédents familiaux :

Certains chercheurs ont constaté que les facteurs génétiques sont responsables de la prédisposition et de l'expression des maladies allergiques. Un enfant qui présente des

antécédents d'atopie paternelle a de fort risque de développer des pathologies allergiques comparé à ceux nés de parents sains (106–108), et notamment une allergie au lait de vache(109). Il faut noter que les antécédents familiaux d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique augmentent la fréquence d'allergie alimentaire ; le taux de survenue d'APLV si un frère ou une sœur est déjà atteint de cette affection est notable de 33 % (110). En effet, il existe une forte prévalence des allergies alimentaires chez les personnes atopiques par rapport aux sujets non atopiques (57% vs 17%) (111).

Le risque allergique chez l'enfant s'élève en fonction des antécédents de parents allergiques (tableau III). Ces derniers sont considérés comme des éléments prédictifs permettant d'anticiper le diagnostic et par conséquent une mise au point des mesures préventives et prise en charge précoce des manifestations allergiques (55). Les résultats de recherche de Boughellout montrent que 46,42% des enfants allergiques aux protéines du lait de vache ont au moins un parent atopique(106).

Tableau III : Évaluation du risque allergique chez l'enfant en fonction de ses antécédents familiaux (55)

Antécédents familiaux	Risque allergique chez l'enfant
Pas de parents allergiques	10-20 %
1 parent allergique	20-40 %
2 parents allergiques	40-60 %
2 parents atteints de la même allergie	72 %
1 frère ou 1 sœur allergique	30 %

II.3.3.2 La sensibilisation :

En plus de la sensibilisation par le biberon donné dès les premiers jours de vie à la maternité, l'exposition au trophallergène des protéines lactées peut aussi avoir lieu in utero ou par l'allaitement maternel(55).

II.3.3.2.1 La sensibilisation anténatale :

Des recherches réalisées en Allemagne par Heinrich et Coll ont montré que les protéines lactées fournies par le régime alimentaire de la mère sont aptes de franchir la barrière placentaire (112). La sensibilisation peut se produire pendant la vie fœtale(113), il paraît donc que le fœtus est capable d'induire une réaction immunitaire spécifique à partir de 16 à 20 semaines de gestation. L'analyse du sang du cordon met en évidence une réaction lymphoproliférative contre la caséine, la bêta-lactoglobuline (Bos d 5), l'alpha-lactalbumine (Bos d 4) et la sérum-albumine bovine (Bos d 6). Cette hyperactivité immunologique est habituelle à la naissance tandis qu'elle diminue avec le temps et fait rapidement place à une tolérance par une réponse Th1 chez les nourrissons non atopiques, ceux qui ont des antécédents d'atopie

familiale présentent une prolifération lymphocytaire de type Th2 indiquant une sensibilisation aux PLV(110). Les antigènes passent au fœtus via le placenta par l'intermédiaire du liquide amniotique ou par des immunoglobulines G de la mère. En réponse à l'environnement immunologique et aux allergènes, les lymphocytes du nouveau-né s'amplifient de façon considérable surtout chez les atopiques(114,115).

II.3.3.2.2 La sensibilisation par le lait maternel :

L'allaitement maternel est la méthode préférée de nutrition infantile pour de nombreuses raisons. Cependant, son rôle dans la prévention des maladies allergiques reste controversé (116). Talhou a démontré en 1918 la présence de petites concentrations des β -lactoglobulines dans le lait de 95 % des femmes allaitantes (61) et que le régime alimentaire journalier comportant des protéines du lait de vache, chez les mères, a un impact sur la fréquence d'apparition d'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons. Cette éventualité est exceptionnelle, elle concernait 0,5 % des cas (117). Donc, l'allaitement maternel fournit de nombreux composants indispensables assurant la protection de l'enfant mais il peut apporter certaines protéines donnant lieu à une hypersensibilité immunitaire(61).

Par ailleurs ,Osterlund et coll ont retrouvé qu'il existe un lien entre la survenue de l'APLV chez l'enfant et les déséquilibres immunologiques chez la femme allaitante (une surabondance d'éosinophiles et de neutrophiles dans le lait de la mère)(118).

II.3.4 Les signes cliniques :

La maladie d'allergie aux protéines du lait de vache se manifeste principalement par un eczéma atopique auquel s'ajoute habituellement des signes gastro-intestinaux et respiratoires (61).

II.3.4.1 Signes généraux :

Les manifestations allergiques peuvent être localisées responsables de syndrome allergique oral ou généralisées allant du prurit, urticaire, œdème de Quincke au syndrome d'anaphylaxie observé dans des formes sévères(119).

L'anaphylaxie est la forme la plus grave de l'allergie IgE médiée, c'est une hypersensibilité systémique qui met en jeu le pronostic vital(120) sous ses différents aspects cliniques : état de choc, angioœdème laryngé, bronchospasme aigu grave et des réactions généralisées sévères (121).

II.3.4.2 Signes gastro-intestinaux :

Ils regroupent l'ensemble des signes digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, souvent associés à un retard staturo-pondéral (91).

Dans les formes IgE médiées, on peut observer des diarrhées aiguës juste après l'ingestion de lait de vache représentant une des formes digestives d'anaphylaxie. Cependant dans les allergies non IgE dépendantes, on révèle des diarrhées chroniques associées à des douleurs abdominales et ballonnements, c'est l'entéropathie allergique (61).

L'APLV pourrait être diagnostiquée chez 68 % des nourrissons qui se plaignent de constipations chroniques rebelles aux traitements médicamenteux (110).

Les douleurs abdominales interviennent chez les nourrissons de moins de 4 mois. Les pleurs nocturnes, l'agitation post-prandiale, le météorisme sont très fréquents mais l'état du patient s'améliore rapidement après le régime d'exclusion du lait de vache (110). Après avoir posé le diagnostic d'APLV, les coliques sont détectées chez 44 % des enfants allergiques. On peut signaler une cassure de la courbe de poids chez les nourrissons allergiques, l'installation sera progressive suite à une mauvaise absorption, une anorexie et/ou des vomissements (61).

II.3.4.3 Tableau digestif :

Staiano et ses collaborateurs (coll) qui ont exploré 25 nourrissons souffrant de vomissements persistants avaient retrouvé que la maladie de reflux et/ou l'intolérance au lait de vache étaient responsables des vomissements dans 24 cas des sujets (96%) dont 64% des nourrissons avaient un reflux gastro-œsophagien isolé, 16 % avaient un RGO et une intolérance au lait de vache, et 16 % avaient une intolérance au lait de vache seulement (122).

Lacono et son équipe ont réalisé une étude chez 204 enfants atteints d'une œsophagite confirmée histologiquement dans le but de déterminer la fréquence de l'association du reflux gastro-œsophagien avec l'allergie aux protéines du lait de vache chez les patients durant la première année de vie. Plus de 40 % d'entre eux ont présenté des manifestations cliniques de l'APLV (123).

Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) est une allergie alimentaire méconnue, souvent engendrée par les protéines du lait de vache et de soja. Les manifestations surviennent fréquemment dans le premier mois de vie, le diagnostic s'effectue essentiellement par un TPO et peut être retardé à cause des formes cliniques non spécifiques (124).

Les rectites induites par les protéines du lait de vache surviennent généralement dans les premiers mois de vie, elles se manifestent par des saignements et des douleurs à la défécation. L'examen réctoscopique indique la présence de fistules, des ulcérations aphtoïdes et des érosions qui disparaissent après le régime d'élimination du lait de vache (110).

II.3.4.4 Signes respiratoires :

Les signes respiratoires à type de toux chronique, rhinite et asthme sont peu fréquemment rencontrés dans les manifestations allergiques alimentaires (119).

À la fin d'une étude de cohorte initiale de 100 enfants souffrant d'une allergie au lait de vache prouvée, examinés après 5 ans pour déterminer l'effet prolongé du lait de vache, 40 % des patients ont présenté un asthme (125).

Le syndrome de Heiner (HS) est une maladie pulmonaire d'hypersensibilité alimentaire qui touche surtout les nourrissons et est principalement causée par le lait de vache. Les patients présentent une clinique avec des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire, respiration sifflante, fièvre récurrente, des anticorps précipitants aux protéines du

LV. L'élimination du lait permet une amélioration des symptômes en quelques jours et dégagement des poumons infiltrés en quelques semaines (126).

II.3.4.5 Signes cutanés :

Environ 50 à 70 % des enfants ayant une APLV présentent des symptômes cutanés. Chez les nourrissons allergiques allaités exclusivement, l'éczéma atopique sévère est un symptôme prédominant (127). La dermatite atopique entraîne le départ de l'enchaînement atypique vers d'autres allergies alimentaires, rhinite allergique et asthme chez 40 % des patients allergiques (61).

II.3.5 Le diagnostic :

II.3.5.1 Le dosage des IgE :

II.3.5.1.1 Les IgE sériques totales :

À présent le dosage des IgE totales n'a pas assez d'importance pour le dépistage ou diagnostic de l'allergie, il a des indications limitées aux maladies atopiques : les dermatites atopiques, les rhinites allergiques et l'asthme (61). Les valeurs limites des IgE totales varient selon l'âge de l'enfant (tableau IV). C'est pour cette raison qu'on doit interpréter les données en fonction du tableau clinique, des antécédents médicaux du patient et des résultats des tests biologiques (128). À cause des faibles concentrations sériques, les techniques radio-immunologiques et radio-enzymatiques sont alors employées, dont le radio-immuno-sorbent test (RIST) et le paper-radio-immuno-sorbent test (PRIST) sont les plus reconnus (129,130). Un taux bas d'IgE totales indique dans la majorité des cas l'absence d'une allergie, mais ça ne permet pas d'exclure totalement l'hypothèse (61).

Tableau IV : Les valeurs normales des IgE totales en fonction de l'âge en UI/mL (129).

Âge de l'enfant	Valeurs normales en unité UI/mL
De 1 à 6 mois	15
De 7 à 12 mois	17
De 13 à 18 mois	30
De 19 à 24 mois	43
De 2 à 3 ans	59
De 3 à 4 ans	82
De 4 à 6 ans	140
De 6 à 8 ans	175
De 8 à 10 ans	230
De 10 à 16 ans	250

II.3.5.1.2 Les IgE spécifiques :

C'est un marqueur clé pour le diagnostic d'une sensibilisation allergénique (130). La technique standard est représentée par le RAST (Radio-Allergo-Sorbent Test), mais il existe un autre système de haute performance en terme de sensibilité et de spécificité qui est le

nouveau système CAP (Pharmacia CAP System) (131). La faisabilité du dosage des IgE spécifiques du lait de vache et des différentes protéines du lait (béta-lactoglobuline, caséine et alpha-lactalbumine) permet de savoir s'il y'a une présence réelle d'APLV avec une probabilité établie (valeur prédictive positive, VPP) ou ce n'est qu'une sensibilisation du patient(61).

Les concentrations seuils des IgEs anti-lait de vache changent selon l'âge et les signes cliniques. Selon les résultats d'une étude, des nourrissons avec des tableaux cliniques variés (digestifs, respiratoires, cutanés) et un taux des IgE spécifiques au lait supérieur à 5 kUI/L ont développé une APLV dans 90 % des cas (132). Selon Sampson, les enfants qui présentent des eczémas avec des taux d'IgEs anti-lait supérieurs à 32 kUa/L ont développé une APLV dans 95 % des cas (133). D'après Sicherer, 80 % des patients de moins de 3 ans qui ont un taux d'IgEs au lait inférieur à 14,3 kUa/L guérissent de leur allergie alors que 75 % de ceux qui ont un taux initial d'IgEs anti-caséines dépassant 20,2 kUa/L n'en guérissent pas (134). Le dosage des IgEs anti-lait de vache et des protéines du lait est indispensable dans le suivi de l'APLV, Shek et son équipe ont démontré qu'un abaissement de 99 % de la valeur des IgEs sur 12 mois est lié à une probabilité de guérison de 94 % (135).

II.3.5.2 Les tests cutanés allergologiques :

Ils regroupent les différentes techniques : Prick-tests, Patch-tests, et Diallertest .Les tests cutanés reflètent une réactivité cutanée en exprimant l'existence d'IgE fixées sur les mastocytes cutanés (136).

II.3.5.2.1 Les prick-tests :

Ils représentent la technique de référence pour une enquête allergologique(137) qui est basée sur l'objectif de standardisation (136). Leur réalisation est facile, claire, peu invasive sur une peau saine et désinfectée, sur la face antérieure de l'avant-bras, exceptionnellement sur le dos et les résultats sont immédiatement disponibles(61).

C'est une méthode fiable pour diagnostiquer une maladie allergique à médiation IgE chez les patients atteints de rhino-conjonctivite, d'asthme, d'urticaire, d'anaphylaxie, d'eczéma atopique et d'allergie alimentaire et médicamenteuse soupçonnée(138).

C'est le diamètre d'induration qui définit le critère de positivité du test. Selon l'Académie Européenne d'Allergologie (EAACI), un test est dit positif quand la papule est supérieure ou égale à 3 mm par rapport au témoin négatif et au minimum égale à la moitié de celle du témoin positif (137). Il n'y a aucune liaison entre le diamètre d'induration et la sévérité de l'allergie (61).

II.3.5.3 Les tests épicutanés :

II.3.5.3.1 Le patch-test :

Il permet d'examiner l'hypersensibilité à médiation cellulaire et de poser le diagnostic d'eczéma de contact(130). Il est de plus utilisé dans les allergies professionnelles et respiratoires et de nos jours pour les allergies alimentaires infantiles(139).

La réalisation de ce test se fait sous occlusion en utilisant des timbres adhésifs. Une goutte de lait de vache imprégnée dans un buvard est déposée dans des cupules standardisées de 12 mm de diamètre, puis sont appliquées sur une surface de peau saine. C'est un outil utile pour le diagnostic de l'allergie aux protéines du lait de vache chez les enfants atteints de dermatite atopique ou de signes digestifs(140–142). La lecture des résultats est effectuée 48 h, 96h puis après une semaine par rapport à un témoin négatif (143,144).

Il faut noter que les tests épicutanés ne peuvent être effectués qu'après arrêt de médication : les antihistaminiques (depuis 48 heures en général), les corticoïdes oraux, les dermocorticoïdes et les crèmes immunomodulatrices (sur l'endroit du test depuis une semaine) (61).

II.3.5.4 Les tests de provocation :

II.3.5.4.1 Le test de provocation labiale :

Le test de provocation labiale (TPL) est de plus en plus délaissé à cause de sa faible sensibilité et spécificité. Son rôle réside essentiellement dans la réduction de l'indication du test de provocation orale (TPO) en affirmant l'allergie sans risque(145).

Il est réalisé par contact immédiat d'une goutte de lait avec la muqueuse labiale et la lecture se fait après 15 minutes(146).

Un test de provocation labiale négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de l'allergie, il doit être poursuivi par le test de provocation orale (147).

Rancé et Dutau ont démontré dans leur travail réalisé sur un échantillon de 141 enfants que la sensibilité du TPL est de 77,2 %, une urticaire généralisée est révélée chez 4,5 % des cas (146).

II.3.5.4.2 Le test de provocation orale :

Le test de provocation orale (TPO) appelé aussi le test de « réintroduction » a un rôle clé pour le diagnostic de l'allergie aux protéines du lait de vache(148).

Il est préconisé d'effectuer le TPO au niveau de l'hôpital pour une prise en charge précoce et adéquate de l'allergie. Le protocole est basé sur l'introduction de doses progressives du lait toutes les 20 à 30 minutes, la dose tolérée correspond à la quantité du lait administrée sans risque de signes allergiques (149).

Selon DRACMA (The Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy), le TPO occupe une place majeure dans l'arbre diagnostic, souvent en première intention sans être précédé par les tests allergologiques (test cutané, dosage des IgE spécifiques) (150).

Le TPO est aussi indiqué pour déterminer la dose réactogène qui déclenche les manifestations cliniques et pour tester la tolérance aux PLV chez un enfant sensibilisé ou antérieurement allergique (151). Selon une étude, la dose déclenchant la plus basse observée au cours des TPO pour le lait est de l'ordre de 0,1 mL(152).

Une réaction immédiate négative lors de la réalisation du TPO ne peut permettre de confirmer la tolérance aux PLV. La surveillance des patients pendant quelques jours voire quelques semaines est obligatoire pour affirmer l'absence de manifestations retardées suite à l'augmentation des doses du lait ingérées quotidiennement(153,154).

Rancé a préconisé de réaliser la première réintroduction après 6 mois d'exclusion des protéines du lait de vache alors que d'autres auteurs l'ont recommandé en moyenne de 12 à 15 mois après le diagnostic de l'allergie. Autres tentatives auront lieu en cas d'échec de la première réintroduction, elles sont recommandées chaque 6 mois de régime dépourvu de PLV (155).

II.3.6 Évolution et pronostic de l'APLV :

L'allergie aux protéines du lait de vache présente un bon pronostic et une évolution favorable dans l'ensemble. Le taux de rémission est de 56% vers un an, 77% vers deux ans, 87% vers trois ans, 92 % entre 5 et 10 ans et 97 % à 15 ans (156).

Selon une étude récente, la guérison de l'APLV est plus longue à acquérir qu'on le pensait auparavant. Dias et coll ont trouvé une guérison à 17,7 % à l'âge de 4 ans, 31,6 % à l'âge de 6 ans, 39,2 % à l'âge de 8 ans et 56 % à l'âge de 10 ans (157).

L'évolution est plus favorable chez les porteurs d'une APLV non IgE médiée par rapport aux enfants dont l'APLV est IgE médiée. Ces derniers peuvent développer d'autres allergies alimentaires (18 % des cas), un asthme (41 % des cas) ou une rhinite allergique (31 % des cas) (156). Par contre les enfants avec une APLV non IgE dépendante ayant présentés des symptômes digestifs isolés guérissent spontanément avant l'âge de 2 ans (158).

On définit une APLV persistante par la persistance des symptômes au-delà de l'âge de 3 ans(159,160).

Les principaux facteurs favorisant la guérison tardive de l'APLV (ou la persistance) ont été déterminés dans certaines études : une APLV IgE dépendante, un taux en IgE sériques spécifiques anti-lait de vache élevé ($\geq 17,5$ KUa/L), un diamètre de la papule au cours du prick-test important (≥ 10 mm), une poly-allergie alimentaire et un asthme associé (125,161).

Selon Sicherer, une concentration initiale d'IgE anti-caséine supérieure à 20,2 KU/L entraine une persistance de l'APLV chez 75 % des cas (162).

Certains enfants considérés comme guéris peuvent présenter une hypersensibilité « résiduelle ». Au-delà d'un certain apport de produits laitiers, ils se plaignent de troubles digestifs non spécifiques (163).

Une concentration d'IgE spécifiques initialement basse et/ou baissant après un régime d'éviction, une absence de manifestations cutanées et l'absence d'autres allergies associées constituent les éléments prédictifs d'une acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache (164).

II.3.6.1 La prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache :

II.3.6.1.1 Le régime d'éviction :

L'objectif principal est l'exclusion stricte des protéines du lait de vache en assurant une alimentation normale et équilibrée(164).

L'éviction est simple notamment avant le début de la diversification alimentaire chez le jeune enfant vu qu'il existe un certain nombre de formules de substitution(165).

Une éducation diététique est indispensable pour avertir des différentes sources cachées des PLV et pour éviter les manifestations graves par exposition accidentelle (166).

II.3.6.1.2 Les produits de substitution :

II.3.6.1.2.1 Le lait maternel :

Le lait maternel est conseillé pour tous les nourrissons par l'ensemble des comités experts français (Société Française de Pédiatrie (SFP)), européens (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)), nord-américains (American Academy of Pediatrics (AAP)) et par l'OMS (61).

Les résultats d'une analyse faite par Muraro et coll indiquent une diminution de la survenue d'APLV chez les enfants atopiques allaités au moins 4 mois (167).

Si le nourrisson présente des symptômes cliniques d'APLV au cours de l'allaitement maternel exclusif, il est préconisé de faire un régime d'éviction stricte des PLV chez la mère pendant 2 à 4 semaines. Cela va aboutir à la disparition des manifestations cliniques vers une semaine, dans le cas contraire on arrête le régime et un autre diagnostic doit être recherché (168).

II.3.6.1.2.2 Les hydrolysats poussés de protéines :

Les hydrolysats poussés de protéines représentent le meilleur produit de substitution chez les enfants souffrant d'APLV (169).

Les différences entre ces préparations résident dans deux points : l'absence de lactose dans la préparation et la nature de la partie protéique dérivée du lait de vache (163), par conséquent on va se retrouver soit avec des hydrolysats poussés de caséine ou de lactosérum (protéines solubles). Leur procédé de fabrication repose sur la combinaison de différentes techniques passant par l'ultrafiltration afin d'acquérir une hypoallergénicité maximale. Ces formules ne sont pas totalement dépourvues d'allergénicité car on peut révéler une hypersensibilité résiduelle aux traces des β -lactoglobulines(170).

II.3.6.1.2.3 Les mélanges d'acides aminés :

Les FAA sont recommandés chez les nourrissons souffrant d'allergie aux protéines du lait de vache très précoce ou lorsqu'on évoque une allergie aux HPP (171).

Une préparation à base d'acides aminés (Neocate®) est préconisée chez les nourrissons présentant une hypersensibilité aux hydrolysats poussés de protéines. Elle contient un

polymère de glucose et des lipides d'origine végétale. À présent cette formule est disponible dans les hôpitaux algériens sur commande (61).

Ce type de mélange se présente sous deux formes : Neocate® forme à utiliser jusqu'à 12 mois, et Neocate Advance® recommandée dans la deuxième année et au-delà si nécessaire (172).

II.3.6.1.2.4 Les hydrolysats à base de protéines de riz :

Des formules exclusivement végétales à base d'hydrolysat extensif de protéines de riz, utilisées chez les nourrissons présentant des poly-allergies. Leur tolérance est prouvée chez 90 % des enfants allergiques (173). Ces formules n'entraînent pas de réactions croisées à l'opposé de soja, elles sont considérées comme une alternative utile en cas d'APLV surtout pour les intolérants aux HPP (174).

L'étude de l'impact des préparations à base de protéines de riz hydrolysées sur la croissance des nourrissons en bonne santé à risque ou qui se plaignent de troubles digestifs mineurs, nourris uniquement avec, a montré une croissance tout à fait correcte(175).

II.3.6.1.2.5 Les hydrolysats à base de protéines de soja :

Ces préparations sont des isolats de protéines de soja enrichis en zinc, carnitine, méthionine, et fer .Ils contiennent des phytates, de l'aluminium et des quantités élevées de phyto-œstrogènes, dont les effets potentiels sont encore mal compris chez les enfants. Les nourrissons atteints d'APLV peuvent aussi être allergiques à la protéine de soja(163). Les réactions croisées sont plus fréquentes chez les patients de moins de 6 mois (170).

Des carences nutritionnelles peuvent être observées en raison d'interaction des phytates avec l'absorption des minéraux et oligo-éléments. De même, on peut révéler chez le jeune enfant un taux sérique important des isoflavonoïdes à effet œstrogénique incriminés parmi les perturbateurs endocriniens. L'innocuité liée à l'utilisation des formules à base de protéines de soja reste controversée, il est possible de les utiliser après l'âge de 6 mois surtout s'il y'a un rejet des formules HPP (176).

II.3.6.1.3 Les réintroductions des protéines lactées :

II.3.6.1.3.1 APLV non IgE médiée :

Les APLV IgE médiées sont généralement des affections infantiles bénignes à action retardée et sans risque vital pour le nourrisson. Les réintroductions peuvent être réalisées à domicile par des doses croissantes (177)faites par palier de 8 à 15 jours. À la fin de ce test, on peut révéler soit une tolérance de l'enfant allergique soit des récurrences des manifestations allergiques et par la suite un échec de réintroduction ; on revient alors au palier précédent et on tente la réintroduction quelques mois après (61).

On introduit les protéines du lait de vache progressivement avec du beurre pendant huit jours puis de petites quantités de lait cuit « masquées » dans les biscuits, ensuite on introduit un laitage par jour. La réintroduction pourrait être effectuée aussi par de faibles quantités de lait cuit (176).

Étant donné que la température élevée détruit en grande partie les épitopes conformationnels, une étude a été réalisée pour confirmer cette hypothèse. Elle a montré que la majorité (environ 75 %) des enfants ayant une APLV tolère le lait chauffé(178).

Dans le cas des entérocolites induites par les PLV, la réintroduction en milieu hospitalier doit être suivie par une surveillance du fait du risque de déshydratation aiguë (179).

II.3.6.1.3.2 APLV IgE médiée :

La réintroduction dans les formes sévères d'APLV de type IgE dépendante doit obligatoirement être réalisée en milieu hospitalier. La durée du régime strict n'est pas déterminée, elle varie d'un individu à un autre. L'identification d'une « dose tolérée » permet petit à petit d'élargir le régime chez les allergiques (61).

Un TPO au lait de vache est effectué en milieu hospitalier sur une journée avec une surveillance pendant 4 heures après la dernière administration pour une prise en charge précoce et adéquate des manifestations sévères et afin de déterminer la dose déclenchant des symptômes allergiques(163). L'élargissement du régime éliminatoire est possible sans risque lorsqu'on a un seuil réactogène élevé en commençant par de petites doses de PLV cachées dans certains produits (61). La date de réintroduction dépend des résultats du dosage des IgE sériques anti-lait de vache (180).

II.3.6.2 Prise en charge nutritionnelle :

Le but principal de la prise en charge nutritionnelle en cas d'APLV est de garantir une alimentation normale et équilibrée de la population allergique (61).

Après diagnostic de l'APLV, il est très souhaitable d'éclaircir aux parents d'enfant le régime d'éviction des PLV présentes dans différents produits sous différentes dénominations : protéines du lait de vache, lactosérum, lactalbumine, caséinates, caséine, sérum-albumine, petit lait, en incluant l'apprentissage de la lecture des étiquettes (179).

Les sociétés pédiatriques à l'époque ont recommandé de retarder la diversification alimentaire chez l'enfant allergique en raison de l'augmentation de la prévalence et la gravité de l'allergie alimentaire. Actuellement, il est conseillé de commencer à introduire progressivement les aliments chez les allergiques entre 4 à 6 mois comme tous les enfants sauf en cas d'allergie alimentaire multiple confirmée. La viande de bœuf et de veau semble être très bien tolérée sauf pour les enfants allergiques à la sérum-albumine bovine. Une supplémentation en calcium peut être nécessaire en cas d'apport insuffisant en produits laitiers (< 500mL d'hydrolysats) (168).

Le régime d'éviction du lait de vache et ses dérivés chez les enfants ayant des allergies au lait peut causer de graves problèmes, comme le montrent les cas de rachitisme et de kwashiorkor chez les enfants qui utilisent les substitutions à base de soja et riz sans supplémentation en calcium et vitamine D. L'anémie ferriprive est la plus souvent rencontrée au cours de l'APLV, selon une étude italienne, le quart des enfants qui présentent un déficit en fer avaient une APLV(61).

L'APLV est la cause d'un retard de croissance staturo-pondéral, que seule une prise en charge précoce et adéquate permet de le corriger (176).

Des risques de dénutrition ont été révélés suite à un régime d'éviction non supervisé, inadapté ou excessif (181).

Le risque nutritionnel est majoré en cas d'allergies alimentaires associées à l'APLV en raison d'éviction multiple, l'exclusion d'œuf et du poisson de l'alimentation peut conduire à un déficit en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC). Il est déconseillé d'utiliser le lactose en cas d'APLV en raison de l'hypersensibilité résiduelle contre les traces de PLV qu'il contient (179).

II.3.6.3 Traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache :

II.3.6.3.1 Le traitement d'urgence :

Une trousse d'urgence personnalisée doit être préconisée chez les jeunes enfants atteints d'allergie alimentaire IgE dépendante afin de traiter les manifestations allergiques graves (les anaphylaxies) ou sans gravité (les symptômes cutanéomuqueux)(182).

L'anaphylaxie est une réaction grave potentiellement mortelle qui nécessite une prise en charge précoce et adéquate. L'adrénaline en intramusculaire constitue le traitement de choix (183).

Une TU doit contenir : l'adrénaline, des bronchodilatateurs, des antihistaminiques et des corticoïdes (oraux et injectables) (61). Elle est destinée aux allergiques aux pneumallergènes, allergiques aux venins d'hyménoptères, allergiques alimentaires, allergiques à certains médicaments (comme l'amoxicilline) (184).

II.3.6.3.2 L'immunothérapie spécifique :

L'immunothérapie est souvent utilisée pour la désensibilisation aux pneumallergènes, des études randomisées ont montré son utilité dans l'APLV. Différentes techniques peuvent être utilisées : orale, épicutanée, sublinguale ou sous-cutanée (elle est abandonnée du fait du risque qu'elle peut engendrer). Elle a pour objectif l'acquisition de la tolérance pour les nourrissons allergiques conduisant soit à la disparition de l'hypersensibilité soit à l'augmentation du seuil de réactivité et par conséquent l'élargissement du régime éliminatoire (172).

II.3.6.3.2.1 L'immunothérapie sublinguale :

Elle consiste à déposer quelques gouttes de lait de vache sous la langue, gardées pendant deux minutes puis dégluties.

D'après l'étude de Boissieu et al, l'immunothérapie sublinguale a montré une efficacité de guérison de 50 % des enfants allergiques. La dose réactogène était définie avant et après 6 mois de traitement par dosage des IgE spécifiques et un TPO. Une désensibilisation sublinguale était réalisée avec 0,1 à 0,8 mL de LV chaque jour. Parmi les 8 enfants allergiques, 4 ont pu normaliser leur régime et 2 ont amélioré leur dose réactogène (185).

II.3.6.3.2.2 L'immunothérapie par voie orale :

Elle est subdivisée en phase d'induction qui consiste en l'introduction croissante de lait de vache jusqu'à l'obtention d'une dose optimale, et une phase de maintenance où l'enfant allergique continuera la prise des doses croissantes de lait de vache chaque jour afin d'aboutir à la dose d'entretien (172).

Pour explorer l'efficacité de l'immunothérapie par voie orale, plusieurs recherches ont été réalisées. Dans la quasi-totalité des cas une amélioration de la dose réactogène est observée. Zapatero et al ont réalisé une immunothérapie orale chez 18 enfants présentant une APLV persistante de plus de 4 ans. Le protocole est basé sur l'introduction de 0,05 à 1 mL de lait de vache le premier jour ensuite 3mL le deuxième jour. L'immunothérapie orale a été continuée à domicile avec une augmentation de dose chaque semaine à l'hôpital. 88,9 % des enfants (16 personnes parmi 18) tolèrent 200-250 mL/j après 32 semaines, une personne tolère des quantités limitées de 40 mL/j et un enfant ne répond pas au traitement (186).

II.3.6.3.2.3 L'immunothérapie par voie transdermique :

L'immunothérapie transdermique est une nouvelle approche thérapeutique des allergies alimentaires (187). Son principe a été mis en évidence dans les études précliniques par Mondoulet et al(186). Le mécanisme d'action est basé surtout sur l'action des cellules T régulatrices(188).

Dans l'étude de Dupont et son équipe réalisée chez 19 enfants atteints d'APLV IgE médiée, des patchs enrobés de 1 mg de lait en poudre étaient utilisés et appliqués sur le dos du patient tous les jours durant trois mois. Un test de provocation oral est effectué avant et au bout de 3 mois. Les résultats ont montré une augmentation de la dose tolérée chez six des neuf enfants traités (186).

II.3.7 Prévention de l'allergie au lait de vache :

II.3.7.1 Prévention primaire :

Le passage des protéines alimentaires y compris des allergènes alimentaires via le placenta est tout à fait normal, ce qui témoigne de la possibilité d'une sensibilisation in utero cependant aucune intervention préventive pendant la grossesse n'est prouvée(119). D'ailleurs ça pourrait même augmenter la fréquence de l'APLV et engendrer des carences nutritionnelles chez la mère et le nouveau-né (170).

Un régime maternel associé à l'allaitement exclusif pendant 6 mois permet de réduire l'incidence des manifestations allergiques cutanées et gastro-intestinales (119).

Cependant, une étude prospective chez 13019 nourrissons a montré l'utilité de l'introduction précoce des protéines du lait de vache en parallèle avec l'allaitement maternel dans l'induction de la tolérance chez les sujets à risque (61).

Un enfant atopique présente un risque de 20 % si l'allergie est monoparentale et un risque majoré de 43 % en cas d'allergie biparentale. Toutefois, ils ont trouvé que l'allaitement

maternel pendant 3 mois entraîne une régression du risque allergique, d'eczéma atopique et d'asthme chez les enfants à risque (189).

II.3.7.2 Prévention tertiaire :

En cas d'empêchement d'allaitement maternel exclusif, les laits partiellement hydrolysés sont préconisés chez les nouveau-nés à risque durant 3 mois et préférentiellement durant 6 mois en raison de leur efficacité prouvée dans la prévention de l'apparition des symptômes allergiques (190).

La prise d'un lait partiellement hydrolysé chez les sujets à risque permet de prévenir la survenue d'eczéma atopique chez 46 % d'entre eux à une année et 33 % à 10 ans. De même, l'utilisation des hydrolysats poussés de protéines chez cette population pendant 4 mois permet de réduire le risque d'allergie alimentaire et de dermatite atopique(61).

L'intérêt des probiotiques dans le traitement préventif de l'APLV reste controversé : une étude a montré que l'utilisation de certains probiotiques durant la grossesse et en post-natal pendant 6 mois diminue la prévalence des maladies atopiques précoces chez les enfants à risque élevé, y compris les dermatites atopiques(191). Par contre une autre recherche effectuée en 2007 a trouvé qu'une supplémentation probiotique précoce avec *Lactobacillus acidophilus* n'a pas réduit le risque de maladies atopiques chez les nourrissons à risque élevé et a été associée à une sensibilisation accrue aux allergènes(192).

Van Hoffen et son équipe ont trouvé que la supplémentation par un mélange prébiotique spécifique de courte chaîne galacto-oligosaccharides et fructo-oligosaccharides à longue chaîne (GOS/FOS) a entraîné une réduction importante de la concentration plasmatique d'IgE totale, d'IgG1, d'IgG2 et d'IgG3, modulant la réponse immunitaire vis-à-vis des protéines du lait de vache. Il constitue donc un alternatif pour freiner la marche atopique(193).

II.4 L'allergie aux hydrolysats du lait de vache :

Il n'existe que 10 % des enfants allergiques qui peuvent présenter des réactions allergiques contre les hydrolysats de protéines, en effet, il s'agit d'une forme sévère d'APLV (61).

Dans une étude portant sur 30 enfants allergiques aux hydrolysats, les manifestations cliniques étaient à prédominance digestive (83 %) souvent caractérisée par des rejets (60 %), de la diarrhée (60 %) et des coliques (33 %), suivie par un retard staturo-pondéral chez 30 % des cas et associée parfois à des malaises, d'irritabilité, des pleurs ou des troubles du sommeil (194).

Tout comme l'APLV, l'immuno-pathologie de l'allergie aux hydrolysats suit un mécanisme d'IgE ou non IgE dépendance. Cependant le dosage des IgE anti-hydrolysats n'est pas disponible sur le marché (61).

Les tests cutanés et le dosage des IgE totales peuvent évoquer une hypersensibilité aux hydrolysats de PLV, mais une valeur normale n'exclue pas l'allergie. Le diagnostic est confirmé par une épreuve d'éviction-provocation(194).

II.5 L'intolérance au lactose :

Le lactose est un élément essentiel qui fait partie des glucides du lait, il constitue une excellente source de calories chez le nouveau-né (195).

Les jeunes enfants « hypolactasiques » peuvent présenter des manifestations cliniques (des ballonnements, des selles liquides et rarement des douleurs abdominales) suite à l'ingestion de petites doses de lait ou de lactose (195).

Le diagnostic se pose par un des deux tests suivants : dosage de l'activité lactasique basé sur une biopsie intestinale et le test de surcharge au lactose qui consiste à administrer une dose de lactose puis analyser les différents paramètres (glycémie, glucosurie, épreuve métabolique, examen de selle et l'observation de la symptomatologie) (196).

Le diagnostic différentiel entre l'intolérance au lactose et APLV est indispensable pour établir le protocole thérapeutique adéquat. Il repose sur un test de provocation à double aveugle avec un lait dépourvu de lactose et un lait à base d'acides aminés (absence de protéines de lait) avec lactose (197).

II.6 L'allergie aux hydrolysats de protéines de soja :

À partir de 1900, les préparations des hydrolysats de protéines de soja ont été recommandées comme des alternatives pour les nourrissons ayant une APLV (198).

Dans l'étude de Christine DUVAUX et coll, ces derniers ont constaté un développement d'une réaction allergique anti-protéines de soja chez les veaux suite à l'utilisation d'un lait contenant du soja (199).

Plusieurs auteurs ont signalé la présence de l'allergie aux protéines de soja chez 10 à 47% des personnes atteintes de l'allergie aux protéines du lait de vache (200). Rozenfeld et al ont démontré la présence d'une réactivité croisée entre la caséine et la globuline de soja, mais il n'existe pas de recherches approfondies à propos cette association (201).

III Les contaminants chimiques des laits infantiles

III.1 Introduction :

Les préparations infantiles sont souvent la seule source de nourriture pour les nourrissons et les jeunes enfants. En raison de l'impact évident de certains éléments sur les nourrissons surtout que l'absorption de ceux-ci est significativement plus élevée par les nourrissons que par les adultes, les produits alimentaires destinés aux nourrissons doivent répondre à des exigences particulières quant à leur qualité en terme d'effets sur la santé pour atteindre ou maintenir une nutrition infantile adéquate (202).

Pour cela, une attention particulière doit être accordée à la possibilité de contamination de ces aliments par des composés toxiques (202). Tant que les formules infantiles (FI) sont dérivées d'animaux ou de plantes comme le soja et le riz ; ces polluants peuvent être dus aux matières premières utilisées dans la production, au processus de fabrication, à la falsification des aliments pour nourrissons ou aux mauvaises pratiques des mères en ce qui concerne la préparation et la manipulation des laits infantiles (203).

Les principaux contaminants chimiques des préparations infantiles sont :

III.2 La mélamine :

En Chine, en 2008, des maladies graves et des décès de bébés étaient liés aux préparations pour nourrissons en poudre contaminées par la mélamine ajoutée au lait cru dilué destiné à être transformé en lait pour nourrissons (204).

La mélamine contient plusieurs métabolites, tels que l'amméline, l'ammélide et l'acide cyanurique, et a été utilisée pour falsifier le lait afin d'augmenter sa teneur apparente en protéines car la mélamine contient 66 % d'azote ce qui lui confère les caractéristiques analytiques des molécules protéiques. Le recours à ce type d'adultération est lié au fait que la teneur en protéines de certains aliments et ingrédients alimentaires est évaluée par une procédure non spécifique appelée la réaction de Kjeldahl. Le procédé quantifie l'azote présent dans les acides aminés et donc dans les protéines, mais également dans de nombreuses autres molécules non protéiques comme la mélamine (205).

En présence d'acide cyanurique, la mélamine précipite dans les reins sous forme de cristaux de cyanurate de mélamine qui, étant peu solubles dans l'eau, peuvent entraîner une insuffisance rénale et, dans certains cas, même la mort (206).

Des études récentes chez les souris ont montré que l'exposition à long terme à la mélamine seule ou en association avec l'acide cyanurique peut avoir des effets néfastes sur la fertilité et le système immunitaire (206).

La mélamine est un contaminant potentiel du lait qui doit être régulièrement surveillé. Les incidents d'adultération en Chine qui ont causé plusieurs décès chez les nourrissons par insuffisance rénale et autres problèmes de santé, ont incité les laboratoires privés et gouvernementaux à développer plusieurs méthodes analytiques spécifiques afin de déterminer

la teneur en mélamine dans les aliments tandis qu'une dose journalière tolérable (DJT) de 0,2 mg/kg de poids corporel a été établie par European Food Safety Authority (EFSA) et l'OMS (206).

III.3 L'aluminium :

L'alimentation industrielle par le biais de ses additifs (colorants, anticoagulants, raffermissants ou encore levants), rend l'aluminium omniprésent à des doses élevées dans la plupart des aliments surtout les produits emballés comme : le lait maternisé industriel (207).

Les études récentes ont prouvé la présence de l'aluminium dans plus de la moitié des laits infantiles (207) et on a constaté que la concentration d'aluminium dans les FI préparées dans des conditions non contrôlées était de 3 à 100 fois supérieure à celle du lait préparé avec de l'eau sans aluminium dans des conditions de laboratoire (208), et une teneur plus de 2 fois supérieure dans les FI à base de soja par rapport aux autres types de préparations et le lait de vache (209).

L'origine de ces taux élevés d'aluminium dans les préparations de soja n'a pas encore été établie. Un certain nombre de possibilités existent, y compris l'aluminium naturellement présent dans le soja, la contamination pendant la fabrication et la présence du métal dans d'autres composants des préparations pour nourrissons(209), ainsi ;la lixiviation de l'aluminium à partir des contenants de stockage(210).

La toxicité de l'aluminium chez l'homme, largement documentée, est due à son accumulation tissulaire dans certains organes. Les désordres cliniques observés en cas d'accumulation touchent le tissu osseux (ostéomalacie), le système nerveux central (encéphalopathie), le foie (cholestase) et le système hématopoïétique (anémie microcytaire). Les nouveau-nés et les nourrissons allaités sont particulièrement à risque notamment en raison de l'immaturité de l'appareil rénal et, par conséquent, de la mauvaise excrétion d'aluminium (208).

À très fortes doses ,l'aluminium peut empêcher l'assimilation d'éléments essentiels et perturber la bonne utilisation de plusieurs minéraux comme le calcium, le zinc ou le cuivre .Il a été démontré que des taux d'aluminium inférieurs à une nanomole déplaçaient le calcium de ses ligands phosphates et pouvaient agir notamment au niveau des cristaux d'hydroxyapatites, qui sont les principaux constituants des os et des dents. Ce qui veut dire qu'à très faible concentration l'aluminium peut altérer et diminuer la minéralisation osseuse (207).

En 1985, Freundlich et coll ont signalé un empoisonnement à l'aluminium chez deux nouveau-nés atteints d'insuffisance rénale, ce qui suggère que c'est peut-être à cause de l'aluminium présent dans le lait maternisé que les nourrissons avaient consommé (209). Par conséquent, des inquiétudes ont été soulevées concernant la sécurité de l'aluminium ingéré par voie orale via les FI à cause de l'urémie congénitale et les décès rapportés chez les deux nourrissons qui n'avaient jamais reçu de liants phosphatés ou d'autres agents contenant de l'aluminium ou des fluides intraveineux. Le diagnostic de l'intoxication à l'aluminium a reposé sur l'analyse post-mortem des tissus où les concentrations d'aluminium étaient élevées

dans le cerveau : 6-4 µg/g dans la matière grise et 0-4 µg/g dans la substance blanche chez un nourrisson, et 47 µg/g dans la matière grise de l'autre (211).

La teneur en aluminium des préparations protéiques de soja (500-2400 mg/L) est beaucoup plus élevée que celle des préparations protéiques du lait de vache (15-400 mg/L) (211). Chez les nourrissons, l'apport quotidien en aluminium d'une formule de protéines de soja est inférieur à 1 mg/kg, ce qui est considéré comme un apport tolérable en aluminium (42). Néanmoins, une teneur réduite en aluminium dans les protéines de soja est nécessaire et les comités pédiatriques ont recommandé d'éviter de donner des préparations à base de soja aux nourrissons de faible poids à la naissance et à ceux présentant une insuffisance rénale (212).

L'apport hebdomadaire tolérable autorisé (PTWI) fixé par le *Codex Alimentarius* est de 2 mg/kg de poids corporel ; basé sur la dose sans effet nocif observable (NOAEL) de 30 mg/kg de poids corporel par jour et l'application d'un facteur de sécurité de 100 (213).

En conclusion, les études sur la concentration d'aluminium dans les FI indiquent une forte variabilité mais leurs résultats appuient les recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie concernant la nécessité pour les fabricants des préparations pour nourrissons de s'efforcer de réduire la concentration d'aluminium dans leurs produits et d'imprimer l'aluminium contenu sur l'emballage, indiquant les dangers possibles en particulier chez les nourrissons souffrant d'insuffisance rénale ou autres troubles ou caractéristiques qui pourraient favoriser l'accumulation de cet élément (208).

III.4 Les phytates :

Leur teneur est élevée dans les préparations à base de soja ; ils existent naturellement dans la graine de soja en particulier les cotylédons et ils constituent la réserve principale du phosphore de la graine (205). Par conséquent, les isolats de protéines de soja contiennent 20 mg d'acide phytique/g et environ 90 % est éliminé par ultrafiltration (204).

Au moment de la digestion, l'acide phytique devient chélateur de certains minéraux en générant des complexes moléculaires insolubles avec les cations divalents tels que Ca^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} ou Mg^{2+} (205) et peut aussi interférer avec le métabolisme de l'iode et aggrave l'hypothyroïdie congénitale (214).

Les phytates peuvent modifier l'absorption et la biodisponibilité des minéraux essentiels et donc leurs fonctions. Pour cette raison, ils sont considérés comme facteurs antinutritionnels et doivent être éliminés des graines de soja par une inactivation thermique ou par un processus de fermentation (205).

III.5 Les métaux lourds :

La pollution de l'environnement ainsi que le processus de la technologie de préparation des laits infantiles peuvent augmenter leur contamination par les métaux lourds (215). La source de ces métaux peut être soit un constituant alimentaire naturel de la vache soit une contamination pendant le traitement ou l'emballage du lait. De plus, les concentrations

peuvent être influencées par les matériaux métalliques avec lesquels le lait entre en contact (216).

Le problème des métaux lourds dans les préparations pour nourrissons est beaucoup plus important par rapport à leur présence dans les aliments pour adultes car cette population est plus sensible aux agents toxiques. Tout aussi important est le fait que les préparations pour nourrissons sont souvent des « aliments exclusifs », fournissant la quasi-totalité ou la totalité des besoins de l'organisme en nutriments individuels. La diversité des apports alimentaires chez l'adulte tend à protéger l'organisme des déséquilibres ; cette diversité protectrice n'est pas présente au début de la vie (217).

Chez le nouveau-né, l'exposition aux métaux lourds par le lait constituera un danger en particulier dans les cas où la charge corporelle initiale est déjà augmentée en raison du transfert transplacentaire. L'absorption des métaux lourds chez les nourrissons est généralement plus élevée dans un régime lacté, probablement en raison de la liaison aux protéines du lait qui sont facilement absorbées (217). En conséquence, ces contaminants peuvent concurrencer les nutriments dans l'absorption gastro-intestinale et avoir un effet anti-nutritif(218).

Les métaux lourds sont potentiellement toxiques même à des niveaux d'exposition relativement mineurs parce qu'ils s'accumulent dans certains tissus (218) entraînant l'anémie, la néphrotoxicité, la reprotoxicité, la neurotoxicité et la diminution du quotient intellectuel (QI) (219).

III.5.1 Le mercure :

Le mercure (Hg) est un métal lourd omniprésent de sources naturelles et anthropiques, il peut être présent dans les FI suite à son utilisation comme fongicide (202).

Le Hg se présente sous des formes inorganiques et organiques(218). Son absorption dans le tractus gastro-intestinal dépend de la solubilité du sel de mercure présenté et il y a une fraction qui peut être convertie en méthylmercure par la microflore intestinale et absorbée sous cette forme (220). Il est plus dangereux sous sa forme organique de méthylmercure(218) parce qu'il est liposoluble (202) et mieux absorbé par l'intestin(221)et il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (218) et se concentre dans le tissu neurologique puisque ce dernier est un tissu gras(221).

Le Hg se lie aux groupes sulfhydryle (-SH) qui sont très importants dans de nombreuses réactions cellulaires, après cette liaison la biomolécule devient inactive car sa structure moléculaire peut être complètement modifiée par le mercure et ne peut pas donc remplir ses fonctions cellulaires vitales. Le mercure cible les cellules nerveuses où les groupes SH sont importants dans le processus de neurotransmission, ce qui engendre les troubles suivants :tremblements, une démarche trébuchante (ataxie), un engourdissement et des picotements (paresthésie) en particulier autour de la bouche et même des difficultés à parler et de nombreux autres symptômes(221).Des études animales, montrent que l'exposition transplacentaire ou postnatale au méthylmercure affecte les systèmes auditifs au niveau cortical (218).

III.5.2 L'Arsenic :

L'arsenic a causé une pollution environnementale considérable en raison de l'utilisation fréquente de ses composés dans l'industrie et l'agriculture(222) et sa présence dans les FI est due aux conditions de traitement et de stockage utilisées par l'usine (203) ou à son utilisation comme pigment, activateur de croissance du bétail et comme composant dans les pesticides(222), plus la localisation géographique car certains sols sont riches en arsenic(223).

Une fois absorbé dans le corps, l'arsenic subit une certaine accumulation dans les organes des tissus mous tels que le foie, la rate, les reins et les poumons mais le principal site de stockage à long terme de l'arsenic est constitué de tissus riches en kératine tels que la peau, les cheveux et les ongles (218).

Les concentrations les plus élevées d'arsenic ont été remarquées dans les FI à base de protéines de riz (224) et les laits épaississants composés d'amidon de riz car le niveau d'arsenic dans le riz atteint jusqu'à 0,4 mg/kg et devrait être pris en considération en particulier après l'étude récente effectuée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) chez les nourrissons et les tout-petits qui a évalué les risques d'absorption quotidienne des céréales de riz et elle a démontré que les risques liés à l'apport aigu aient toujours été inférieurs à 1 alors que ceux liés à l'apport chronique ont dépassé 1 avec des risques de cancer (225). Une autre découverte a mentionné qu'il existe une corrélation entre la contamination du lait en poudre par l'arsenic et l'augmentation de l'incidence du cancer pancréatique (215).

La présence d'arsenic dans l'enveloppe du riz a inquiété les prescripteurs. Les dosages réalisés dans les préparations à base de protéines de riz n'ont pas révélé la présence d'arsenic au-delà des limites toxicologiques acceptables, probablement parce que l'enveloppe du riz est exclue lors de la fabrication de ces préparations (30). De plus, certains groupes scientifiques utilisent des molécules actives redox contre la toxicité de l'arsenic dans le riz afin de réduire sa charge dans les grains de riz et d'améliorer leur capacité de tolérance ainsi que leur qualité nutritionnelle (222).

Actuellement, aucune concentration maximale n'a été fixée pour l'arsenic dans la législation européenne, probablement en raison de l'absence d'analyses entièrement validées et standardisées, seule une limite réglementaire de 0,15 mg d'As/kg est actuellement appliquée en Chine (223). Certains produits pour nourrissons à base de riz ont des niveaux élevés d'arsenic qui dépassent la limite réglementaire chinoise susmentionnée (223).

III.5.3 Le plomb :

Le plomb(Pb) est omniprésent dans notre environnement et notre alimentation, il provient principalement de l'eau, du sol, des matériaux d'emballage des aliments (par exemple, des boîtes de conserve soudées au Pb), des cultures aspergées de pesticides à base de plomb et des gaz d'échappement des moteurs à combustion(226).

Au cours des 50 à 100 dernières années, la toxicité non industrielle du plomb a été le plus souvent décrite chez les enfants (227)en raison de la vulnérabilité particulière de leurs organes immatures au plomb (228).

L'affinité du Pb pour le système nerveux central est reconnue. Les régions du cerveau les plus sensibles aux effets du plomb sont l'hippocampe, le système limbique, le cortex préfrontal et le cervelet. Un des mécanismes d'action proposés pour expliquer la neurotoxicité du plomb serait son action inhibitrice sur la neurotransmission glutamatergique, plus particulièrement au niveau des récepteurs d'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), ce processus est le principal système de neurotransmission excitateur du système nerveux central et un acteur majeur de la plasticité synaptique, phénomène caractéristique du développement cérébral, de l'apprentissage et de la mémoire (229).

Dans plusieurs études, l'exposition prénatale et postnatale au Pb était liée à une altération de la fonction auditive (229), une réduction de l'intelligence et le Trouble Déficitaire de l'attention/Hyperactivité (TDAH) chez les enfants (230) et un comportement antisocial et délinquant chez les adolescents. Il est généralement admis dans les communautés scientifiques et médicales que les conséquences neurocomportementales néfastes du plomb ne sont pas réversibles et restent en place tout au long de la vie (231) (observées même à des plombémies inférieures à $< 100 \mu\text{g/L}$) (229).

Les effets sur la santé des enfants les plus connus sont ses effets neuropsychologiques, bien que d'autres effets aient également été étudiés et soient partiellement documentés. Ces études ont conduit à une baisse progressive de NOAEL (218) à l'ordre de $0,02 \text{ mg/kg}$ (229) et un apport journalier provisoire tolérable de $25 \mu\text{g}$ de Pb/kg de poids corporel (216). Selon la réglementation algérienne de l'année 2012, la quantité limite du plomb contenu dans les préparations destinées aux nourrissons ne doit pas excéder $0,02 \text{ mg/kg}$ (232).

III.5.4 Le cadmium :

Les ions cadmium, contrairement au Pb^{2+} et au Hg^{2+} , sont facilement absorbés par les plantes et répartis uniformément dans tous leurs tissus, de sorte que la décontamination par décorticage ou par élimination des feuilles extérieures, comme avec le plomb, n'est pas possible. Dans les aliments d'origine animale, le cadmium se trouve principalement dans les organes internes tels que le foie et les reins et dans le lait. Les sources de contamination sont les eaux usées industrielles et les boues des clarificateurs d'usine, qui sont souvent utilisées comme engrais (202) en particulier les engrais phosphatés qui constituent une source de cadmium dans le sol et comme il est cumulatif son transfert à travers les chaînes alimentaires ne peut pas être évité (233).

La concentration en Cd dans les laits infantiles était plus élevée dans les formules à base de soja (234) ou lorsque la teneur en protéines est augmentée, ceci soutient l'hypothèse selon laquelle le Cd est principalement associé à la fraction protéique en particulier la fraction protéique de bas poids moléculaire (métallothionéine) (216).

Les ions cadmium (Cd^{2+}) se comportent dans le corps comme les ions calcium (Ca^{2+}). Le calcium est extrêmement important dans de nombreuses fonctions biochimiques cellulaires, le cadmium inhibe ces réactions et tue la cellule. Il interfère également avec l'absorption du calcium par le corps par sa liaison avec la même protéine porteuse du calcium. Pour cette raison, l'exposition à long terme au cadmium est associée à une fragilisation des os (ostéomalacie). Le Cd est l'un des rares métaux qui peuvent causer le cancer après une

exposition à long terme. Cependant, les doses nécessaires pour provoquer un cancer sont élevées pendant de longues périodes de temps ; cela est très improbable à partir de la nourriture surtout à partir des préparations infantiles (221).

Des études précédentes montrent qu'au cours des premières années de la vie, il y a une augmentation rapide des taux de Cd dans le rein et dès l'âge de 3 ans, la concentration dans le cortex rénal est en moyenne de 2 à 3 mg/kg et elle est responsable des maladies rénales(235).

Il existe des centaines d'articles décrivant les effets toxiques du Cd sur les testicules, l'une des études les plus importantes a montré que les rats femelles injectées avec du Cd ont connu une puberté plus précoce, un poids utérin accru et un développement mammaire amélioré (203).

La dose journalière tolérable provisoire est de 67-83 µg/kg de poids proposée par la FAO/OMS (216) mais la Chine et l'Union européenne (UE) n'ont pas fixé de valeur maximale pour le Cd dans le lait cru, bien que l'UE suggère des quantités maximales comprises entre 5 et 10µg/kg dans les FI (préparations liquides ou en poudre) (236).

Jusqu'à présent, les données scientifiques relatives à la toxicité du Cd chez les nourrissons et les enfants sont insuffisantes. La connaissance de la biodisponibilité du Cd dans les régimes alimentaires des nourrissons pendant la période néonatale est insuffisante mais essentielle pour l'évaluation du risque du Cd chez les nourrissons et les enfants (234).

III.6 Les résidus de pesticides :

Les FI étant fabriquées à partir du lait de vache séché et hydrolysé, une attention particulière doit être portée à leur éventuelle contamination par les résidus de pesticides qui pourraient être présents dans la matière première. Les sources des pesticides dans le lait sont multiples : l'utilisation d'insecticides directement sur les bovins laitiers pour lutter contre les ectoparasites, les pâturages et les fourrages ou aliments pour animaux fabriqués à partir du matériel végétal qui a été traité par des insecticides ou par l'utilisation des insecticides dans les étables ou les laiteries. La contamination résulte aussi des divers traitements effectués avant, pendant et après les récoltes ou traitements des cultures voisines (237).

La quantité des pesticides dans le lait dépend de divers facteurs, tels que la stabilité du pesticide, son devenir métabolique chez les animaux et son mode d'application ou d'ingestion (237). Deux propriétés importantes des hydrocarbures chlorés sont leur stabilité, qui conduit à la persistance dans l'environnement, et leur solubilité dans les graisses, qui se traduit par leur dépôt et leur accumulation dans les tissus adipeux (graisses du lait). Dans les produits animaux, les résidus d'hydrocarbures chlorés sont principalement présents dans la partie lipidique, les organophosphorés dans les parties lipidiques et aqueuses (238). Dans les produits à base de soja on trouve le glyphosate qui est très utilisé dans les cultures de soja comme herbicide (239).

Les expositions prénatales et de la petite enfance sont particulièrement préoccupantes en raison de la sensibilité des systèmes organiques en développement aux pesticides (le système nerveux central en particulier) ainsi que des caractéristiques comportementales,

physiologiques et alimentaires des enfants (218). Des études animales et épidémiologiques ont identifié certains agents qui causent des altérations des systèmes neurologique et immunitaire, des perturbations endocriniennes et augmentation du risque de cancer (230) .

La Commission européenne a fixé des limites maximales de résidus (LMR) pour les pesticides dans les aliments transformés à base de céréales pour bébés et préparations pour nourrissons, à 10 µg/kg ou même à des concentrations plus faibles (4-8µg/kg) avec une dose journalière maximale acceptable de 0,5 µg/kg de poids corporel. En outre, certains pesticides ne doivent pas être utilisés dans la production agricole destinée à la production d'aliments pour bébés(240).

Malgré l'absence de preuves concluantes directes des effets neuropsychologiques des pesticides, les effets subcliniques connus observés chez les adultes grâce à des tests neuropsychologiques, et ce qui est connu sur le mécanisme d'action des pesticides et la sensibilité du cerveau en développement, a conduit de nombreux chercheurs à déduire qu'une exposition chronique à de faibles doses à certains pesticides pourrait présenter un danger potentiel pour la santé et le développement des nourrissons et des enfants mais autres enquêtes ont conclu que de telles inférences ne peuvent être ni étayées ni réfutées à l'heure actuelle (218). Les préparations destinées aux nourrissons doivent être préparées avec un soin particulier, selon les bonnes pratiques de fabrication, de manière que les résidus de pesticides qui peuvent être nécessaires pendant la production, le magasinage ou la transformation des matières premières ou des ingrédients du produit fini disparaissent (241).

III.7 Les résidus des médicaments vétérinaires :

Les médicaments vétérinaires les plus fréquents sont des antibiotiques macrolides tels que la spiramycine, la tylosine et la tilmicosine utilisés par voie orale ou parentérale, ou encore des antiparasitaires comme la lévamisole qui peuvent persister dans les aliments finis (242).

Il existe des délais de retrait strictement appliqués pour les médicaments vétérinaires afin de minimiser l'exposition du consommateur (221). Un apport constant d'antibiotiques, même à faibles doses, est un risque pour la santé humaine car certains micro-organismes peuvent devenir résistants et des réactions allergiques peuvent se développer .Ainsi pour les glucocorticoïdes qui ont une large activité et ne doivent pas avoir un accès incontrôlé à la chaîne alimentaire(202).

Le risque lié aux résidus de médicaments vétérinaires dans notre alimentation est très inférieur au risque minime lié aux pesticides. Les médicaments vétérinaires sont conçus pour être sans danger pour les animaux, il est donc peu probable qu'ils nuisent aux personnes en dessous de la dose thérapeutique. Les médicaments vétérinaires sont les moins préoccupants de tous les résidus, mais ils provoquent toujours une angoisse disproportionnée parmi les militants. L'inquiétude est bien plus grande que ne le justifie le problème, mais il est important de garder les régulateurs sur leurs gardes pour maintenir de bons programmes de surveillance afin de contrôler l'utilisation par les agriculteurs de leurs pays de ces importantes aides au bien-être animal(221).

Concernant les substances pharmacologiquement actives (y compris les antibiotiques), des LMR générales sont fixées pour les denrées alimentaires d'origine animale mais il n'y a pas de limites spécifiques aux FI (240).

La partie pratique

I Objectifs de l'étude :

Objectifs principaux :

Les objectifs principaux de cette étude sont :

- Étudier les problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles chez la population pédiatrique algérienne .
- Évaluer la teneur en Aluminium contenu dans les laits infantiles commercialisés dans le marché algérien.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires de cette étude consistent à :

- Mettre en lumière les principaux facteurs entravant l'optimisation de la prévention, le diagnostic et la prise en charge de l'APLV en Algérie,
- Exposer les recommandations récentes et les nouvelles approches thérapeutiques relatives à la prévention et la prise en charge de l'APLV.

II Buts de l'étude :

Le but de ce travail est de :

- Sensibiliser la population algérienne sur l'importance de l'allaitement maternel pour prévenir les problèmes d'allergie aux protéines du lait de vache,
- Attirer l'attention des pharmaciens sur l'obligation de développer leurs connaissances en matière d'APLV afin de participer à l'amélioration de la prévention et de la prise de charge des patients en leur assurant une bonne éducation thérapeutique,
- Optimiser la prise en charge des nourrissons/enfants allergiques aux protéines du lait de vache,
- Mettre en évidence l'importance du contrôle analytique des contaminants chimiques des laits infantiles, dont l'aluminium, afin de prévenir les risques toxicologiques y associés,
- Établir des recommandations.

Matériel et méthodes

III Matériel et méthodes :

Partie I : Étude des problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles commercialisés en Algérie

III.1 Le type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale descriptive.

III.2 Le lieu de l'étude :

Cette étude s'est déroulée au niveau des différentes structures sanitaires assurant la prise en charge de la population pédiatrique algérienne :

- Les services de pédiatrie étatiques : CHU -Centre Hospitalo-Universitaire-, EHU -Établissement Hospitalier Universitaire-, EHS -Établissement Hospitalier Spécialisé-, EPSP -Établissement Public de Santé de Proximité-, EPH -Établissement Public Hospitalier-,
- Et les cabinets des médecins pédiatres libéraux.

III.3 La période de l'étude :

Cette étude s'est étalée sur une durée de quatre(4) mois, depuis Février jusqu'au mois de Mai de l'année 2021.

III.4 La population de l'étude:

La présente étude a porté sur **166** médecins algériens spécialistes en pédiatrie exerçant dans le secteur étatique ou privé.

III.4.1 les critères d'inclusion :

A été inclus dans cette étude tout médecin :

- Spécialiste en pédiatrie quel que soit son grade,
- Habitant en Algérie,
- Travaillant dans les établissements de santé publics (CHU, EHU, EHS, EPSP, EPH) ou privés,
- De tout âge,
- De sexe confondu.

III.4.2 Les critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Les médecins généralistes,
- Les médecins des autres spécialités,
- Les réponses des médecins algériens qui résident dans d'autres pays.

III.4.3 Les critères d'exclusion :

A été exclue de cette étude toute fiche de renseignement dont les réponses sont:

- Incomplètes,
- Illisibles.

III.5 Recueil des données et déroulement de l'étude :

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement que nous avons élaboré et rempli. (**Annexe I**)

Le recrutement des médecins pédiatres s'est fait :

- A. Au niveau de la wilaya de Tlemcen : en se déplaçant au niveau des différentes structures sanitaires de prise en charge de la population pédiatrique publiques et privées,
- B. Au niveau des autres wilayas : en diffusant le questionnaire sur les réseaux sociaux regroupant les médecins pédiatres algériens.

Pour chaque médecin pédiatre interrogé, nous avons relevé :

1. Des données d'ordre général :

- Grade du médecin,
- Lieu et durée d'exercice,
- Adresse (Wilaya).

2. Des données relatives aux problèmes rencontrés avec les laits infantiles,

3. Des données relatives à l'allergie aux laits infantiles :

- Le type de réaction immunologique le plus rencontré,
- La fréquence de consultation pour motif d'APLV,
- L'âge de début de l'APLV,
- Les facteurs prédisposants,
- Le tableau clinique,
- Le diagnostic.

4. Des données relatives aux laits de substitution,

5. Des données relatives à la prise en charge des nourrissons allergiques :

- La supplémentation,
- Les méthodes de traitement.

6. Des données relatives aux complications associées et l'évolution de la maladie,

7. Des données relatives aux mesures de prévention.

III.6 L'analyse statistique des données :

- Les données ont été saisies puis analysées par le logiciel SPSS (statistical package for social sciences) version 21,
- Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart type pour les variables quantitatives,
- Les graphes ont été tracés par le logiciel EXCEL version 10.

III.7 Considérations éthiques :

- Les pédiatres interrogés ont été informés de la nature de l'étude et ont accepté d'y participer,
- La confidentialité des informations a été respectée (fiches de renseignement anonymes).

Nous déclarons n'avoir aucun conflit ni lien d'intérêt avec les différentes marques commerciales des laits infantiles citées dans cette étude.

Partie II : Évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles commercialisés en Algérie

Après avoir effectué une étude du marché des laits infantiles au niveau de la wilaya de Tlemcen, 40 boîtes de substituts de lait maternel ont été choisies au hasard pour l'évaluation de la teneur en aluminium.

III.1 Les produits :

Les laits infantiles utilisés comme échantillons pour le dosage de l'aluminium dans cette étude sont achetés depuis les officines de la wilaya de Tlemcen, stockés selon les instructions du fabricant et ne sont ouverts qu'au moment de l'échantillonnage.



Figure 2 :Les laits infantiles utilisés pour le dosage de l'aluminium (photo prise au niveau du laboratoire d'Hydrobromatologiemédicales / faculté de médecine de Tlemcen)

III.2 Les réactifs :

- Acide nitrique 5 %,
- Acide nitrique 65%,
- Eau déminéralisée.

III.3 La méthode de dosage :

La méthode utilisée pour le dosage de l'aluminium est la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) en four graphite.

III.4 Principe de la méthode :

La SAA en four graphite appelée aussi SAA électrothermique s'est avérée être une des méthodes de dosage les plus sensibles pour la détermination d'un grand nombre d'éléments métalliques en ppb ($\mu\text{g/L}$).

Elle est basée sur la mesure de l'absorption d'un rayonnement de longueur d'onde déterminée par les atomes à l'état fondamental. L'intensité de la lumière initiale est diminuée d'une quantité proportionnelle à la concentration des atomes présents dans l'échantillon.

L'atomisation de l'échantillon se fait dans un tube en graphite (four) chauffé électriquement à température très élevée (figure 3)(243)

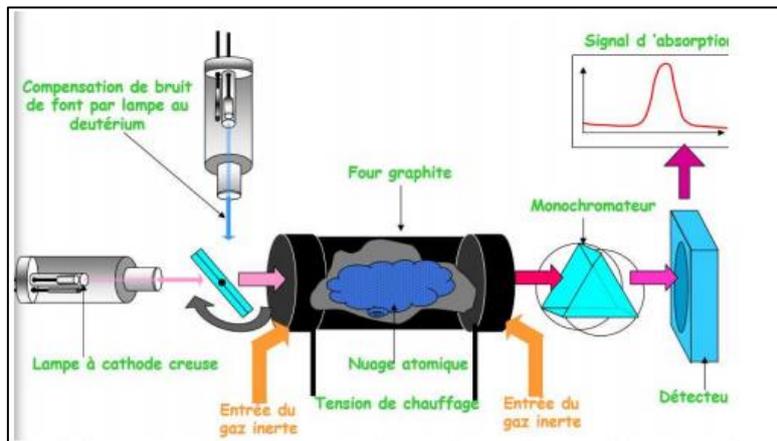


Figure 3 : Principe général d'une SAA four en graphite(244)

III.4.2 Appareillage :



Figure 4 : Spectromètre d'AA à four graphite(245)

L'instrumentation d'une SAAFG moderne inclut une source de radiation qui est la lampe LCC, un correcteur de fond, l'atomiseur qui est le four graphite, un monochromateur et un système de détection.

La lampe LCC (source de radiation) : c'est une lampe à cathode creuse qui produit un spectre d'émission caractéristique de l'élément sous l'effet d'une décharge électrique à courant faible (mA). La cathode est fabriquée en aluminium et contenue dans une enveloppe scellée entourée d'un gaz inerte à basse pression. D'autres alternatives à la LCC sont utilisées

afin de réduire le niveau de bruit élevé de ces lampes, on peut citer la lampe à décharges sans électrode et la diode laser accordable(246).



Figure 5 : Photo d'une LCC placée dans un SAAFG(247)

Le correcteur de fond : il est utilisé afin de corriger l'absorbance de fond provoquée par les espèces non atomiques. C'est une lampe au deutérium (D2) qui émet un spectre continu assez intense dans l'UV. Les faisceaux des lampes D2 et de la LCC traversent alternativement la cellule d'absorption (le four graphite)(248).

Le four graphite : il est composé d'un cylindre creux en graphite avec des dimensions de 55mm pour la longueur et un petit orifice de 2 mm pour l'introduction de l'échantillon(249)(250). Ce cylindre est tenu en place par deux électrodes ou contacts axialement en conformité avec la source lumineuse. Ces électrodes permettent de le chauffer par effet Joule à une basse tension (10 V) et un haut courant (500 A), les températures peuvent atteindre les 3000°C(251).

Le tube est placé de sorte à avoir le faisceau incident dans l'axe du tube, celui-ci est entouré d'une enveloppe métallique où l'eau circule (250). Un espace sépare le tube et son enveloppe dans lequel est envoyé un flux de gaz inerte ; l'argon qui est généralement utilisé afin d'exclure l'oxygène et d'empêcher la combustion du graphite(249).

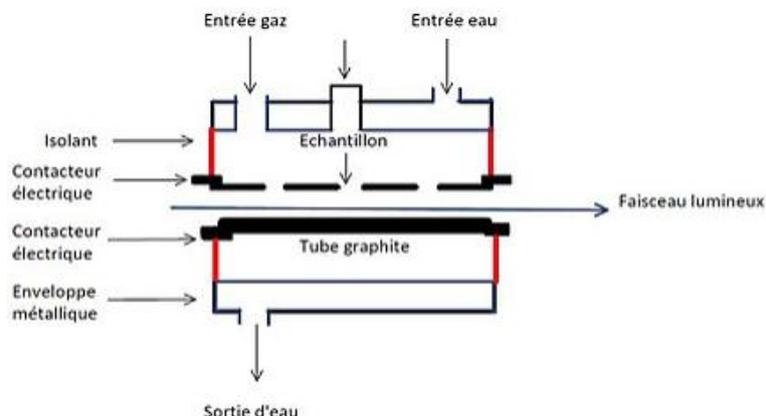


Figure 6 :Four graphite des SAAFG(252)

Le monochromateur :

Le monochromateur le plus couramment utilisé en GFAAS est le monochromateur à réseau. Il possède cinq composants : une fente d'entrée, une lentille de collimation ou un miroir, un réseau de diffraction, un élément de focalisation et une fente de sortie. Le réseau reflète et disperse les longueurs d'onde des composants dans un miroir qui focalise une bande étroite de longueurs d'onde sur une fente de sortie. Les largeurs des fentes sont importantes quant à la sélection de la longueur d'onde étudiée. Elles doivent être aussi étroites que possible tout en laissant suffisamment de puissance rayonnante pour atteindre le détecteur(253)(252).

Le détecteur : c'est un tube photomultiplicateur PMT qui contient des électrodes supplémentaires appelées dynodes. En raison de la charge positive croissante, les électrons sont accélérés vers les dynodes. Après avoir traversé les dynodes, les électrons se rassemblent à l'anode où ils sont recueillis sous la forme d'un courant. Ce courant est ensuite converti en une tension et mesuré(253).

Le système de traitement et d'amplification doit permettre la mesure d'un événement passager très rapide de l'ordre de millisecondes à cause de la nature transitoire du signal. Ce dernier est ensuite enregistré sous forme d'un spectre issu de la différence entre deux mesures : la source primaire (LCC) qui mesure une combinaison de fond et l'absorption atomique (le spectre) et le correcteur de source continue qui mesure seulement le fond(254)(251).

Autres accessoires :

L'échantillonneur automatique qui permet l'introduction automatique des échantillons et l'ordinateur qui traite les résultats et enregistre les données.

III.5 Le mode opératoire :

III.6 L'échantillonnage :

Il a été effectué directement à partir des boîtes de laits en poudre en utilisant des spatules en inox type analyse nettoyées préalablement par l'acide nitrique à 5 % et rincées ensuite à l'eau distillée.

III.7 Prétraitement de l'échantillon :

Il s'agit de l'étape de minéralisation dont le but est d'éliminer la matière organique contenue dans le lait (les protéines).

- Pour chaque échantillon, une prise d'essai de 0,5 gramme de lait infantile a été pesée avec précision puis introduite dans un tube à essai en verre,
- Un volume de 5 mL d'acide nitrique à 65% a été introduit dans chacun des tubes à l'aide d'une pipette.

Les boîtes des laits infantiles et les tubes à essai correspondants ont été codés par le même numéro pour assurer l'anonymat et la traçabilité des résultats.



Figure 7 : Codage des boîtes des laits infantiles et les tubes à essai en verre (photo prise au niveau de laboratoire d'Hydro bromatologie médicales / faculté de médecine de Tlemcen



Figure 8 : Les tubes en verre contenant la prise d'essai des laits infantiles (photo prise au niveau du laboratoire d'Hydro bromatologie médicales / facultés de médecine de Tlemcen

- Après échantillonnage et ajout de l'acide, les tubes à essai ont été fermés avec les bouchons à vis et placés à température ambiante pendant 12 heures,
- Après avoir dévissé les bouchons, les tubes à essai ont été placés dans un bain-marie à 100°C pendant 5heures sous une hotte aspirante,
- Après refroidissement, le volume a été ajusté dans chaque tube à 20 mL avec de l'eau déminéralisée,
- Après agitation ,le contenu de chaque tube a été filtré (255)



Figure 9 : La minéralisation des échantillons de lait dans le bain - marie (photo prise au niveau du laboratoire d'Hydro bromatologie médicales / faculté de médecine de Tlemcen

III.7.1 Analyse des échantillons :

III.7.2 Dépôt d'échantillon :

L'échantillonneur automatique accueille des tubes de type Eppendorf remplis d'aliquotes des échantillons en solution aqueuse de 20 μL (256).

Il est ensuite lié automatiquement via le logiciel informatisé qui permet le mouvement de l'arme portant la micropipette directement vers l'orifice de FG afin d'injecter la gouttelette d'échantillon.

III.7.3 Programme thermique :

Il comprend cinq phases successives :

- Séchage ou désolvation : cette phase est réalisée à une température comprise entre 90 et 120°C pendant 20 à 90 secondes, son but est éliminer l'eau résiduelle et les composés volatils de la matrice.

- Calcination : c'est l'étape de carbonisation qui doit enlever complètement ou détruire la matrice organique par pyrolyse, en évitant toute perte de l'analyte. La température maximale compatible avec l'aluminium est de 1500-1600°C.

- Atomisation : elle nécessite le maintien d'une température très élevée comprise entre 2600 à 2800°C pendant 1 à 5 secondes. Les atomes vont alors absorber les radiations et la décroissance de l'intensité lumineuse est en fonction de la concentration atomique de l'aluminium.

- Nettoyage : c'est une étape brève (5-20 secondes) à haute température qui permet d'éliminer les composants réfractaires et limite les effets mémoires.

- Refroidissement : cette étape permet le retour à basse température et autorise l'introduction d'un nouvel échantillon(207)(251).

III.7.4 Calibrage et résultats : Mesure du signal

En général, le signal d'absorption est proportionnel à la masse du gaz atomique créé dans le volume du four à tout instant donné. Ce signal est enregistré sous forme de pic d'absorption. Le traitement du signal correspond au calcul de la surface de pic par intégration de l'absorbance(251).

Étalonnage :

L'étalonnage le plus courant s'obtient en mesurant l'absorbance de solutions synthétiques à concentrations progressives en analyte. La concentration de la solution inconnue est alors directement déduite en rapportant sa valeur d'absorbance sur une droite d'étalonnage préalablement établie. Cette méthode, appelée étalonnage direct, s'applique à des milieux relativement simples(257).

Dans le cas de notre étude dont la matrice est complexe, inconnue et trop variable dans la série des échantillons à analyser ; la méthode privilégiée est la méthode des ajouts dosés qui consiste à additionner des solutions standards d'Al préparées typiquement dans un volume d'acide nitrique par dilutions croissantes à des aliquotes de la solution étudiée. Le volume de ces ajouts successifs doit être suffisamment faible pour que l'on puisse négliger les variations de volume de la solution d'échantillon.

On mesure ensuite l'absorbance des solutions obtenues. En traçant la courbe : absorbance en fonction de la concentration, on obtient une droite dont l'intersection avec l'axe des abscisses donne la concentration de l'analyte dans la solution sans ajout. Les appareils équipés d'un distributeur d'échantillons effectuent ces opérations de façon automatique(258).

III.7.5 Les interférences :

L'interférence spectrale : se produit quand le chauffage de la matrice dans le four produit la volatilisation de substances induisant une absorption parasite et donc une superposition de raies. Ces interférences sont corrigées par les correcteurs de fond(243).

Les interférences chimiques : sont provoquées par la matrice qui interfère au moment de la formation de la vapeur atomique. Ces interférences sont corrigées par les modificateurs de matrice et les tubes à plateforme(207)(257).

III.8 Le type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale descriptive.

III.9 Le lieu de l'étude :

Cette étude s'est déroulée au niveau du laboratoire d'hydro-bromatologie médicales à la faculté de médecine de Tlemcen et d'un laboratoire de recherche à Oran.

III.10 Considérations éthiques :

- L'anonymat des résultats a été respecté.
- **Nous déclarons n'avoir aucun conflit ni lien d'intérêt avec les différentes marques commerciales des laits infantiles citées dans cette étude.**

Résultats

IV Résultats :

Partie I : Étude des problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles commercialisés en Algérie

La présente étude a porté sur 166 médecins pédiatres algériens exerçant dans le secteur public ou privé.

IV.1 Des données d'ordre général :

IV.1 .1 Répartition des médecins pédiatres selon le grade :

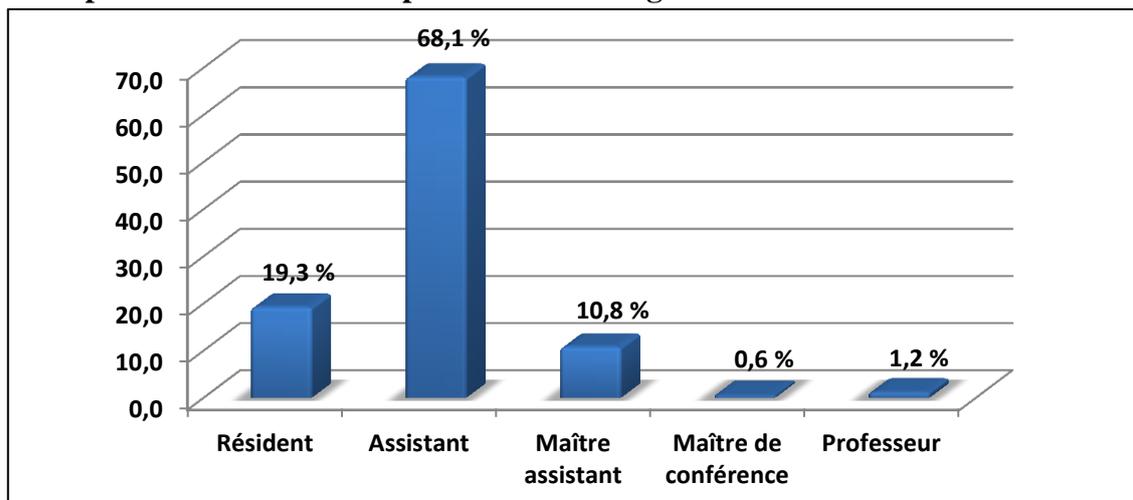


Figure 10 : Répartition des médecins pédiatres selon le grade

L'analyse du statut professionnel montre que plus de la moitié des médecins pédiatres ayant participé à l'étude (68,1%) sont des assistants suivis par les résidents (19,3%) et les maîtres assistants (10,8%). Les professeurs et les maîtres de conférences, quant à eux, ils représentent respectivement 1,2% et 0,6 % de la population étudiée.

IV.1 .2 Répartition des médecins pédiatres selon le lieu d'exercice :

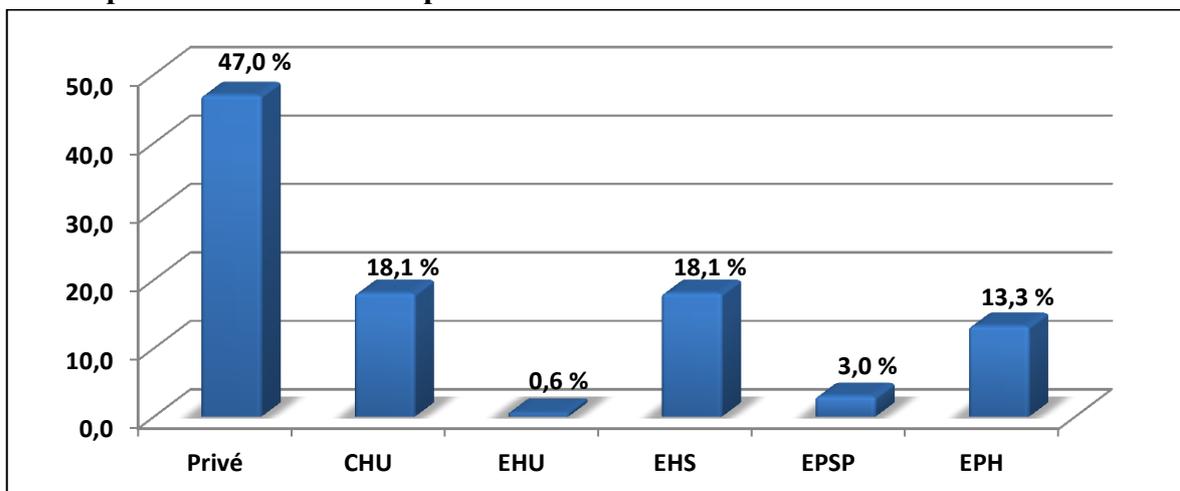


Figure 11 : Répartition des médecins pédiatres selon le lieu d'exercice

En tenant compte du lieu d'exercice, 47% des médecins pédiatres interrogés sont du secteur privé contre 53 % du secteur public. Dans ce dernier, la participation des spécialistes exerçant dans les CHU, EHS et EPH est plus remarquable avec des pourcentages respectifs de 18,1 %, 18,1 % et 13,3%.

IV.1 .3 Répartition des médecins pédiatres selon l'adresse :

Tableau V: Répartition des médecins pédiatres selon la Wilaya d'exercice

	Wilaya	Pourcentage
1	Oum El Bouaghi	1,2 %
2	Batna	4,2 %
3	Béjaïa	4,8 %
4	Blida	1,8 %
5	Bouira	0,6 %
6	Tamanrasset	0,6 %
7	Tlemcen	37,3 %
8	Tiaret	0,6 %
9	Tizi-Ouzou	2,4 %
10	Alger	13,9 %
11	Sétif	3,0 %
12	Sidi-Bel-Abbès	1,2 %
13	Annaba	0,6 %
14	Constantine	0,6 %
15	Mostaganem	1,2 %
16	Mascara	1,2 %
17	Ouargla	0,6 %
18	Oran	9,0 %
19	Bordj-Bou-Argeridj	3,0 %
20	Boumerdès	3,0 %
21	Khenchela	0,6 %
22	Souk-Ahras	0,6 %
23	Tipaza	2,4 %
24	Mila	1,2 %
25	Ain-Defla	1,2 %
26	Naama	1,2 %
27	Ghardaïa	1,2 %
28	Relizane	0,6 %
	Total	100 %

Les médecins inclus dans la présente étude sont originaires de 28 Wilayas. La participation est plus importante dans la Wilaya de Tlemcen avec un pourcentage de 37,7 % suivie d'Alger et d'Oran avec des pourcentages de 13,9 % et 9 % respectivement. La participation des autres Wilayas est plus modeste.

IV.1 .4 Répartition des médecins pédiatres selon la durée d'exercice :

Tableau VI : La durée d'exercice moyenne des médecins pédiatres

La durée d'exercice moyenne des médecins pédiatres

	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart type
Durée d'exercice (ans)	0,25	38,00	10,08	9,43

La durée d'exercice moyenne des médecins pédiatres ayant participé à l'étude est de 10,08 ± 9,43 ans avec des extrêmes allant de 0,25 à 38 ans.

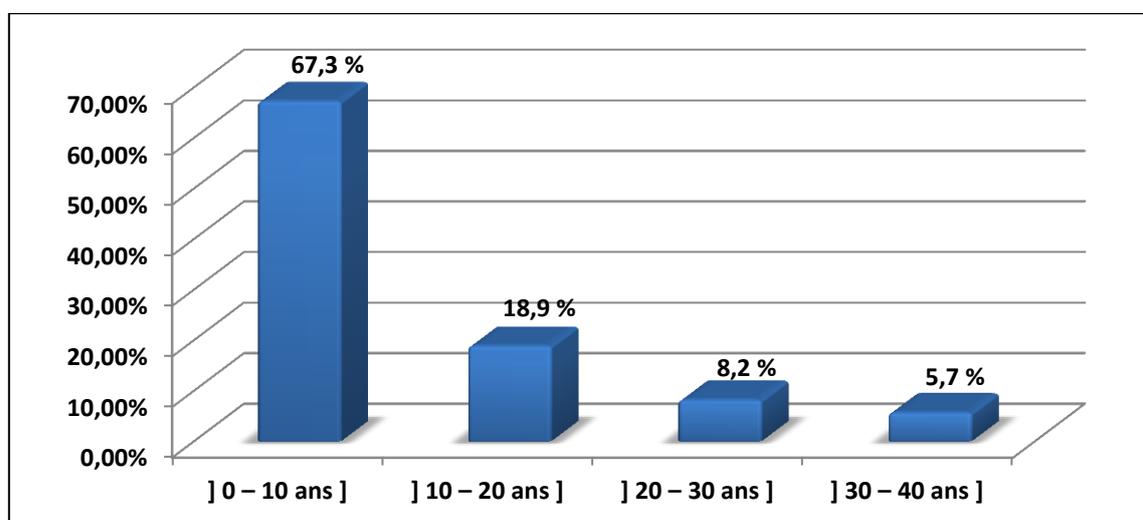


Figure 12 : Répartition des médecins pédiatres selon la durée d'exercice

Parmi les médecins pédiatres inclus dans cette étude, 67,3 % ont une expérience ne dépassant pas 10 ans tandis que 32,8 % exercent dans ce domaine depuis plus 10 ans.

IV.2 Des données relatives aux problèmes rencontrés avec les laits infantiles

IV.2 .1 Les problèmes les plus rencontrés avec les laits infantiles :

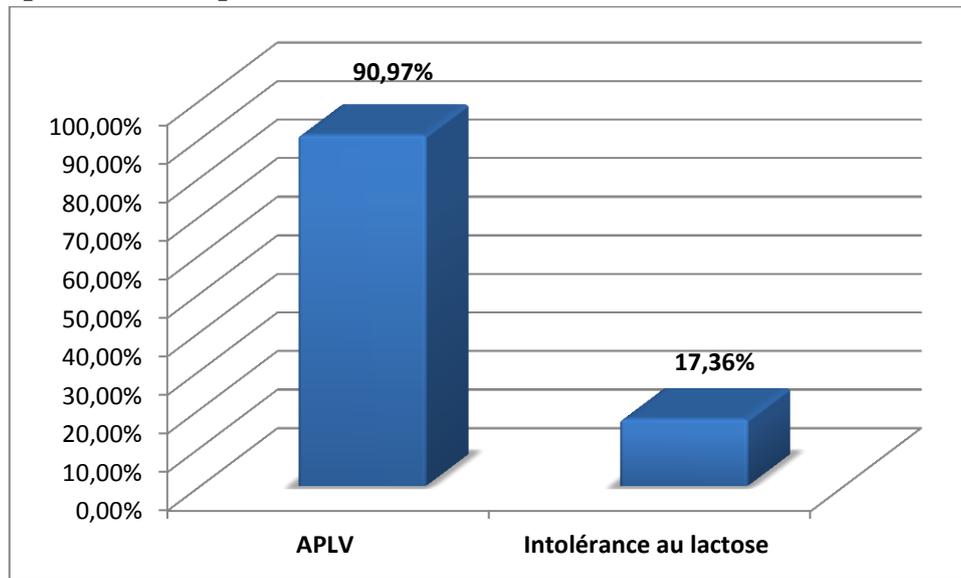


Figure 13 : Les problèmes les plus rencontrés avec les laits infantiles

D'après les résultats obtenus, l'APLV est le problème majoritaire avec un pourcentage de 90,97 % suivie de l'intolérance au lactose qui occupe un pourcentage de 17,36%.

IV.2 .2 La fréquence de consultation pour motif d'APLV :

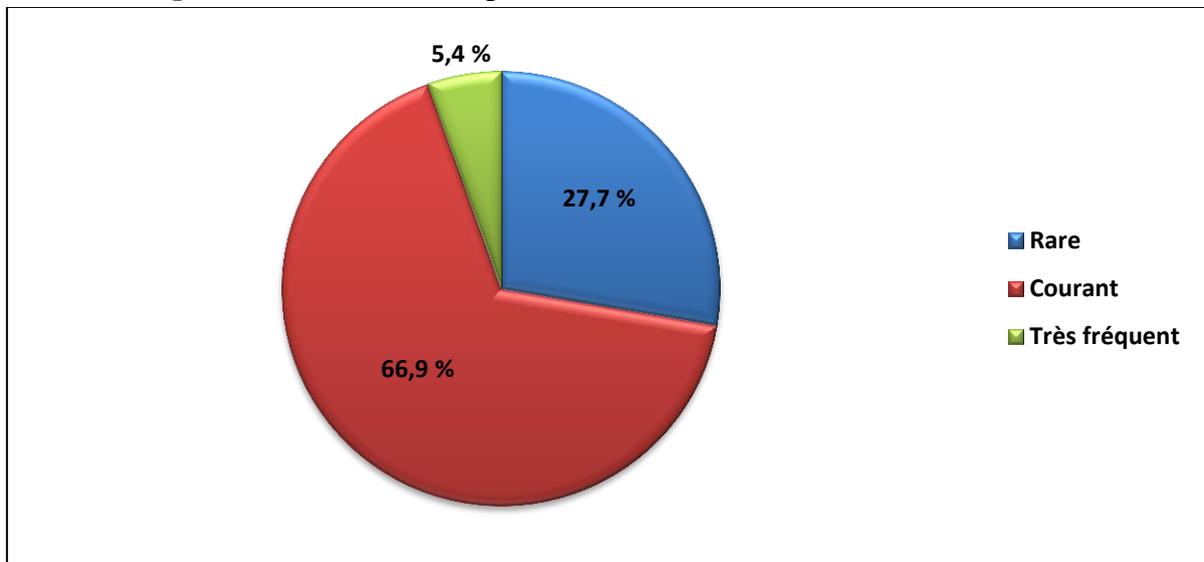


Figure 14 : La fréquence de consultation pour motif d'APLV

La plupart des médecins pédiatres participant à l'étude (66,9%) jugent que l'APLV est un motif de consultation courant contre 27,7 % qui le trouvent rare et seulement 5,4 % estiment qu'il est très fréquent.

IV.2 .3 L'augmentation de l'incidence d'APLV au cours des dernières années :

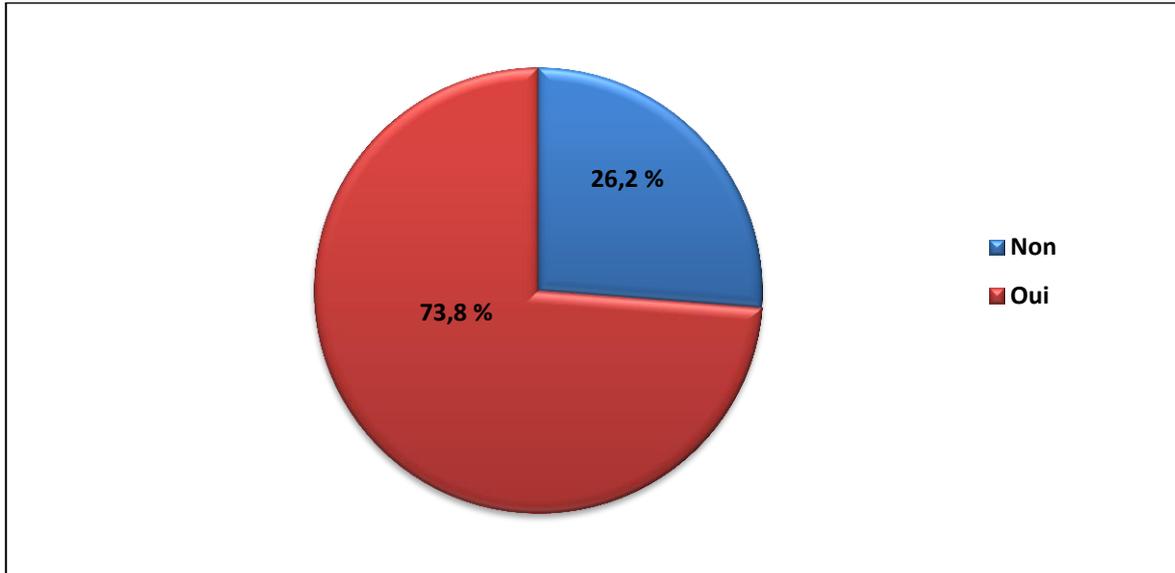


Figure 15 L'augmentation de l'incidence d'APLV au cours des dernières années

Près de 3/4 (73,8 %) des médecins pédiatres interrogés constatent qu'il y a une hausse des cas d'APLV en consultation pédiatrique durant ces dernières années.

IV.3 Des données relatives à l'allergie aux laits infantiles :

IV.3 .1 Le type de réaction allergique le plus fréquent :

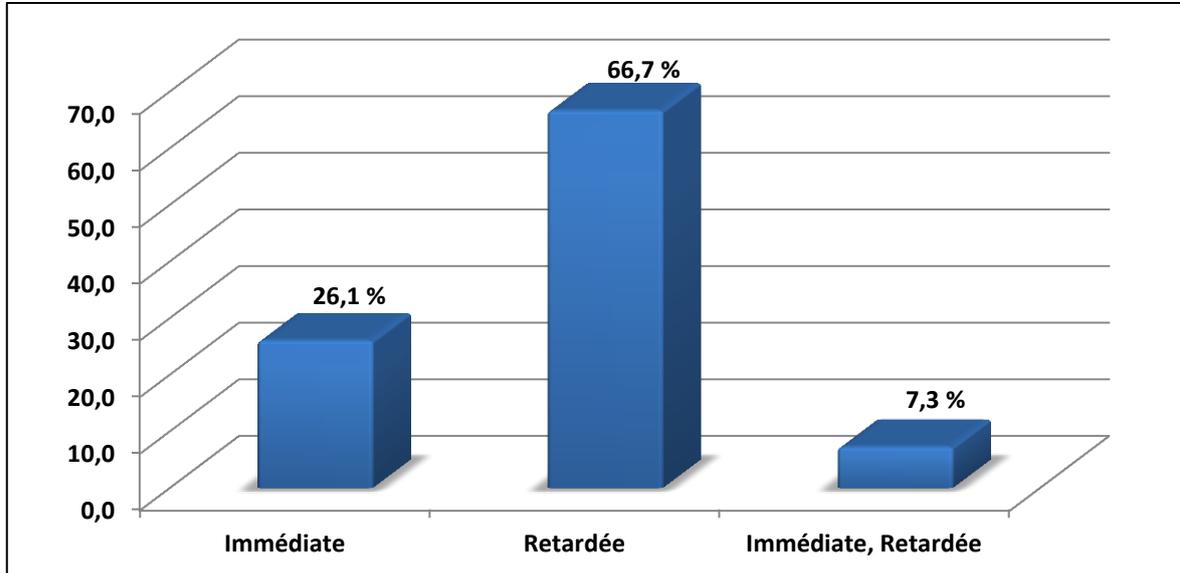


Figure 16 : Les type de réaction allergique le plus fréquent

Selon les médecins pédiatres enquêtés, la plupart des cas d'APLV diagnostiqués sont de type « réaction retardée » représentés par un pourcentage de 66,7 % ; alors que 26,1 % des cas sont de type « réaction immédiate ». Certains médecins n'ont pas noté une différence de fréquence de consultation entre les deux formes d'allergie, ils représentent 7,3 % des sujets de l'étude.

IV.3.2 L'âge d'apparition de l'APLV :

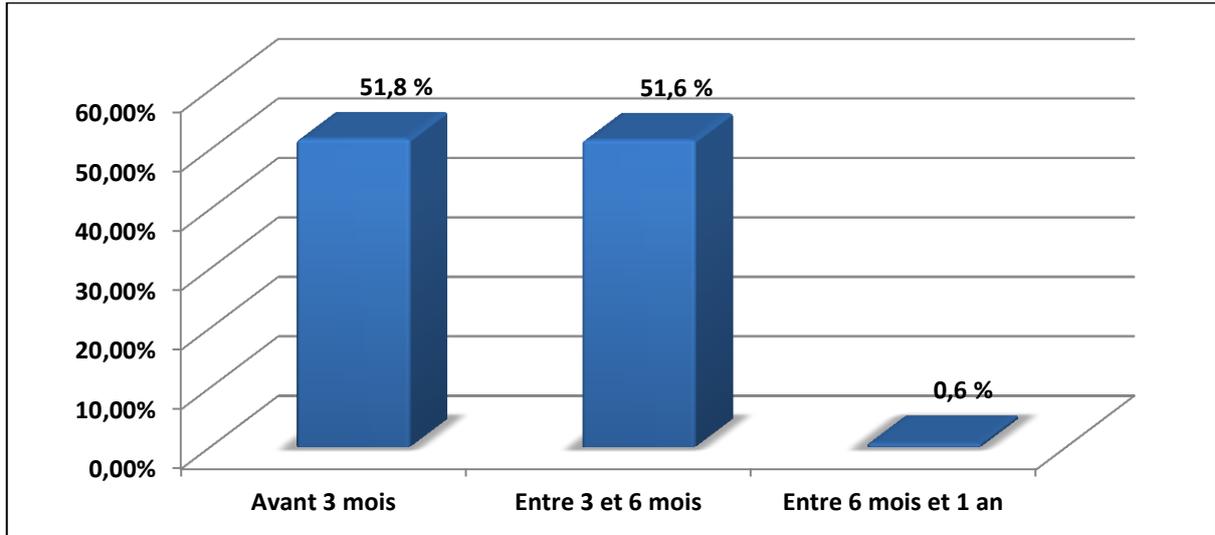


Figure 17 : L'âge d'apparition de l'APLV

Concernant l'âge de début de l'APLV, les réponses des médecins sont partagées à parties égales entre les intervalles « avant 3 mois » et « entre 3 et 6 mois » avec un pourcentage de 51,8 %. Seule une minorité (0,6 %) a répondu que l'APLV apparaît entre 6 et 12 mois.

IV.3.3 Les facteurs prédisposants à l'APLV:

IV.3.3.1 L'atopie :

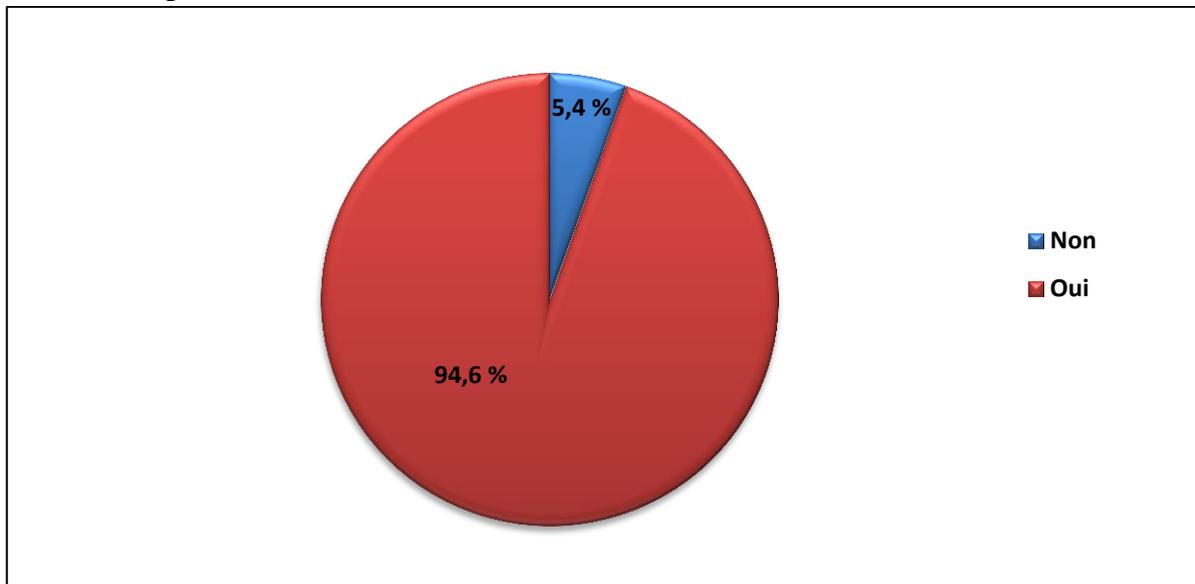


Figure 18 : L'atopie comme facteur prédisposant à l'APLV

La quasi-totalité (94,6%) des médecins pédiatres affirment que l'atopie est un facteur prédisposant fréquemment retrouvé chez les malades APLV diagnostiqués à leur niveau.

IV.3.3.2 Le mode d'allaitement :

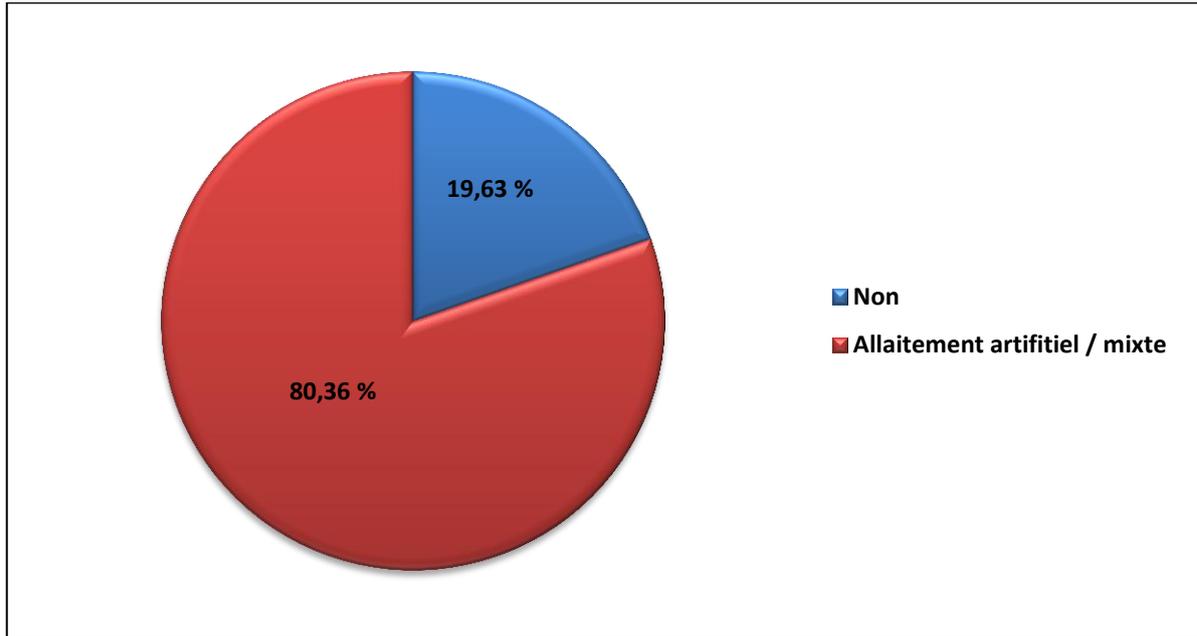


Figure 19 : Le mode d'allaitement comme facteur déclenchant d'APLV

Concernant le mode d'allaitement, 80,36 % des pédiatres trouvent que l'allaitement artificiel ou mixte peut favoriser le développement d'APLV. Cependant, 19,63 % des médecins ne sont pas du même avis, ils supposent que le mode d'allaitement n'a aucune relation avec l'acquisition de cette allergie.

IV.3.3.3 Le type d'accouchement :

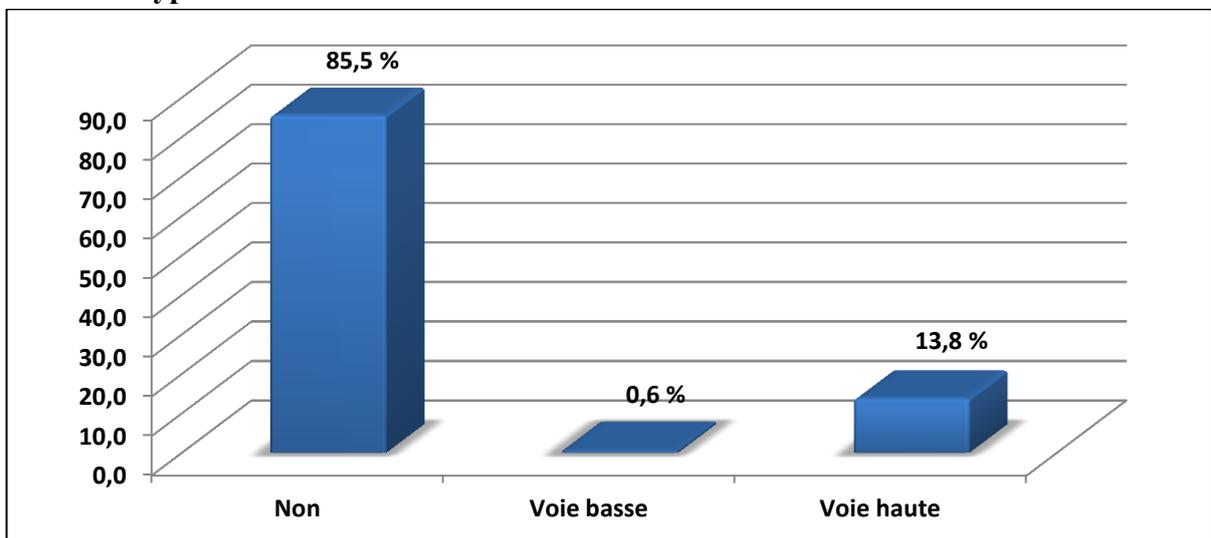


Figure 19 : Le type d'accouchement comme facteur favorisant le développement d'APLV

Le type d'accouchement n'est pas considéré comme facteur prédisposant à l'APLV par la majorité des pédiatres enquêtés (85,5 %). Seulement 13,8 % estiment que l'accouchement par césarienne est l'un des facteurs favorisant l'apparition d'APLV.

IV.3.3.4 La prématurité :

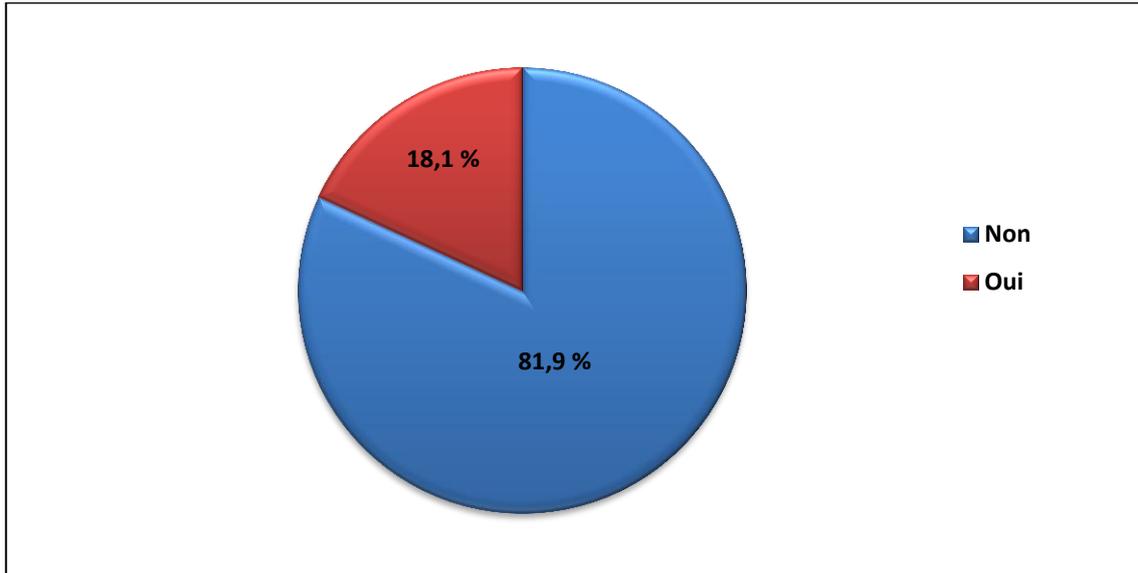


Figure 20 : La prématurité comme facteur favorisant la survenue d'APLV

L'analyse statistique des résultats révèle que la majorité des pédiatres (81,9%) ne considèrent pas la prématurité comme facteur favorisant la survenue d'APLV contre 18,1% qui la considèrent ainsi.

IV.3.3.5 Le mode de vie :

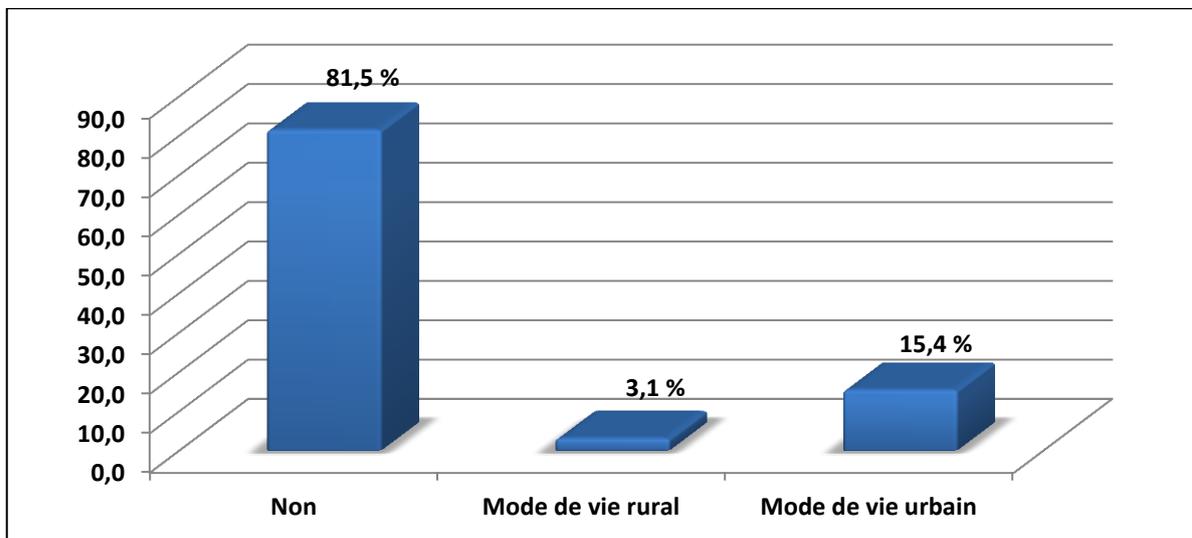


Figure 21 : Le mode de vie (urbain / rural) comme facteur influençant l'acquisition d'APLV

La majorité des médecins pédiatres (81,5 %) trouvent que le mode de vie n'a aucune influence sur l'apparition d'APLV chez les nourrissons et les jeunes enfants. En revanche, 15,4 % des spécialistes incriminent le mode de vie urbain comme facteur favorisant la survenue de cette maladie contre 3,1 % qui penchent vers le mode de vie rural.

IV.3.3.6 Le niveau socio-économique :

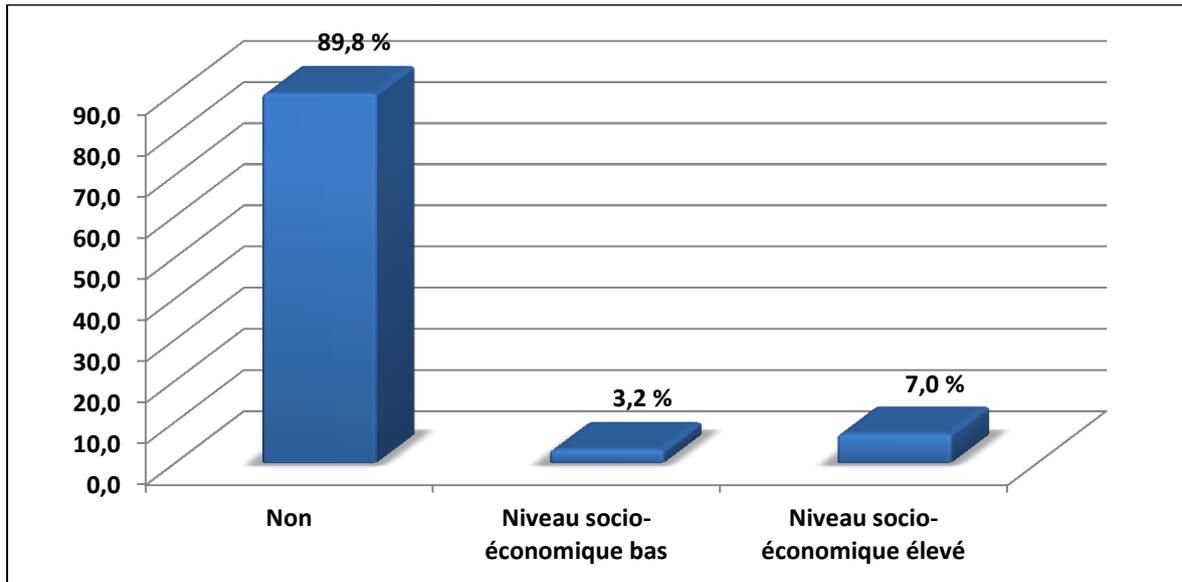


Figure 22 : Le niveau socio-économique comme facteur favorisant la survenue d'APLV

Selon leur expérience, la plupart des médecins pédiatres (89,8 %) ne considèrent pas le niveau socio-économique des familles des malades allergiques aux protéines du lait de vache comme facteur influençant la survenue de la maladie. D'autre part, une minorité (7 %) incrimine le niveau socio-économique élevé comme facteur prédisposant à l'APLV et 3,2 % le niveau socio-économique bas.

IV.3.4 Le tableau clinique annonciateur de l'APLV :

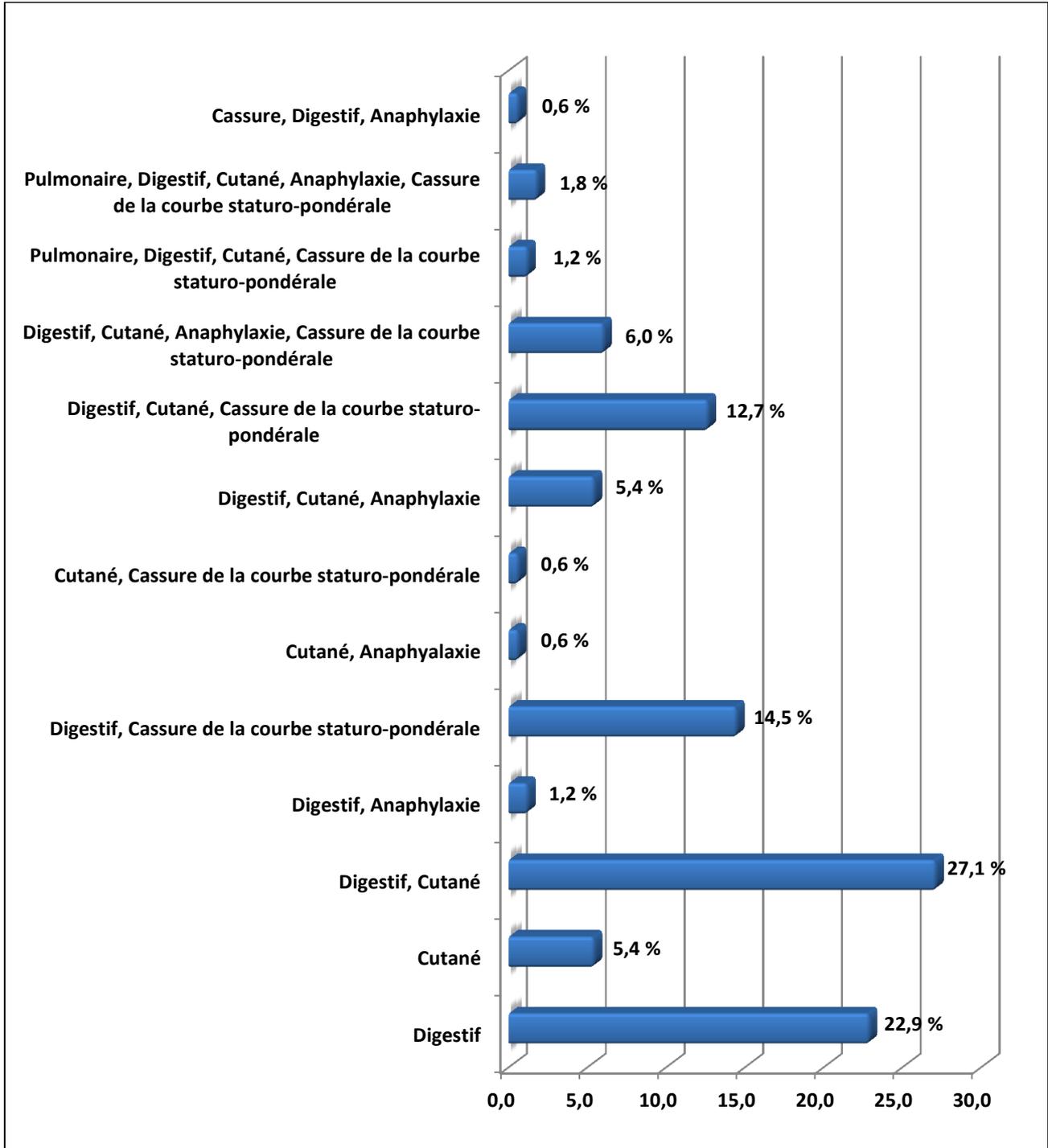


Figure 23 : Les tableaux cliniques annonciateurs de l'APLV

L'analyse des résultats montre que le tableau clinique annonciateur d'APLV le plus fréquent en consultation pédiatrique associe des symptômes digestifs et cutanés (27,1 %). En deuxième position, se place le syndrome digestif isolé avec un pourcentage de 22,9 % suivi d'un tableau digestif avec cassure de la courbe staturo-pondérale (14,5 %). Un autre tableau décrit par 12,7 % des pédiatres associe un syndrome digestif, des manifestations cutanées et une cassure de la courbe staturo-pondérale. Les manifestations pulmonaires et l'anaphylaxie ne sont pas fréquentes.

IV.3.5 Le diagnostic de l'APLV :

IV.3.5.1 Le diagnostic basé sur les données cliniques :

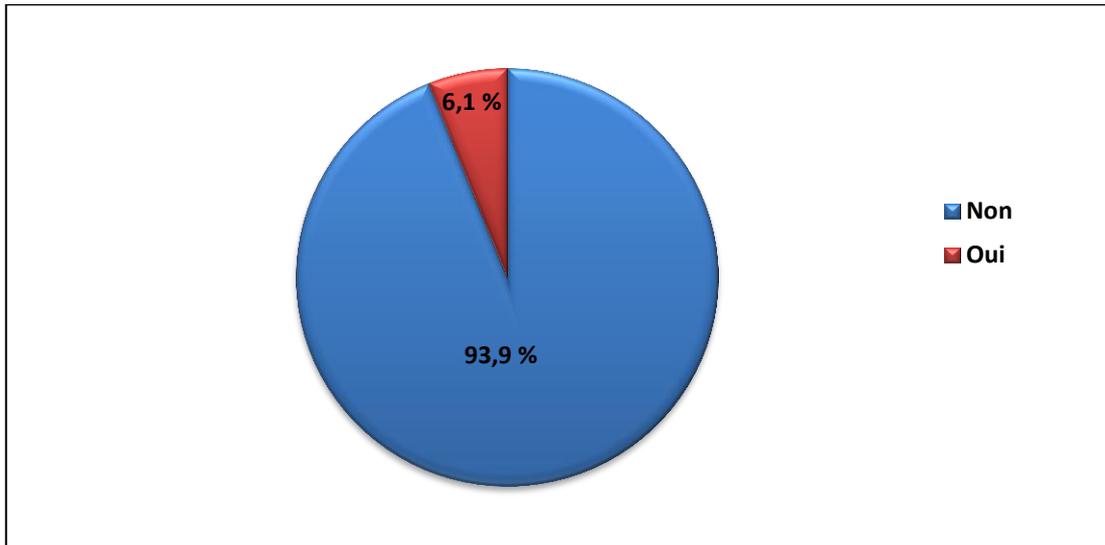


Figure 24 : Le diagnostic clinique de l'APLV

Pour poser le diagnostic de l'APLV, 6,1% des médecins pédiatres enquêtés se basent uniquement sur les données cliniques. Par contre, la majorité (93,9%) des spécialistes se réfèrent à d'autres tests.

IV.3.5.2 Les tests de confirmation de l'APLV :

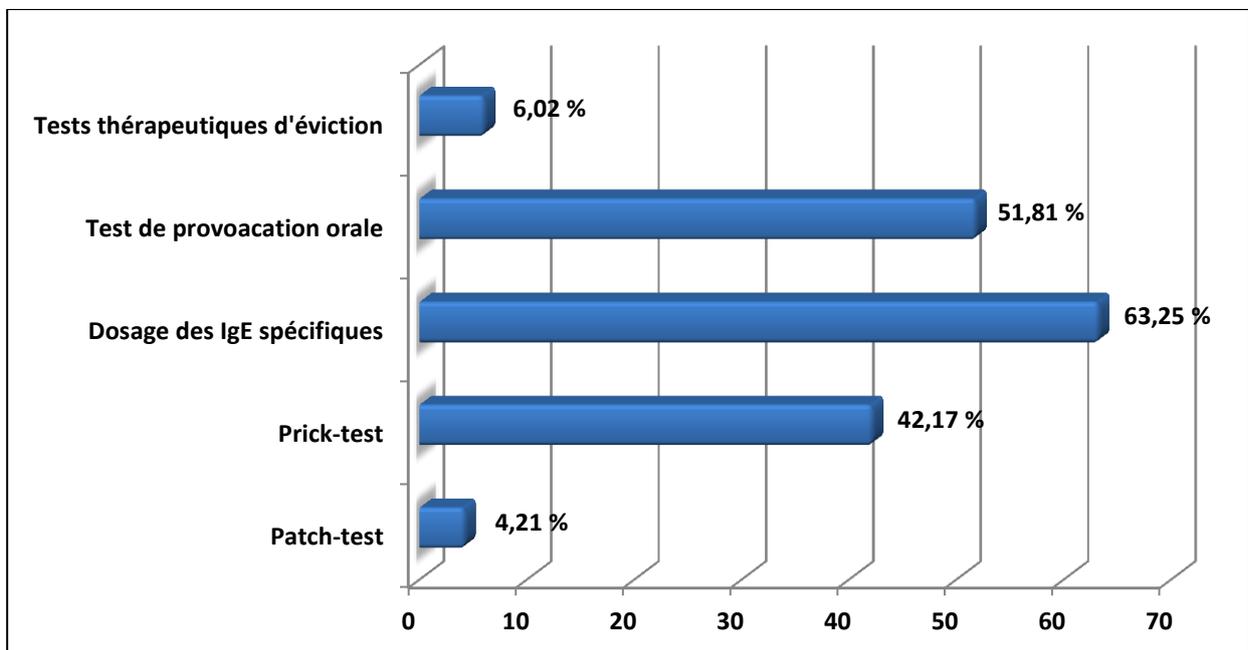


Figure 25 : Les tests de confirmation du diagnostic d'APLV

Pour confirmer le diagnostic de l'APLV, 63,25 % des médecins pédiatres prescrivent le dosage des IgE spécifiques, 51,81 % demandent le test de provocation orale et 42,17% le prick-test. Les tests thérapeutiques d'éviction et le patch-test sont rarement demandés avec des pourcentages de 6,02% et 4,21% respectivement.

On note que certains pédiatres demandent une association de tests pour confirmer le diagnostic de l'APLV.

IV.4 Des données relatives aux laits de substitution

IV.4.1 Les laits infantiles proposés par les pédiatres en cas d'impossibilité de l'allaitement maternel:

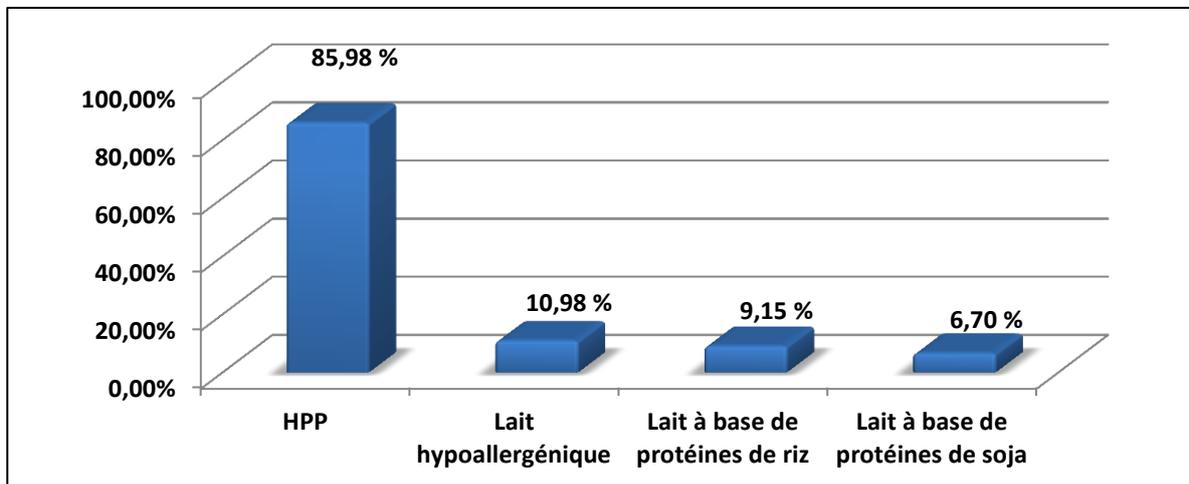


Figure 26 : Les laits infantiles proposés par les pédiatres en cas d'impossibilité de l'allaitement maternel

Les résultats de l'enquête montrent qu'en cas d'APLV avec impossibilité d'allaitement maternel, la plupart des médecins pédiatres prescrivent les HPP avec un pourcentage de 85,98%. Les laits hypoallergéniques et ceux à base de protéines de riz sont proposés par 10,98 % et 9,15 % des médecins respectivement alors que les laits à base de protéines de soja sont plus rarement prescrits avec un pourcentage de 6,70 %.

IV.4.2 Le développement d'allergie aux laits infantiles proposés :

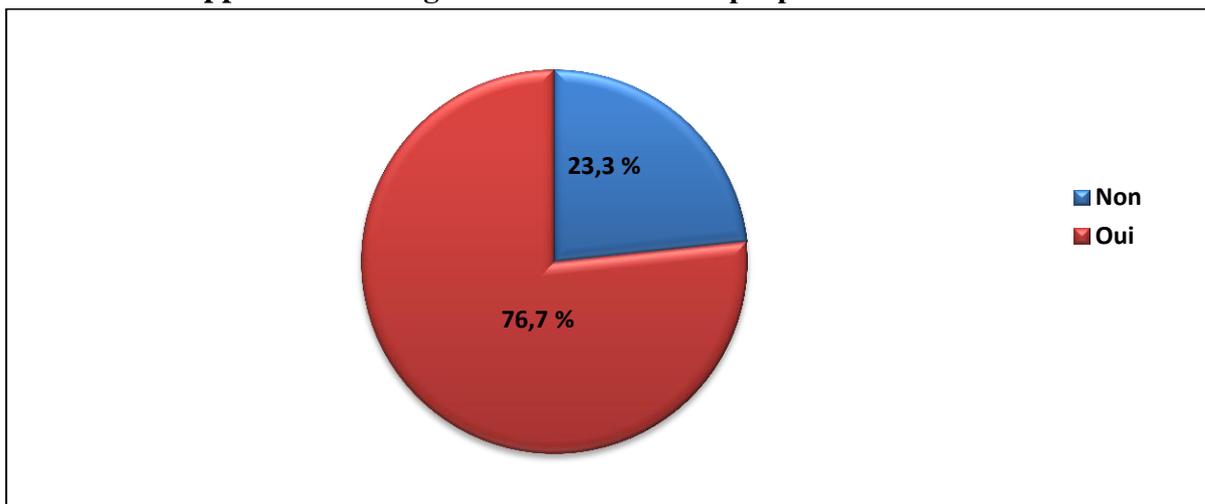


Figure 27 : Le développement d'allergie aux laits infantiles proposés

Selon 76,7 % des médecins, il est encore possible que les patients APLV développent une allergie aux différents laits de régime qui leur ont été proposés.

IV.4.3 La fréquence des allergies aux laits de régime proposés :

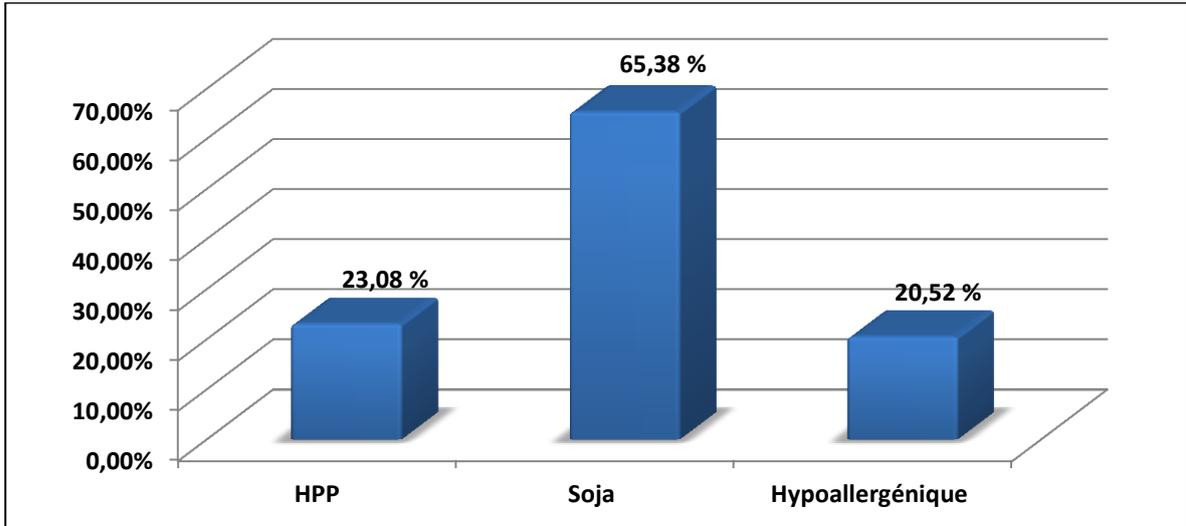


Figure 29 : La fréquence des allergies aux laits de régime proposés

Parmi les pédiatres ayant signalé la possibilité de développement d'allergie aux laits de régime proposés en cas d'APLV, 65,38% déclarent l'allergie aux laits à base de protéines de soja comme étant la plus fréquente suivie de l'allergie aux HPP ensuite l'allergie aux laits hypoallergéniques avec des pourcentages de 23,08% et 20,52% respectivement.

IV.4.4 La conduite à tenir en cas d'allergie aux laits de régime proposés :

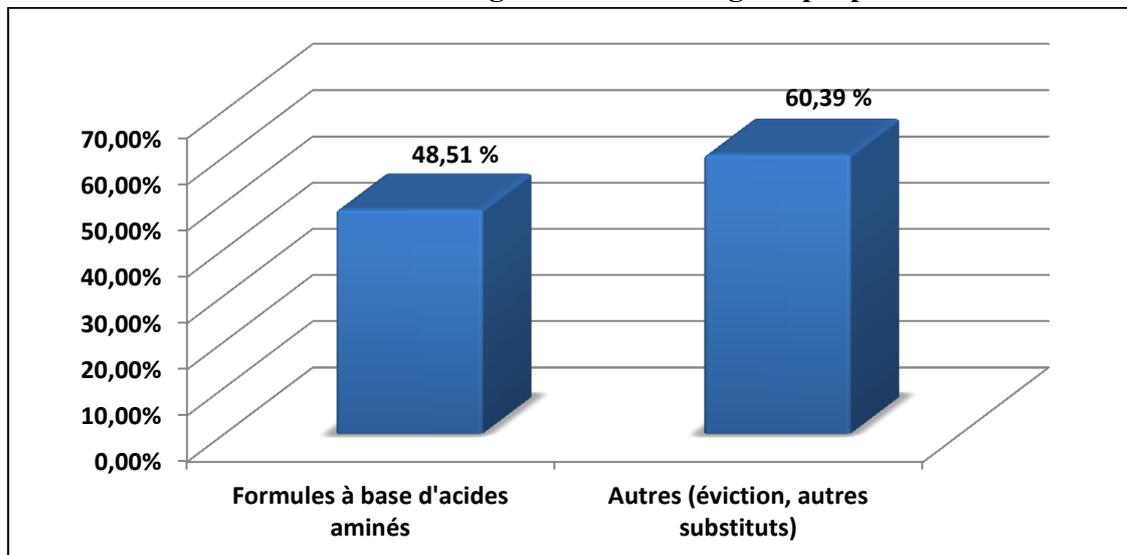


Figure 28 : La conduite à tenir en cas d'allergie aux laits de régime proposés

Dans 48,51 % des réponses des pédiatres, les formules à base d'acides aminés sont envisagées comme alternative en cas d'allergie aux laits de régime proposés. Dans 60,39 % des réponses, la conduite à tenir consiste à éviter le lait allergisant ou le remplacer par un autre substitut.

IV.4.5 La croissance infantile en cas de prise en charge précoce et adéquate :

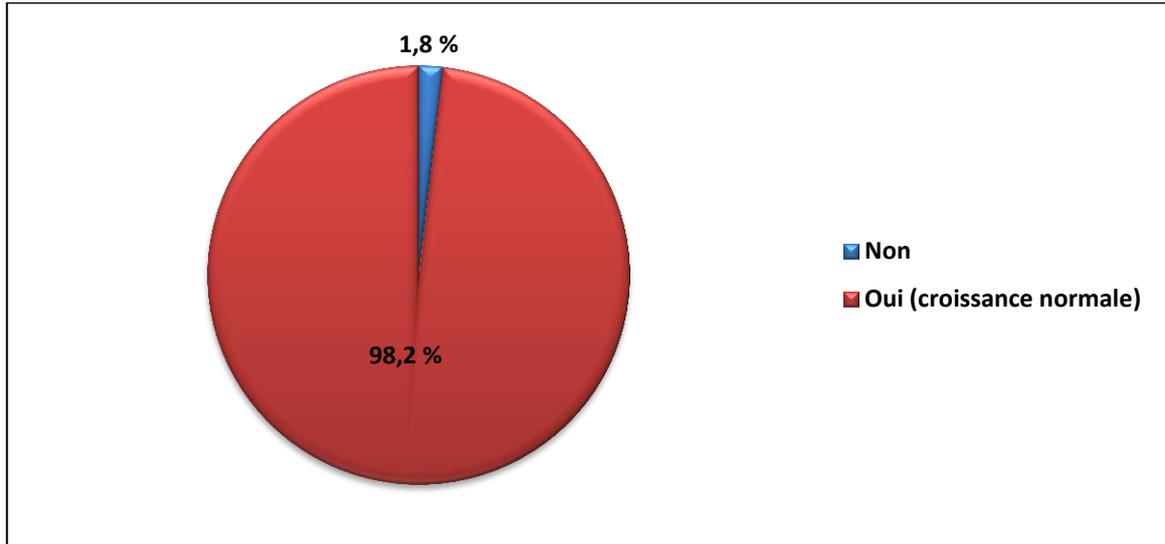


Figure 29 : La croissance infantiles en cas de prise en charge précoce et adéquate

La quasi-totalité des médecins pédiatres (98,2 %) estiment qu'une prise en charge précoce et adéquate garantit une croissance tout à fait normale des nourrissons et jeunes enfants atteints d'APLV.

IV.4.6 Les complications de l'APLV :

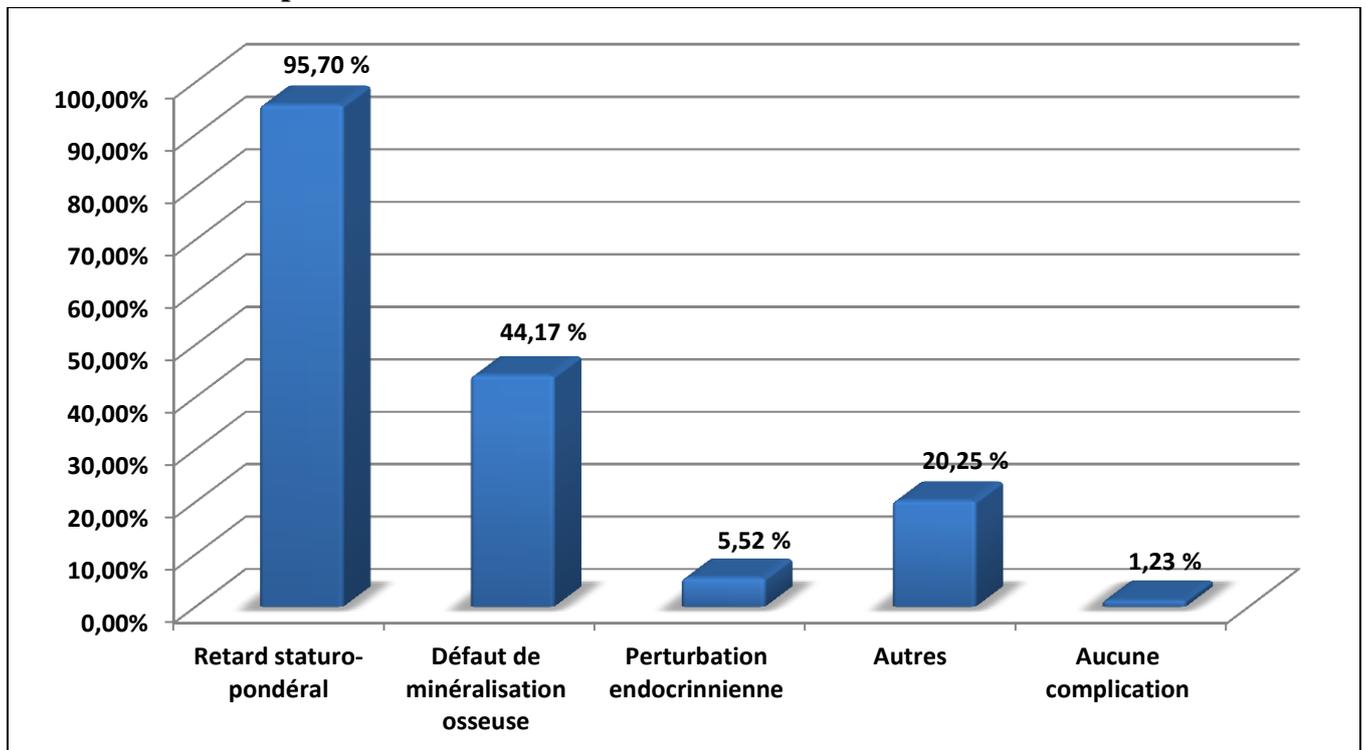


Figure 30 : Les complications de l'APLV

Selon les médecins, les complications sont prédominées par un retard staturo-pondéral (95,70 %), suivi par un défaut de minéralisation osseuse (44,17 %). Les perturbations endocriniennes, quant à elles, sont rares avec un pourcentage de 5,52 %.

IV.4.7 Les autres complications de l'APLV :

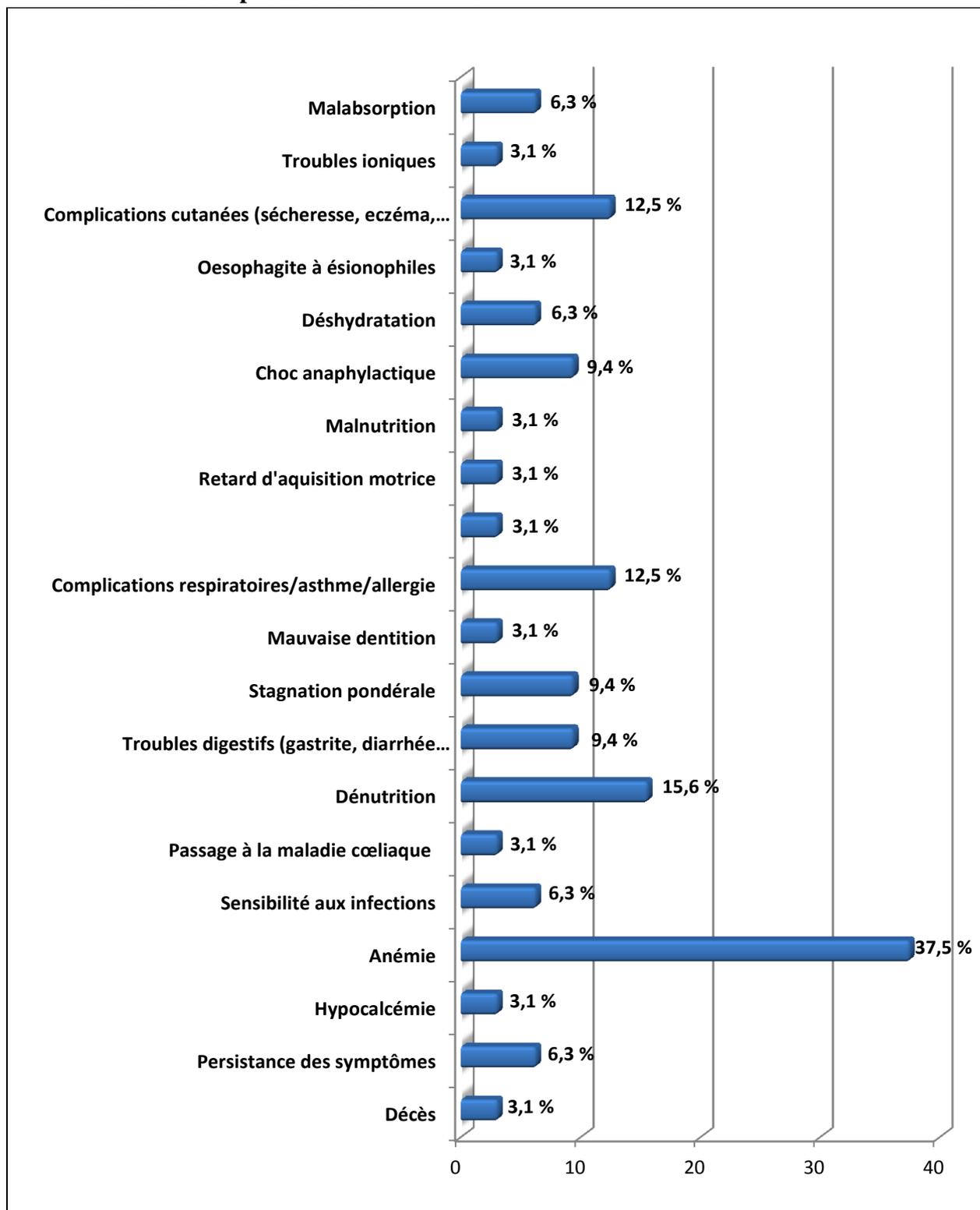


Figure 31 : Les autres complications de l'APLV

Les autres complications de l'APLV rapportées par les pédiatres sont très variées. L'anémie est majoritaire avec un pourcentage de 37,5 %, suivie de la dénutrition (15,6 %), des complications respiratoires (12,5 %), cutanées (12,5 %) et digestives (9,4 %). La stagnation

pondérale et le choc anaphylactique ont été signalés chacun dans 9,4 % des réponses et les autres complications étaient moins fréquentes.

IV.5 Des données relatives à la prise en charge des nourrissons allergiques :

IV.5.1 La proposition de supplémentation en cas d'APLV :

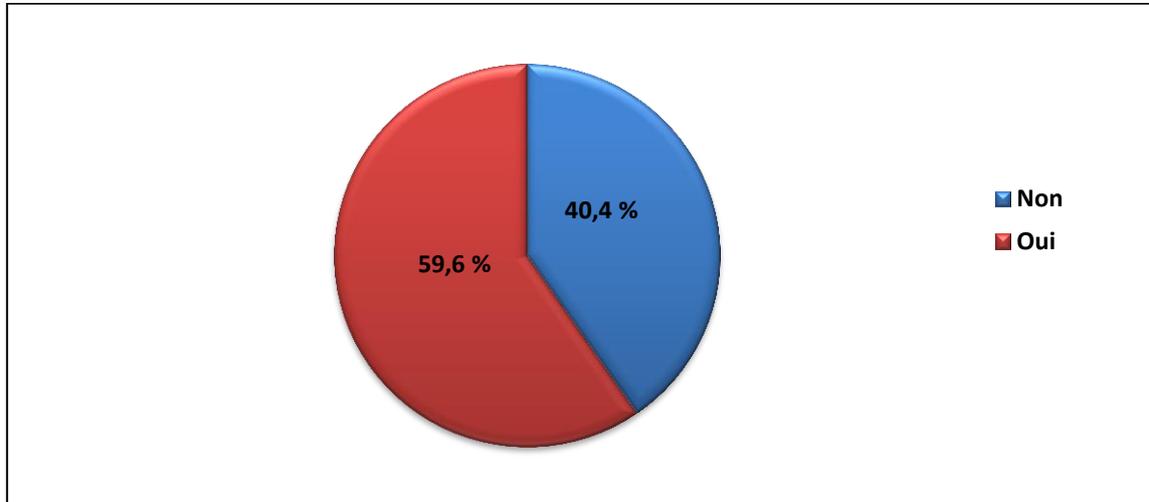


Figure 32 : La proposition d'une supplémentation se cas d'APLV

L'enquête a révélé que 59,6 % des pédiatres proposent une supplémentation aux patients avec une APLV contre 40,4 % qui ne le font pas.

IV.5.2 Les différentes supplémentations proposées :

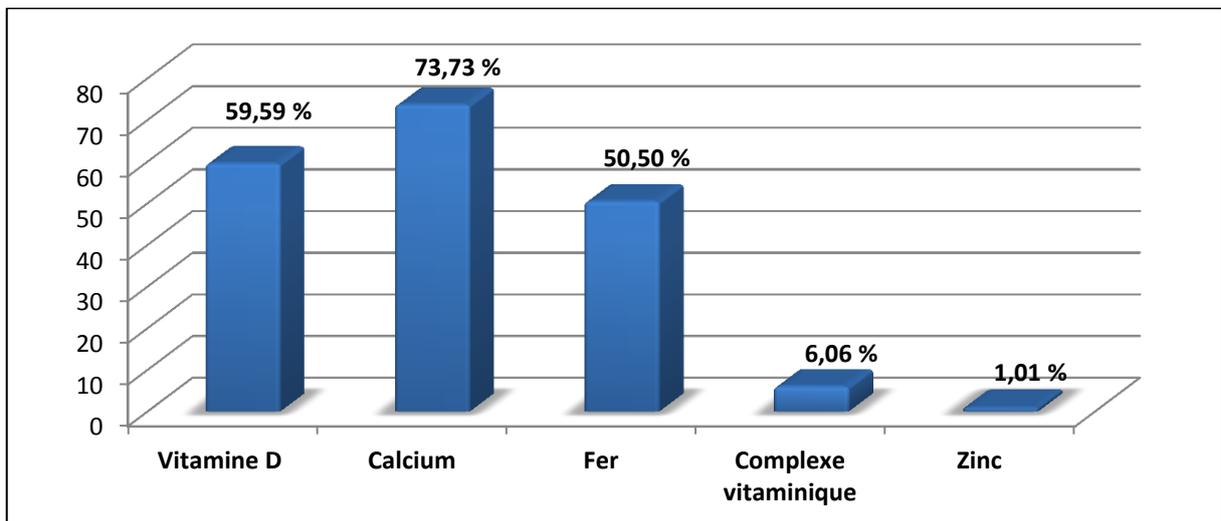


Figure 33 : Les différents supplémentations proposés

Les réponses des pédiatres montrent que le produit le plus prescrit en supplémentation est le calcium (73,73 %) suivi par la vitamine D (59,59 %) et le fer (50,50 %). Les complexes vitaminiques et le zinc ne sont que très rarement donnés par certains médecins, 0,06 % et 1,01 % respectivement.

Ces compléments sont souvent proposés en association.

IV.5.3 Le traitement de l'APLV :

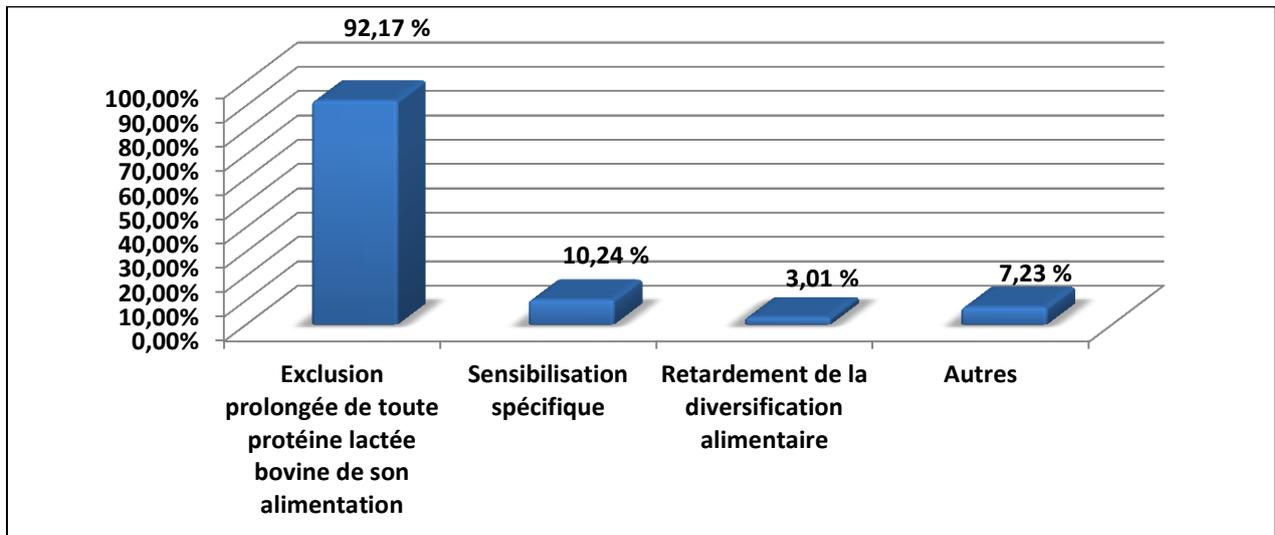


Figure 34 : Le traitement de l'APLV

Selon les réponses des médecins pédiatres, le traitement de l'APLV repose essentiellement sur l'exclusion prolongée de toute protéine lactée bovine de l'alimentation des nourrissons allergiques (92,17 %). La sensibilisation spécifique est retenue par 10,24 % des spécialistes interrogés et le retardent la diversification alimentaire des nourrissons allergiques par 3,01 % d'entre eux.

IV.5.4 L'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache :

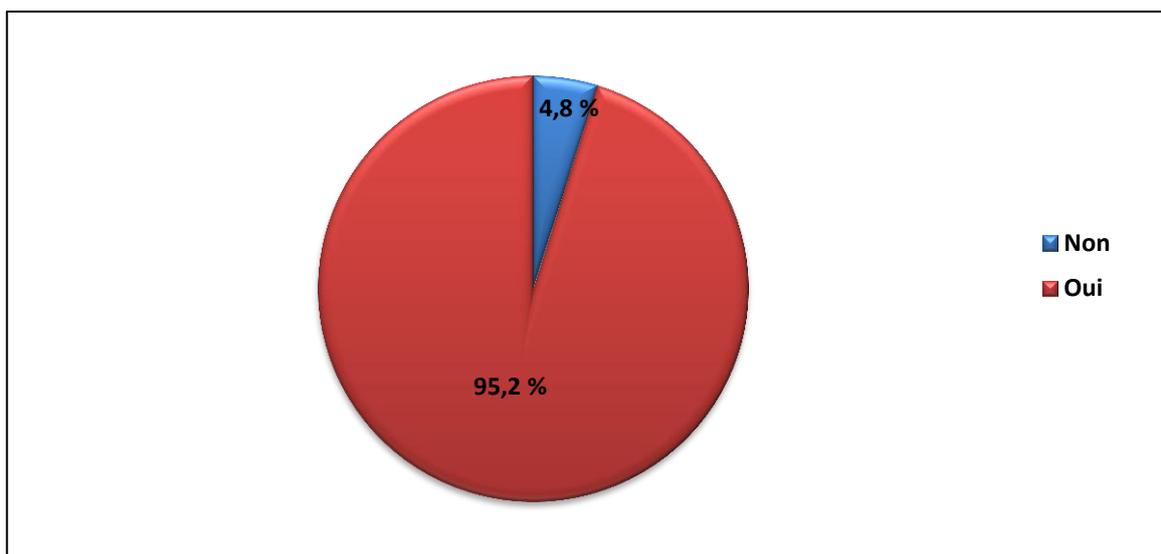


Figure 35 : L'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache

L'enquête a montré que 95,2 % des pédiatres indiquent une épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache en milieu hospitalier pour juger l'immunotolérance des enfants allergiques.

IV.5.5 L'âge d'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache :

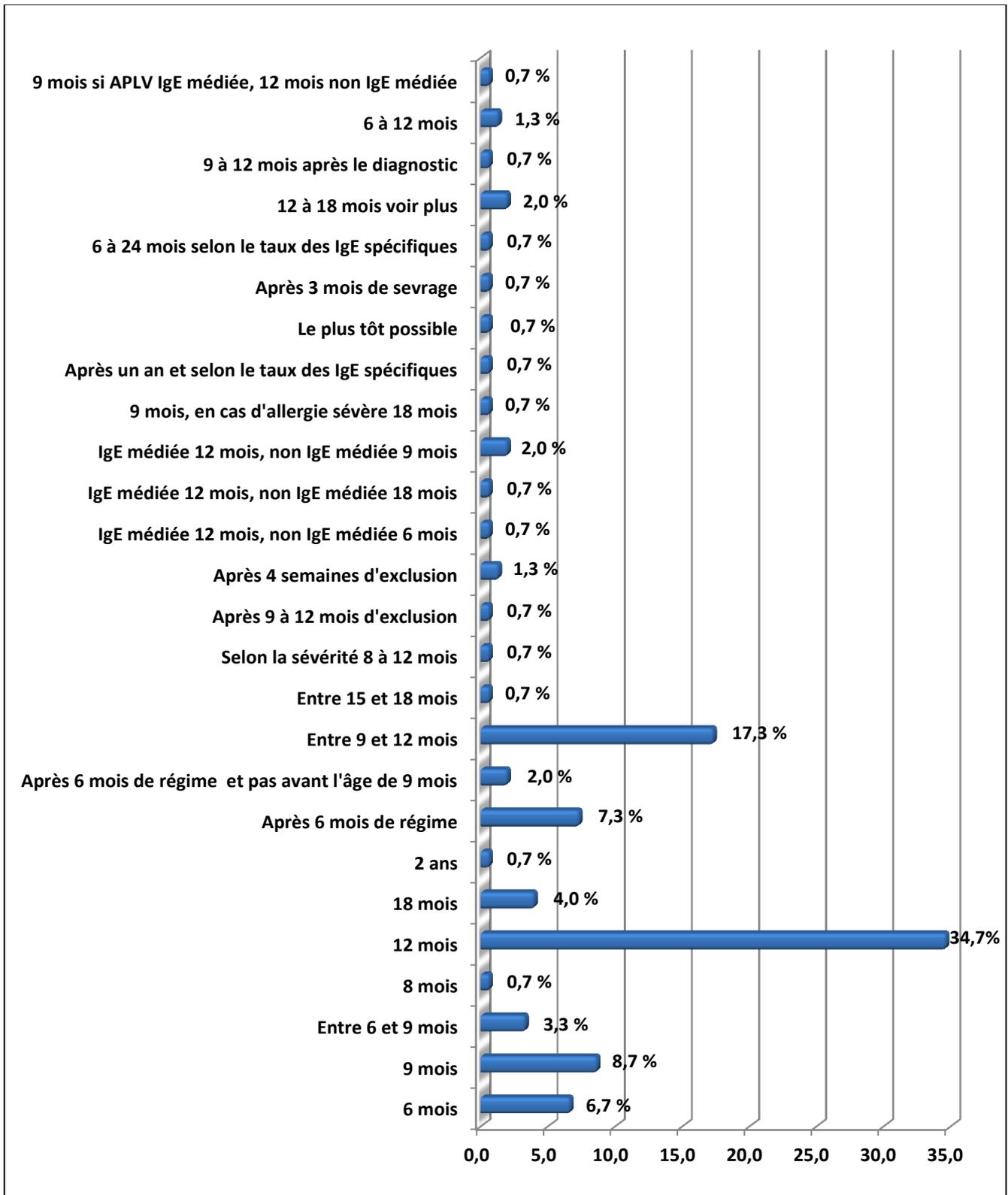


Figure 36 : L'âge d'indication de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache

Concernant l'âge de réintroduction des protéines lactées bovines, 34,7 % des pédiatres la demandent à l'âge de 12 mois, 17,13 % entre 9 à 12 mois, 8,7 % à l'âge de 9 mois et 7,3 % après 6 mois de régime d'exclusion.

IV.5.6 Les autres tentatives de réintroduction en cas d'échec de la première épreuve :

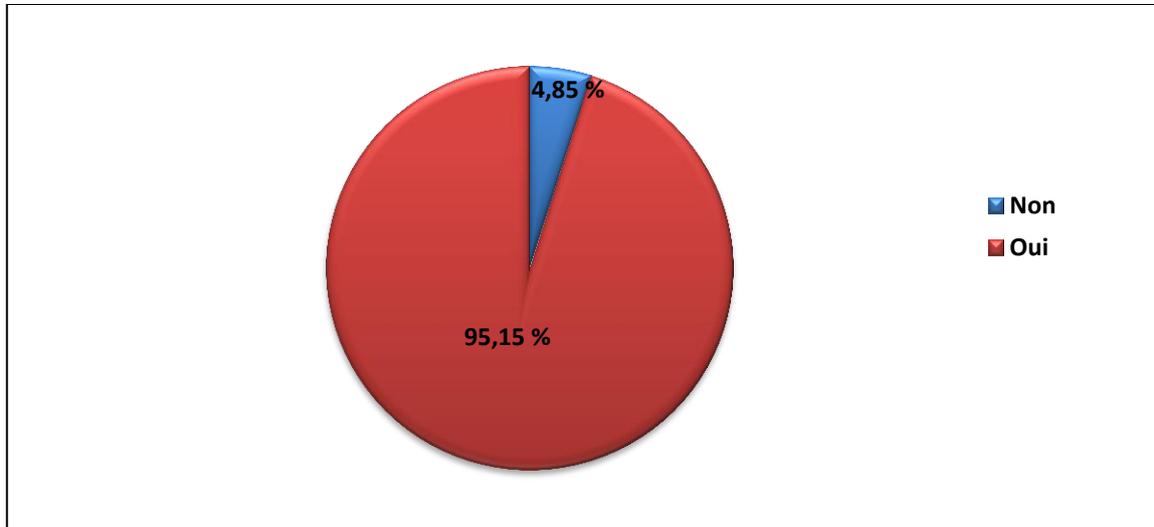


Figure 39 : Les autres tentatives de réintroduction en cas d'échec de la première épreuve

En cas d'échec de l'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache, autres tentatives auront lieu selon 95,15 % des pédiatres interrogés.

IV.5.7 La périodicité de l'épreuve de réintroduction des protéines lactées :

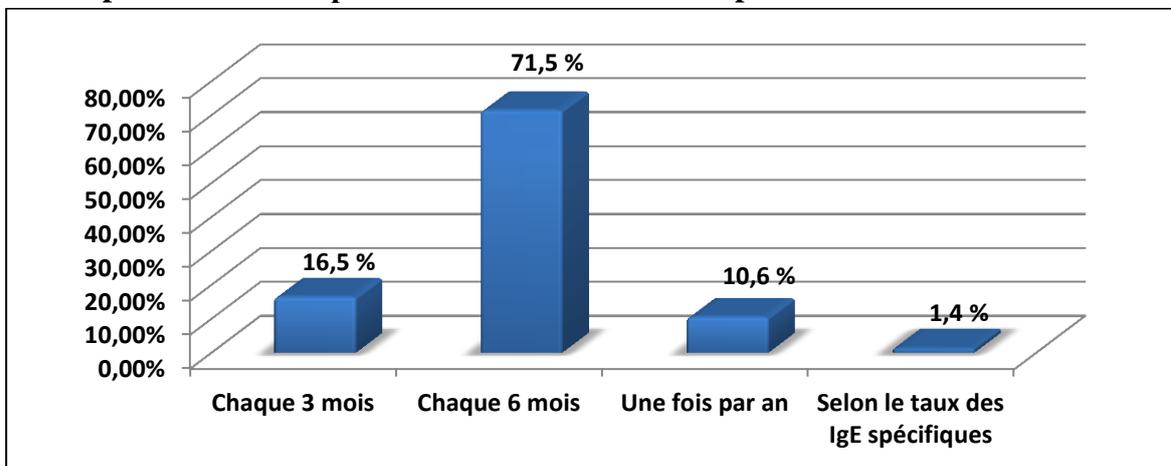


Figure 37 : La périodicité de l'épreuve de réintroduction des protéines lactées

L'épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache est répétée tous les 6 mois par 71,5 % des médecins, tous les 3 mois par 16,5 % des pédiatres et une fois par an par 10,6 % d'entre eux.

Par ailleurs, 1,4 % des spécialistes réintroduisent les protéines lactées en fonction du taux des IgE spécifiques.

IV.5.8 L'utilisation des listes restrictives des protéines :

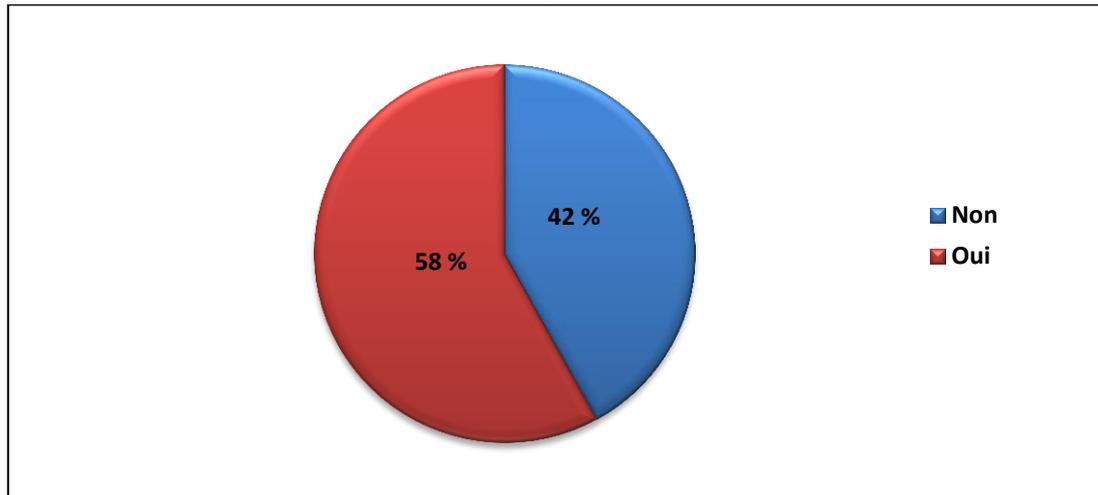


Figure 38 :L'utilisation des listes restrictives des protéines

Les résultats de l'enquête révèlent que 58 % des pédiatres utilisent des listes restrictives spéciales des protéines du lait de vache alors que 42 % ne les prennent pas en compte.

IV.5.9 La durée du régime d'éviction des protéines bovines :

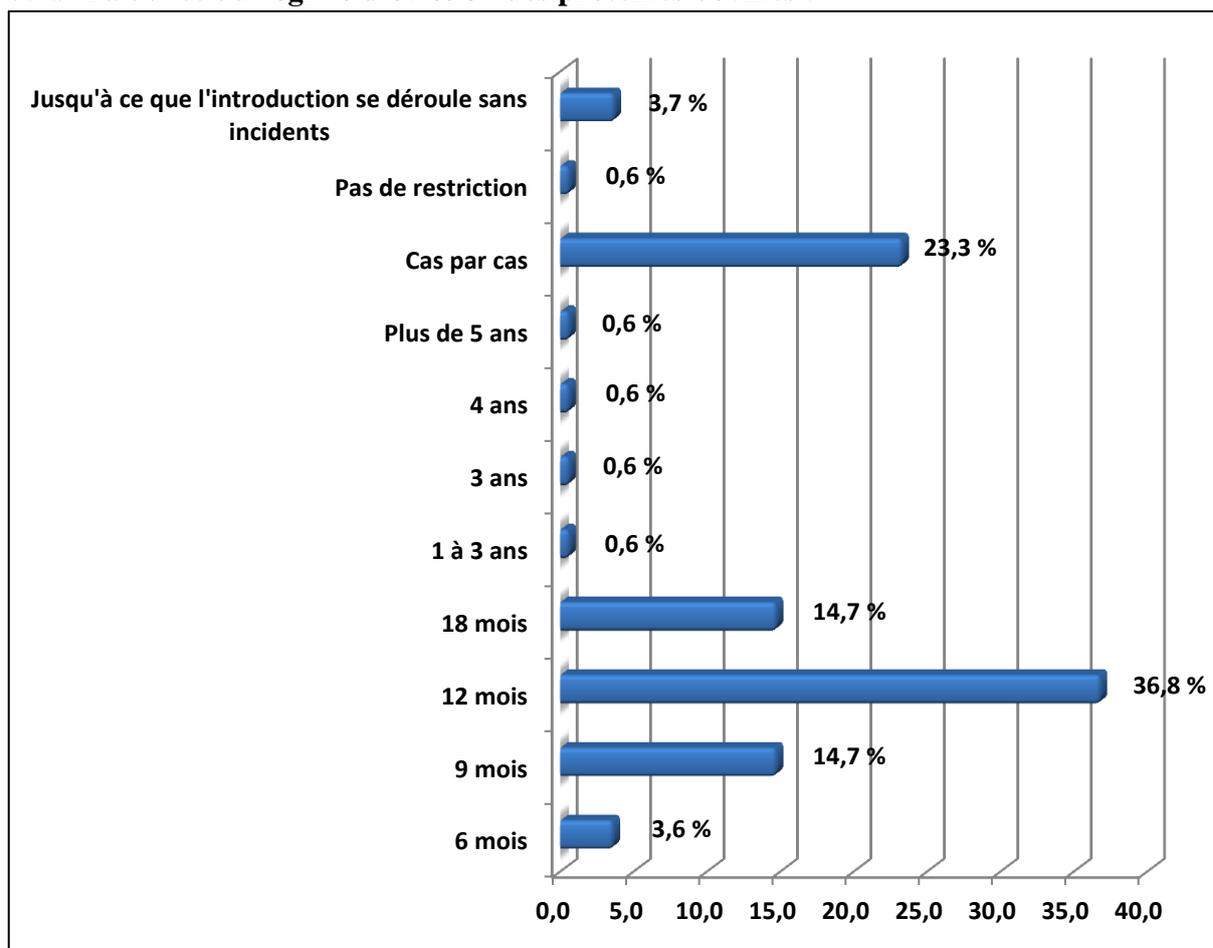


Figure 39 : La durée du régime d'éviction des protéines bovines

La durée du régime d'éviction est de 9 mois selon 14,7 % des pédiatres, 12 mois selon 36,8 % d'entre eux et peut aller jusqu'à 18 mois selon 14,7 % d'autres spécialistes.

D'autre part, 23,3 % des pédiatres interrogés trouvent que la durée du régime d'exclusion n'est pas fixe et qu'elle doit dépendre du cas diagnostiqué.

IV.5.10 L'âge de la diversification alimentaire en cas d'APLV :

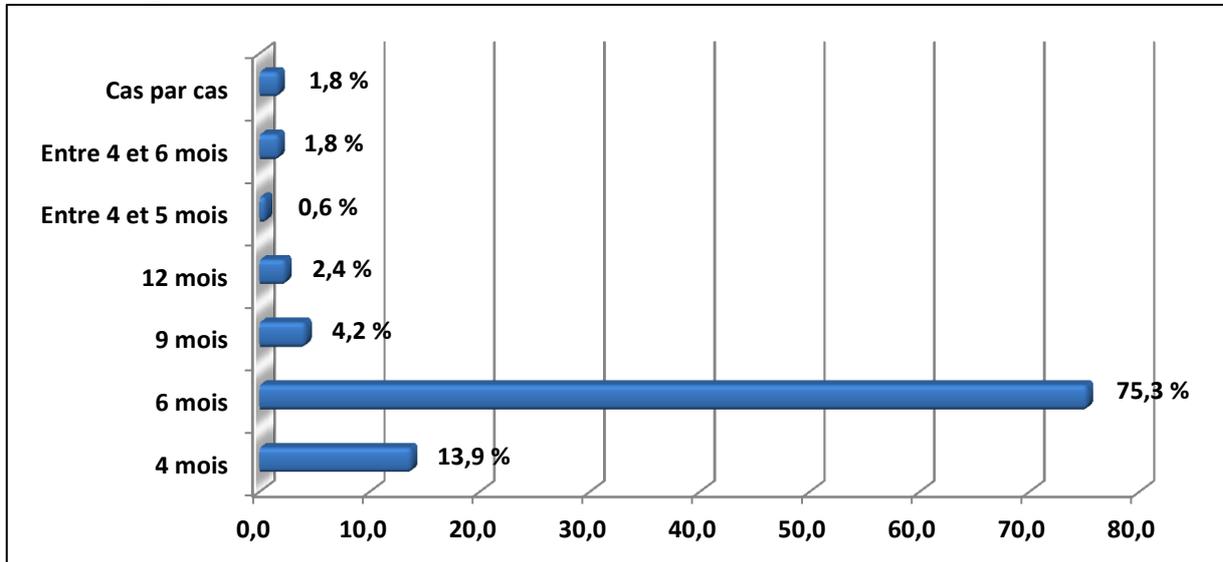


Figure 40 : L'âge de la diversification alimentaire en cas d'APLV

La plupart des pédiatres (75,3 %) recommandent la diversification alimentaire à l'âge de 6 mois, d'autres (13,9 %) préfèrent la commencer à l'âge de 4 mois.

IV.6 Des données relatives aux complications associées et l'évolution de la maladie :

IV.6.1 L'évolution de l'APLV :

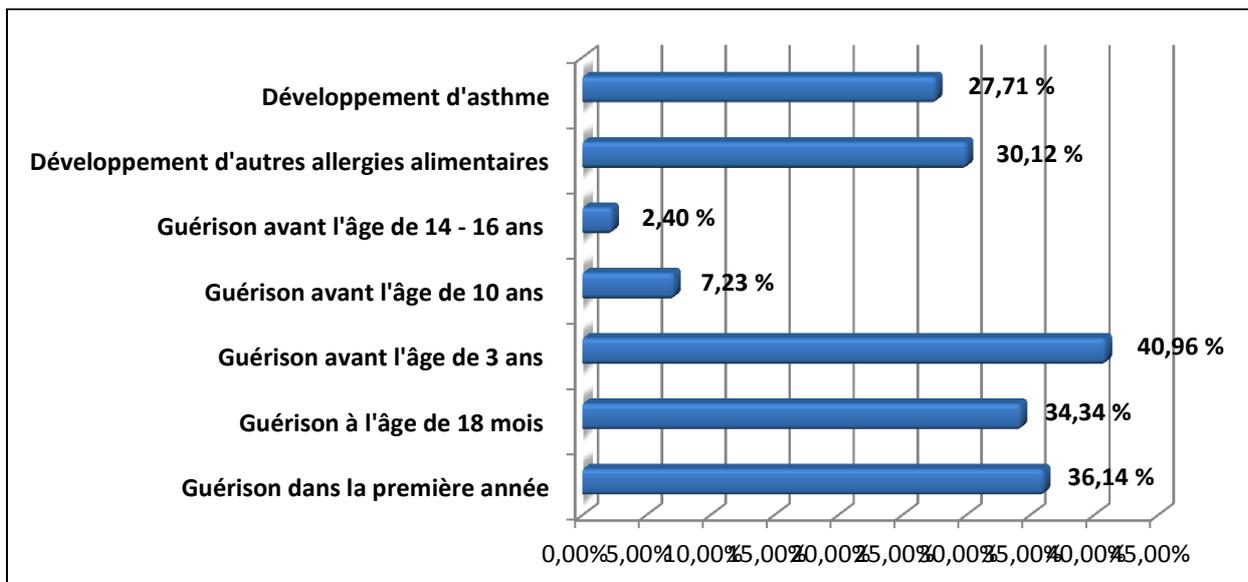


Figure 41 : L'évolution de l'APLV

Concernant l'évolution de l'APLV, les réponses des pédiatres sont variées. La guérison aura lieu dans la 1^{ère} année selon 36,14 % des réponses, à l'âge de 18 mois (34,34 %) et avant l'âge de 3 ans (40,96 %). Par ailleurs, 30,12 % et 27,71 % des médecins ont signalé, respectivement, la possibilité de développer d'autres allergies alimentaires et de passer à l'asthme allergique.

IV.7 Des données relatives aux mesures de prévention.

IV.7 .1 Les mesures de prévention en cas de terrain prédisposant à l'APLV :

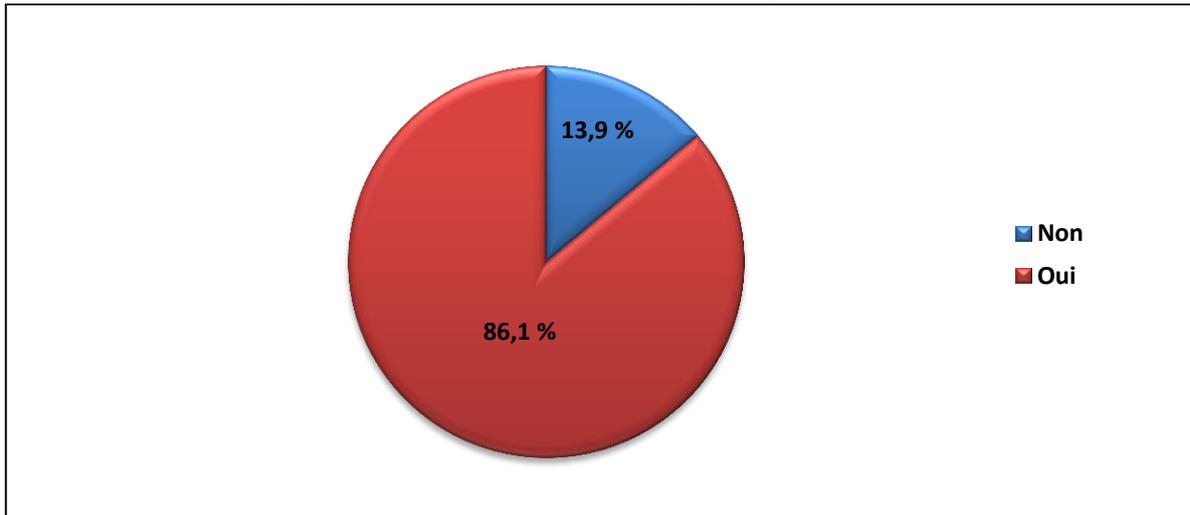


Figure 42 : Les mesures de prévention en cas de terrain prédisposant à l'APLV

86,1 % des médecins pédiatres enquêtés affirment qu'ils mettent en place des mesures de prévention en cas de terrain prédisposant à l'APLV, contre 13,9 % qui ne donnent pas de l'importance à la prévention.

IV.7 .2 Les mesures de prévention proposées en cas de terrain prédisposant à l'APLV :

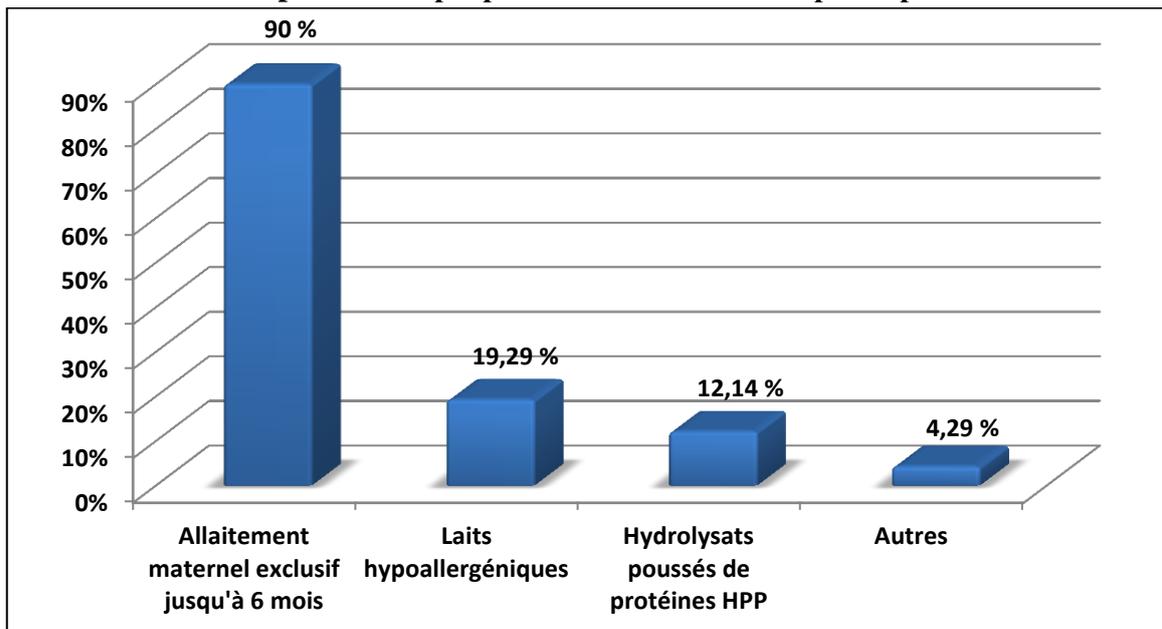


Figure 43 : Les mesures de prévention proposés en cas de terrain prédisposant à l'APLV

Pour prévenir l'APLV en cas de terrain prédisposant, la plupart des médecins pédiatres (90 %) préconisent l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois, 19,29 % proposent les laits hypoallergéniques alors que 12,14 % d'entre eux passent directement aux préparations d'hydrolysats poussés de protéines.

IV.7 .3 L'efficacité de l'éducation thérapeutique parentale en cas d'APLV :

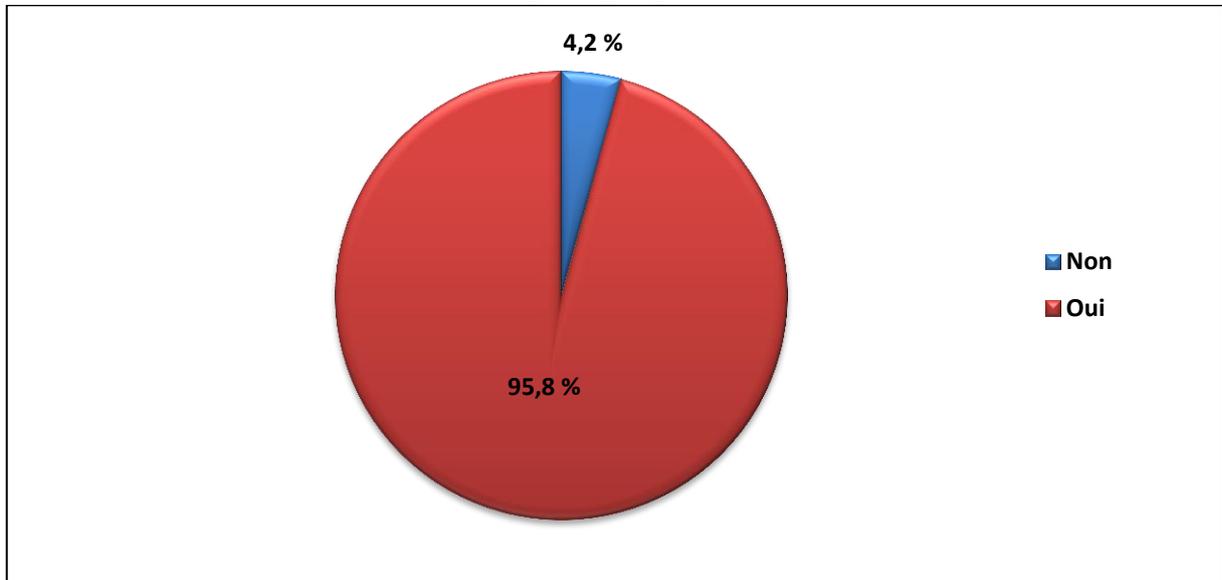


Figure 44 : L'efficacité de l'éducation thérapeutique parentale

La quasi-totalité des pédiatres (95,8 %) trouvent que l'éducation thérapeutique parentale est rentable sur le plan pratique.

Partie II : Évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles commercialisés en Algérie

Le dosage de l'aluminium par SAAFG dans les 40 échantillons étudiés a donné les résultats détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau VII).

Tableau VII : La teneur en aluminium dans les laits infantiles en poudre analysés en $\mu\text{g/g}$

Code de l'échantillon	Résultat en $\mu\text{g/g}$
01	0,28
02	0,47
03	0,11
04	0,38
05	0,33
06	0,30
07	0,85
08	1,02
09	0,44
10	0,45
11	0,24
12	0,15
13	0,19
14	0,13
15	0,23
16	0,25
17	0,67
18	0,51
19	1,99
20	0,42
21	0,41

22	0,68
23	0,15
24	0,37
25	0,51
26	0,35
27	0,18
28	0,33
29	0,18
30	0,23
31	0,54
32	0,26
33	0,50
34	0,28
35	0,27
36	0,36
37	0,12
38	0,09
39	0,49
40	0,37

D'après les résultats du dosage, la teneur en aluminium dans les échantillons des laits infantiles en poudre analysés est variable allant de 0,09 µg/g jusqu'à 1,99 µg/g.

Tableau VIII : La teneur en aluminium des laits infantiles en poudre (en $\mu\text{g/g}$) classés par catégorie

	Moyenne ($\mu\text{g/g}$)	Intervalle
Formules standards 1er âge	0,28	0,12 - 0,50
Formules standards 2ème âge	0,31	0,23 - 0,41
Formules standards 3ème âge	0,19	0,09 - 0,42
Formules spécialisées	0,52	0,38 - 0,68
Formules à base de protéines de soja	1,99	1,99
Formules pour prématurés	0,94	0,85 - 1,02

Les formules standards contiennent des teneurs en aluminium qui varient entre 0,09 et 0,50 $\mu\text{g/g}$. Ces valeurs sont plus faibles que celles des autres formules spécialisées, pour prématurés et à base de protéines de soja.

Les formules spécialisées, quant à elles, renferment une teneur moyenne en aluminium de 0,52 $\mu\text{g/g}$, supérieure à celles des formules standards et plus basse que celles des autres préparations.

Les taux d'aluminium dans les formules à base de protéines de soja est notablement plus élevé (1,99 $\mu\text{g/g}$) par rapport aux autres préparations infantiles.

Par ailleurs, les formules pour prématurés renferment des teneurs oscillant entre 0,85 et 1,02 $\mu\text{g/g}$ avec une moyenne de 0,94 $\mu\text{g/g}$. Ces chiffres sont nettement supérieurs à ceux des formules standards du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} âge et des formules spécialisées .

Discussion

Partie I : Étude des problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles commercialisés en Algérie

Pour réaliser cette étude, 166 médecins pédiatres algériens ont été interrogés, de février jusqu'au mois de mai de l'année 2021, dans diverses structures de santé publiques et privées de plusieurs Wilayas de l'Algérie.

L'analyse des différentes variables a permis de faire ressortir les aspects suivants :

La majorité des pédiatres enquêtés soit 90,97 % trouvent que l'allergie aux protéines du lait de vache prédomine les problèmes rencontrés avec les préparations des laits infantiles. Pauliat et Schoemaker trouvent que l'APLV est parmi les allergies alimentaires (AA) les plus fréquentes en pédiatrie courante (259,260), chez les enfants de moins de 15 ans, les PLV sont responsables de plus de 11 % des AA (261)

Dans la présente étude, 66,9 % des pédiatres jugent que l'APLV est un motif de consultation courant contre 27,7 % qui le trouvent rare. Selon une étude menée en France, en 2008, Benhamou et son équipe ont constaté que l'APLV est souvent diagnostiquée lors des consultations ; durant le premier semestre en 2006, 379 médecins pédiatres ont annoncé la présence de signes évocateurs d'APLV chez 6415 nourrissons de moins de 6 mois. (262)

Dans une étude menée à Constantine au niveau des unités de Prévention Maternelle et Infantile (PMI), parmi 770 parents interrogés 28 (3,64 %) ont signalé la présence d'une APLV chez leurs enfants. (263)

En Algérie, en 2021, une étude a été réalisée par Boughellout dans 9 wilayas du Nord-Est algérien chez 9305 nourrissons et elle a fait ressortir une prévalence d'APLV de 3,17 % entre 0 à 3 ans (264)

Le suivi de 1079 nouveau-nés au cours de leur première année dans l'étude de Jakobsson a permis de diagnostiquer 1,9 % intolérants aux PLV (265)

Les études de Jacopsen et Lindberg de suède, Bock des États-Unis et de A. Host et S. Halken ont montré des prévalences d'APLV qui ne dépassent pas 5 %. (265–267)

Les différences minimales des taux sont dues aux variétés interrégionales mais aussi à l'activité professionnelle des mères, l'ignorance des bénéfices de l'allaitement maternel et au manque de sensibilisation à grande échelle sur l'importance de l'allaitement maternel exclusif durant les premiers 6 mois de vie. Le lait maternel permet une meilleure installation du microbiote intestinal, qui joue un rôle clé dans l'équilibre du système immunitaire (268).

D'autre part, 73,8 % des médecins ont constaté qu'il y a une augmentation de l'incidence de l'APLV durant ces dernières années.

Cette augmentation est due essentiellement à un déficit de maturation du système immunitaire du nouveau-né, à une hygiène accrue et à l'utilisation exagérée des antibiotiques

provoquant un changement d'établissement des bactéries commensales intestinales durant les premiers mois de vie(269)

Selon les résultats de l'enquête, les cas d'APLV IgE non médiée « réaction retardée » sont plus fréquents en consultation pédiatrique (66,7 % des réponses) que les cas d'APLV IgE médiée « réaction immédiate » (26,1 % des réponses).

D'après DE BOISSIEU, le diagnostic des formes APLV non IgE médiées est généralement difficile, les manifestations cliniques sont souvent chroniques et non spécifiques et le diagnostic se fait seulement par les patch-tests.(270)

En 2013, les recherches de O. Ibsaine et coll au CHU Hussein Dey (Alger) lors d'un suivi de 995 nouveau-nés jusqu'à l'âge d'un an ont montré une incidence d'APLV IgE médiée de 1,1 % (271)

Selon les résultats trouvés par Martorell, une allergie IgE- médiée a été confirmée chez 58 % des nourrissons et seulement 4 % ont présenté une hypersensibilité non IgE-médiée(272)

Au Danemark une étude cohorte a été réalisée par Host chez 1749 nouveau-nés de la commune d'Odense prospectivement pour le développement d'une allergie au lait de vache médiée ou non par les IgE au cours de leur première année .D'après les résultats des tests de piquûre cutanée (>2+) et/ou le test de RAST > classe 2, 16 nourrissons parmi 39 APLV ont été classés comme ayant une APLV à médiation IgE au moment du diagnostic, et cinq autres lors du réexamen à 1 an, donnant un total de 21(266)

La différence entre ces taux est liée à la valeur seuil des IgE spécifiques nécessaire au diagnostic des formes IgE médiées, les valeurs seuil varient d'une étude à l'autre de 0,35 à 3,5 kUI/L. En effet, il n'existe pas de valeur seuil des IgE spécifiques bien déterminée pour le diagnostic des formes IgE dépendantes. La valeur seuil de probabilité clinique négative fournie par DRACMA est < 0,35 kUa/L(270)

Concernant l'âge de début de l'APLV, les réponses des médecins sont partagées à parties égales entre les intervalles « avant 3 mois » et « entre 3 et 6 mois » (51,8 %). Seule une minorité négligeable (0,6 %) a répondu que l'APLV apparait entre 6 et 12 mois. Ces résultats concordent avec les données de plusieurs études.

En 2015, l'étude de Boughellout a montré un taux d'apparition de 42,85 % au premier mois allant jusqu'à 75 % pendant les trois premiers mois(263) . Une autre étude réalisée à Annaba en 2010, lors du suivi de 822 nourrissons, a montré que 60 % ont présenté une allergie aux PLV durant le premier mois et plus de 80 % des nourrissons durant les trois premiers mois(15).En 2006, Martorell et coll ont trouvé, lors d'une étude multicentrique chez 409 enfants suspectés allergiques aux protéines du lait de vache, que la première réaction au lait de vache s'est produite dans 95 % des cas avant l'âge de 6 mois(272).Ces manifestations précoces sont dues essentiellement à l'introduction précoce de biberons sensibilisateurs(273) , lorsque l'allaitement maternel est impossible, insuffisant ou pas choisi(274)

94,6 % des médecins pédiatres ont affirmé que l'atopie est un facteur prédisposant à l'APLV fréquemment retrouvé chez les malades diagnostiqués à leur niveau. Korol a confirmé cette relation lors d'une étude de 180 enfants chez qui on a diagnostiqué une hypersensibilité au lait de vache, des allergies ont été observées dans 163 familles (91,1 %), touchant respectivement 55,5 %, 36 % et 50 % des mères, des pères et des frères et sœurs des patients(275)

Bousquet a montré également que les antécédents familiaux d'atopie sont responsables de maladies atopiques chez 82 % des enfants, lors d'une étude de suivi portant sur 1651 enfants de moins de 7 ans(276)

Dans l'étude de Ibsaine, les résultats montrent une augmentation d'APLV à 4,4 % chez les enfants nés de parents atopiques(271)

Sanz Ortega et son équipe ont montré que les nourrissons qui présentent des antécédents d'atopie familiale chez deux membres de la famille au premier degré, ont une probabilité de 3,8 % de développer une APLV dans la première année(277)

Donc les enfants nés de parents atopiques ont un risque majeur de développer une allergie au lait de vache.

L'enquête a montré que le type d'allaitement influence l'apparition d'APLV. L'introduction des biberons sensibilisateurs dès la naissance constitue un facteur de risque de déclenchement des réactions allergiques contre les protéines du lait de vache selon 80,36 % des pédiatres. La réponse majoritaire des pédiatres figure aussi dans de nombreuses études. Ainsi, Ghisolf avait trouvé que les nourrissons ayant reçu à un âge précoce des biberons de lait maternisé puis sevrés rapidement ont de fort risque de développer une allergie aux protéines du lait de vache(278) . Et d'après l'étude de Bouchetara en 2018, 41,40 % des patients APLV avaient reçu un allaitement mixte(61).

Il n'y a que 13,8 % des pédiatres enquêtés qui trouvent que l'accouchement par voie haute (césarienne) constitue un facteur de risque pour l'APLV .Metsala avait trouvé qu'une césarienne (rapport de cotes (OR) ajusté = 1,18, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,10, 1,27) et un âge maternel élevé (> ou = 35 ans ; OR ajusté = 1,23, IC à 95 % : 1,11, 1,36) étaient associés à un risque accru d'APLV (279).Eggesbo a montré une relation entre la césarienne et l'allergie aux protéines du lait de vache et a trouvé qu'il y'a deux fois plus de risque de développer une APLV chez les enfants nés par césarienne par rapport à ceux nés par voie basse(280).Ce risque peut être lié à un défaut de colonisation par les bactéries commensales(281)

La prématurité, quant à elle, a été incriminée comme facteur favorisant l'apparition d'APLV par 18,1 % des pédiatres interrogés. Dans l'étude de Bouchetara, 6,6 % des enfants nés prématurés développent par la suite une APLV(61).La prématurité a été considérée comme un facteur de risque dans l'étude de ToroMonjaraz (2015) en raison de l'immaturation de la barrière gastro-intestinale ce qui augmente la probabilité de développer des allergies alimentaires. Cependant les résultats ont montré par la suite qu'il n'y a pas de lien évident entre la prématurité et le développement d'APLV (282).

D'autre part, l'urbanisation a été incriminée comme facteur favorisant la survenue d'APLV par 15,4 % des médecins interrogés seulement. Van Ree trouve que les allergies alimentaires ont connu une hausse vertigineuse dans le monde riche au cours de la dernière décennie. La croissance économique et l'urbanisation devraient également entraîner une prévalence accrue des allergies alimentaires(283). En effet, l'amélioration des conditions de vie surtout dans les pays industrialisés, la vaccination généralisée, l'hygiène accrue et l'utilisation d'antibiothérapies dès la petite enfance permettent de changer la flore intestinale du nouveau-né en favorisant la survenue d'allergies infantiles « l'hypothèse de l'hygiène ».(269,284)

Parmi les pédiatres enquêtés seule une minorité soit 7 % a incriminé le niveau socio-économique élevé comme facteur prédisposant à l'APLV et 3,2 % le niveau socio-économique bas. Selon l'étude de Metsala, le faible statut socio-économique(OR ajusté = 0,65, IC à 95 % : 0,59, 0,71) était associé à une diminution du risque d'APLV. Cependant, les preuves de l'association entre le statut socio-économique des parents et les maladies allergiques chez les enfants sont controversées(279).

Selon les médecins ayant participé à la présente étude, le tableau clinique annonciateur d'APLV le plus fréquent en consultation pédiatrique associe des symptômes digestifs et cutanés (27,1 %). En deuxième position, se place le syndrome digestif isolé (22,9 %) suivi d'un tableau digestif avec cassure de la courbe staturo-pondérale (14,5 %). Un autre tableau décrit par 12,7 % des pédiatres associe un syndrome digestif, des manifestations cutanées et une cassure de la courbe staturo-pondérale. Les manifestations pulmonaires et l'anaphylaxie ne sont pas fréquentes. Ces constatations sont en accord avec les données de la littérature :

Le taux des manifestations digestives chez les nourrissons avec une APLV dans l'étude de Bouchetara est de 93,76 %(61). Tandis que le pourcentage des signes cutanés rapporté par Host et Halcken est de 64 %(266). D'autre part, d'après les résultats du suivi de 770 enfants âgés de 0 à 3 ans à Constantine le risque d'anaphylaxie est évalué à 14,28 %(263).

D'après une étude transversale observationnelle qui a été réalisée auprès de 9478 patients évalués par 30 gastro-entérologues pédiatriques pendant 40 jours, Vieira a constaté une forte prévalence dure tard staturo-pondéral (23,9 %) expliqué par les symptômes gastro-intestinaux et la présence d'APLV.(285)

Pour confirmer le diagnostic de l'APLV, 63,25 % des médecins pédiatres trouvent que le dosage des IgE spécifiques est utile en terme d'efficacité et de spécificité. Ce résultat se situe à un niveau intermédiaire entre des taux montrés par certaines études allant de 56,43 % à 73 %.(61,272,286).

En 2005, Saarinen et coll ont détecté 86 nourrissons ayant une APLV IgE dépendante soit 73 % parmi 188 nourrissons ayant une APLV confirmée(286)

Martorell a trouvé que parmi 409 nourrissons soupçonnés d'être atteints d'APLV, 58 % avaient des taux d'IgE spécifiques au lait de vache au moment du diagnostic(272). Les dosages d'IgE spécifiques réalisés par Bouchetara lors du suivi de 1041 nourrissons étaient positifs dans 56,43 % des cas(61)

À cause de la discordance des résultats lors du dosage des IgE spécifiques et de la variabilité des seuils sélectionnés pour chaque allergène alimentaire d'une étude à l'autre, la performance diagnostique de ce test reste discutable et donc le dosage isolé des IgE spécifiques pour le diagnostic des allergies alimentaires n'est pas recommandé. En plus, le dosage systématique des IgE spécifiques n'a pas d'intérêt en absence des manifestations allergiques, il est préconisé en première intention devant des signes allergiques isolés, récidivants, et en relation évidente avec l'aliment incriminé. (287).

51,81 % des pédiatres interrogés utilisent le test de provocation orale comme moyen de diagnostic. Ce résultat semble plus élevé que celui de Bellini qui a réalisé au cours de son étude (en 2014) 36,2 % TPO seulement.(288).Les TPO pour le diagnostic n'ont pas été faits de façon systématique, ils ont été utilisés surtout pour tester la tolérance aux PLV. Selon Nicolaou, la réintroduction des PLV était couramment tentée lorsque les enfants atteints d'APLV étaient plus susceptibles d'avoir développé une tolérance(289)

Seulement 42,17 % des pédiatres enquêtés utilisent le prick-test pour confirmer le diagnostic de l'APLV alors que Bouchetara avait trouvé une efficacité de ce test chez 56,30 % des patients allergiques(61), Ngamphaiboon 61,4 % (290), Saarinen 61 % (291) et Martorell un pourcentage de 71 % (272)

Ce plus faible taux peut être du à la moins bonne sensibilité des prick-tests dans les APLV non IgE dépendantes, dont ils sont positifs dans 24 % des cas seulement(292) .

Les tests thérapeutiques d'éviction et le patch-test sont rarement demandés avec des pourcentages de 6,02 % et 4,21 % respectivement .En 2014, les recommandations indiquent que les patch-tests ne sont pas préconisés pour le diagnostic des allergies alimentaires à cause de leur faible reproductibilité(293) .

En cas d'impossibilité de l'allaitement maternel, 85,98 % des pédiatres préconisent les préparations des hydrolysats poussés de protéines .La majorité des nourrissons et des enfants atteints d'APLV tolèrent une formule fortement hydrolysée avec du lactosérum ou de la caséine .Ces formules ne provoquent pas de réactions allergiques dans 90% des cas présentant une allergie confirmée aux protéines du lait de vache (294). Selon une étude randomisée de Reche et coll, les HPP étaient bien tolérés et suffisamment nutritifs pour la croissance du nourrisson (295).

10,98 % des médecins proposent les laits hypoallergéniques. Il est déconseillé d'utiliser ces laits en raison des réactions croisées qui peuvent être engendrées chez 50 % des cas (296). Dans une étude cohorte menée en France chez 477 nourrissons nourris exclusivement au biberon dès la naissance ,Betoko Bapoma et son équipe montrent que le choix de ces préparations n'a aucune relation avec les antécédents allergiques familiaux ($p = 0,22$) mais plutôt, il dépend de l'état de santé des nourrissons et de médecin traitant(297)

D'autre part,9,15 %des médecins préfèrent les laits à base de protéines de riz .Le riz est l'un des aliments de base à faible potentiel allergisant, réagissant chez 1 % des enfants allergiques(298). Fiocchi a montré selon une évaluation clinique prospective de la tolérance à une formule hydrolysée à base de riz que c'est une alternative possible non seulement pour les

enfants souffrant d'allergies multiples, mais aussi pour les enfants allergiques au lait de vache(299).

Les formules à base de protéines de riz hydrolysées sont très bien tolérées, les limites d'utilisations résident dans leur disponibilité et leur goût amer(296). De plus, les protéines de riz ont une qualité nutritionnelle médiocre, et de ce fait, ces préparations ferment des taux élevés en protéines pour assurer des besoins nutritionnels identiques aux formules infantiles basées sur les PLV(300). Ces justifications peuvent expliquer leur faible taux de prescription par les pédiatres interrogés.

Le recours aux laits à base de protéines de soja est très rare, ils sont prescrits par seulement 6,7 % des médecins enquêtés.

Ces formules sont bien tolérées chez les nourrissons avec une APLV IgE médiée, mais dans une moindre mesure dans les cas d'APLV non IgE médiée(298). En effet, l'utilisation des préparations à base de protéines de soja chez les patients présentant une forme non IgE dépendante augmente le risque d'allergie croisée au soja, ce qui est moins fréquent chez ceux ayant une APLV IgE médiée(301).

En 2006, Pedrosaa a effectué un test randomisé en double aveugle en comparant 12 laits maternisés différents en fonction du goût, de l'odeur, et de la texture, les formules de soja ont eu les meilleurs scores dans l'ensemble(302)

Cependant, en raison de ces problèmes nutritionnels, l'ESPGHAN recommande de ne pas utiliser de soja chez les nourrissons allergiques aux aliments pendant les 6 premiers mois de leur vie.(298).

La présence des phytoestrogènes limite encore plus l'utilisation de ces préparations. Malgré leurs qualités, le soja peut être responsable de graves problèmes hormonaux et des troubles endocriniens chez les nourrissons.(300)

Dans cette enquête, 76,7 % des pédiatres ont indiqué la possibilité de développer des réactions contre les laits de substitution. Ceux à base de protéines de soja sont les plus incriminés (65,38 % des réponses) suivis des hydrolysats poussés de protéines (23,08 %) et des laits hypoallergéniques (20,52 %).

Dans une étude réalisée chez 170 nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache âgés de moins de 2 ans, les réactions indésirables étaient plus souvent confirmées avec du soja (10 %) qu'avec les formules fortement hydrolysées (2,2 %)(303,304).

En effet, l'incidence de l'allergie au soja chez les nourrissons nourris au soja est comparable à celle de l'APLV chez les nourrissons nourris au lait de vache. L'allergie aux protéines de soja a été signalée chez 10 à 35 % des nourrissons atteints de l'allergie aux protéines du lait de vache qu'ils soient positifs ou négatifs aux anticorps IgE spécifiques des PLV(305).

Dans une étude réalisée à Oran, aucune activité réaginique n'a été observée contre les protéines de riz hydrolysées contrairement aux protéines de soja hydrolysées qui déclenchent des réactions allergiques provoquant des allergies croisées.(306)

Dans l'étude de Fiocchi chez dix-huit enfants atteints d'APLV, qui ont développé des réactions cliniques à une préparation à base de soja après 2 à 18 mois de traitement, Fiocchi a évalué la tolérance des formules à base de protéines de riz hydrolysées chez ces patients. Les résultats du test cutané ont révélé des réactions au riz chez 8 enfants et aux hydrolysats de riz chez 2 enfants, tandis qu'une sérologie positive a été trouvée dans tous les sérums des patients testés avec du lait de vache, avec du soja dans 13 sérums et avec du riz dans 7 sérums. La provocation en double aveugle contrôlée par placebo avec les préparations à base de protéines de riz hydrolysées était négative dans tous les cas. Cela suggère que l'hydrolysate de riz peut être utilisé comme source de protéines pour les enfants présentant de multiples réactions induites par les aliments (307)

Dans le cas d'allergie à l'un des laits cités ci-dessus, 60,39 % des médecins recommandent l'éviction ou le remplacement du lait allergisant par un autre substitut. Tandis que 48,51 % d'entre eux envisagent le passage direct aux formules à base d'acides aminés.

D'après l'American Academy of Pediatrics, les FAA sont moins allergéniques. Elles sont recommandées chez les nourrissons intolérants aux HPP ou chez ceux qui présentent des manifestations anaphylactiques suite à l'exposition aux PLV. Cependant, elles ont pour limites leur coût et leur mauvaise palatabilité PLV(296)

La quasi-totalité des pédiatres interrogés soit 98,2 % trouvent que la prise en charge précoce et adéquate permet d'assurer une croissance normale des nourrissons allergiques.

D'après l'étude de Bocquet et coll les hydrolysats de protéines de riz assurent une croissance satisfaisante dès les premières semaines de vie des nourrissons et des tout-petits, aussi bien chez les enfants sains que chez ceux atteints d'APLV(308).

Selon Dupont et son équipe, chez les enfants atteints d'APLV, 4 mois d'alimentation avec une formule à base d'acides aminés induit une croissance de rattrapage adéquate. Le rapport poids/âge augmente dès le premier mois d'utilisation, et le rattrapage des profils de croissance est confirmé après six mois d'alimentation(309)

Concernant les principales complications de l'APLV ; le retard staturo-pondéral était le plus mentionné par les pédiatres soit 95,70% des réponses .Cette complication était la plus citée dans la littérature aussi (41) (21), d'ailleurs l'augmentation de la taille des enfants un an après le diagnostic est le seul facteur significatif de l'acquisition de la tolérance aux PLV (41).

Dr Bouchetara a constaté dans sa thèse que la moyenne des déviations des poids et tailles des patients était maximale entre le diagnostic et l'âge de 9mois et ça est dû au régime d'exclusion des PLV, la courbe des déviations se stabilise à partir de l'âge de 12 mois pour atteindre zéro après l'introduction. Ces variations sont présentes quel que soit le type de la forme immunologique d'APLV et le substitut du lait. Ainsi ,Reshak a cité que c'est un retard transitoire

au cours de la première année de vie sans conséquences à long terme sur l'indice de masse corporelle IMC (41)

Les défauts de minéralisation qui viennent en deuxième position (soit 44,17 % des réponses des pédiatres) sont dus soit à la diminution d'apport ou diminution d'absorption, la première par la prise des substituts du lait pauvres en calcium et vitamine D et la seconde à cause de l'atrophie des villosités intestinales. Un apport calcique insuffisant est associé à une diminution du remodelage osseux (21).

Les perturbations endocriniennes, mentionnées par 5,52 % des médecins seulement, sont causées par les phytoestrogènes contenus dans les formules à base de protéines de soja d'où leur contre-indication avant l'âge de 6 mois (310).

En plus de ces trois principales complications, mentionnées dans le questionnaire car sont les plus citées dans la littérature, les pédiatres ont rajouté d'autres complications rencontrées chez leurs patients en consultation :

L'anémie : selon la littérature, elle dépend de l'étendue du phénomène inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale qui peut conduire à une réduction plus ou moins prononcée de l'absorption des nutriments ou à l'augmentation des pertes des nutriments par les vomissements et les diarrhées(21).

Le refus alimentaire complique le risque de carence nutritionnelle et expose le nourrisson à l'anémie ferriprive, les défauts de minéralisation et le retard de croissance en absence de substitut de lait adéquat (21), tant que le calcium et le fer sont apportés par les substituts du lait alors que les vitamines peuvent être fournies par les substituts mais aussi par les légumes et les fruits après le début de la diversification alimentaire (311).

Toutefois, le régime d'éviction est à risque pour l'état nutritionnel et la croissance staturo-pondérale de l'enfant. S'il est non contrôlé, inadapté ou excessif il pourra engendrer une dénutrition(41)(21), une complication qui a été citée par les pédiatres interrogés en deuxième position après l'anémie.

Ensuite les troubles digestifs, respiratoires et cutanés viennent en 3^{ème} position. Ces troubles sont déjà mentionnés dans le tableau clinique de l'APLV et ceci témoigne d'une confusion entre les complications et les symptômes déjà traités et discutés mais certaines particularités des troubles respiratoires doivent être encore clarifiées.

Les manifestations allergiques de la sphère respiratoire à type de rhinite, toux chronique et asthme sont moins fréquemment rencontrées (21) car :

- Ce type de manifestations sont liées d'avantage aux pneumallergènes plutôt qu'à une sensibilisation par un allergène alimentaire(21). Leur présence dans l'APLV est due au changement des manifestations cliniques au cours de l'évolution des APLV persistantes seulement ; les symptômes digestifs disparaîtraient laissant place aux signes cutanés ou respiratoires comme l'a observé Okada et Lacono(312)

- Sont généralement des symptômes aigus observés lors du choc anaphylactique provoqué par l'ingestion accidentelle des PLV ou après le test de provocation orale et non pas une complication chronique(21).

Selon la littérature les troubles respiratoires à type de prurit nasal, obstruction nasale, rhinorrhée et éternuements surviennent chez 70 % des enfants lors d'un test de provocation par voie orale positif (21). Concernant l'asthme, les auteurs sont tous d'accord qu'il survient lors des allergies persistantes mais avec des pourcentages et des tranches d'âge différents ; une analyse rétrospective des enfants allergiques aux protéines du lait de vache réalisée par Dr Bouchetara a conclu qu'à l'âge de 38 mois les enfants souffrent encore de symptômes respiratoires (une rhinite, une bronchiolite, un asthme, une conjonctivite allergique) (313) et dans sa cohorte l'asthme était présent dans 6 cas parmi 11 cas d'APLV persistante .Babaie a reporté que 60% des enfants avaient une histoire d'asthme alors que Bishop a rapporté un asthme chez 84% des cas d'allergie persistante et Siala a révélé l'asthme chez 92,85 % des cas .Stripack avait conclu que l'asthme et la rhinite allergique étaient des prédicteurs significatifs de la persistance de l'APLV (41).

Le choc anaphylactique est aussi mentionné comme symptôme et complication (9,4 % des réponses) car même après le diagnostic l'enfant reste toujours exposé à l'ingestion accidentelle des PLV. En absence d'une prise en charge rapide, il peut causer le décès de l'enfant, heureusement que les cas de décès ne sont pas rapportés dans la littérature probablement parce qu'ils sont très rares. Les signes du choc anaphylactique sont très angoissants et redoutables et ne peuvent pas être pris en railleur ; ils exigent une hospitalisation urgente.

Le retard d'acquisition motrice et la sensibilité aux infections sont dus à la diminution des minéraux et des vitamines dans le corps suite à la déshydratation, au régime d'éviction non contrôlé et la néophobie alimentaire. Toutes les données de la littérature affirment le rôle des oligoéléments dans l'apprentissage et le renforcement du système immunitaire.

La déshydratation est une conséquence logique des pertes hydriques pendant les vomissements et les diarrhées associés à l'APLV, et c'est elle qui est responsable de la sécheresse cutanée et des troubles ioniques mentionnés aussi comme complications.

Selon la cohorte de Dr Bouchetara,60,50 % des enfants présentaient une malnutrition au moment du diagnostic et cette malnutrition était sévère chez 18,90% des patients selon la classification de Waterlow [1].L'état de déshydratation était présent chez 18,57% des patients et sévère chez 8,02% des cas dans l'étude de Rouelle (314).

La malabsorption est liée à l'inflammation de l'intestin ; cette complication possède un impact évident sur d'autres processus physiologiques et peut donner naissance à d'autres complications comme la cassure de la courbe de croissance, la malnutrition, la dénutrition et l'hypocalcémie qui engendre la mauvaise dentition et les défauts de minéralisation.

SEIPA : Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une allergie alimentaire non IgE médiée, à médiation cellulaire dont le mode de présentation peut être sévère. Il se révèle le plus souvent dans la première année de vie mais peut aussi survenir

chez l'enfant plus grand, voire chez l'adulte. Deux formes sont décrites. La forme aiguë dont les manifestations apparaissent 1 à 4 heures après la prise de l'aliment avec des vomissements incoercibles entraînant une déshydratation pouvant aller jusqu'à un choc hypovolémique. La forme chronique, observée essentiellement chez le petit nourrisson se manifeste par des symptômes non spécifiques à type de diarrhée parfois sanglante, de vomissements et d'une mauvaise croissance staturo-pondérale. Ce syndrome peut être provoqué par n'importe quelle protéine alimentaire donc n'est pas spécifique à l'APLV et en raison de la ressemblance des symptômes digestifs il est difficile de le distinguer des autres troubles digestifs de l'APLV(312). Pour cette raison, il n'est pas mentionné dans les études de l'APLV et il avait eu un pourcentage bas dans la présente enquête.

L'œsophagite à éosinophiles a été citée avec un pourcentage de 3,10% probablement parce qu'elle survient uniquement dans les formes mixtes associant des réactions immédiates et retardées (315)qui sont moins fréquentes et elle dépend aussi d'une exposition génétique responsable d'une réponse immunitaire anormale vis-à-vis des allergènes alimentaires (316).

Le développement de la maladie cœliaque a été mentionné dans 3,1% des réponses .Ce résultat est en concordance avec les données de Dr Bouchetara qui a révélé l'intolérance au gluten chez4,23% des patients suivis pendant sa cohorte (41).

40,4% des pédiatres ont mentionné que l'APLV ne nécessite pas une supplémentation tant que les nutriments essentiels sont assurés par les substituts du lait ou les légumes et les fruits (311)alors que 59,6% étaient pour la supplémentation pour les raisons suivantes :

Les enfants allergiques aux PLV sont plus exposés au risque de carence en vitamine D, 20,3 % contre 8,2% chez les nourrissons sans APLV selon une étude récente de Selva ; les nourrissons atteints d'APLV avaient des niveaux moyens de vitamine D de 30,93 contre 35,29 ng/mL chez les témoins(41).

Les apports nutritionnels conseillés en calcium sont de 400 à 500 mg/j, les enfants souffrant d'APLV sont à risque de consommer une plus faible quantité de calcium que celle recommandée car certains substituts du lait ne peuvent pas assurer cet apport, ainsi les symptômes digestifs et l'inflammation de l'intestin qui diminuent l'absorption des nutriments surtout en cas de polyallergie alimentaire comme a affirmé Cristie dans son étude (41).

La consommation des substituts du lait diminue au profit d'une alimentation progressivement diversifiée et cela ne peut pas être compensé par des produits laitiers puisque l'enfant y est allergique. Pour cela, L'ESPGHAN recommande de vérifier l'apport en nutriments notamment en protéines, calcium, vitamine D et vitamine A. En cas d'apports insuffisants, une supplémentation doit être mise en œuvre (21).

Le CNSFP considère qu'une supplémentation médicamenteuse en calcium, fer et vitamine D peut être nécessaire chez les nourrissons allergiques aux PLV lorsque la consommation de la formule infantile devient insuffisante pour couvrir les apports. Pour limiter le recours à une supplémentation calcique, certains industriels proposent des formules HPP ou FAA dites de

2ème âge plus riches en calcium tout en supposant que les quantités indicatives de substitut du lait soient réellement consommées (41)

En cas d'allergies alimentaires associées : le patient va suivre plusieurs régimes d'éviction et il sera plus exposé au risque de carence en fer, calcium, vitamine D et l'exclusion des œufs et du poisson peut induire une carence en acides gras polyinsaturés à longue chaîne. L'état de néophobie alimentaire apparaît également plus fréquent au cours et suite à un régime d'éviction et contribue aussi à ces carences(41) . D'ailleurs ,les APLV sévères avec retard de croissance, ou le syndrome des allergies alimentaires multiples, ou encore l'inefficacité des HPP, justifient la prescription d'une formule d'acides aminés d'après l'étude de Boughelout(317)

Dans l'étude de Sergent(41) 90,53% ont reçu la vitamine D. Leurs statuts vitaminiques n'ont pas été évalués mais les signes cliniques n'étaient pas en faveur d'une carence alors que la carence en vitamine D et calcium peut conduire au rachitisme ou kwashiorkor (41)

Certains auteurs proposent pour la prévention du rachitisme, une supplémentation chez tous les enfants âgés de moins de 1 an avec de la vitamine D2 (ergocalciférol) ou de la vitamine D3 (cholécalférol), à raison de 400 UI à 600 UI par jour. Et selon l'Autorité européenne de sécurité alimentaire, l'apport journalier recommandé de vitamine D est de 300 à 500 UI pendant la première année de vie sans dépasser un taux maximal de 1000UI soit pour un enfant sain ou enfant allergique aux PLV (21).

Une anémie ferriprive peut survenir au cours de l'APLV bien que son incidence ne soit pas rapportée comme supérieure à celle de la population infantile générale. La carence martiale est la carence la plus fréquente au cours de l'APLV ,dans une étude italienne un quart des patients carencés en fer étaient allergiques aux PLV et malgré ça elle est peu étudiée (21).

Les apports vitaminiques sont apportés par les substituts du lait ainsi que les fruits et les légumes quand la diversification alimentaire est entamée (41). C'est pour cette raison que les complexes vitaminiques sont rarement proposés par les pédiatres interrogés (6,06 %).

Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge est basée sur la proposition d'un régime d'éviction avec la prescription d'un lait de substitution adapté (310). Les laits prescrits en première intention sont les hydrolysats de protéines du lait de vache, qu'il faut différencier des laits dits hypoallergéniques. Il existe des alternatives végétales à ces laits de substitution telles que les préparations à base de protéines de soja ainsi que celles à base de riz, mais dont les bénéfices sont inégaux (314).

La revue « Cahier de nutrition et de diététique » a publié une étude épidémiologique de l'APLV dans neuf wilayas du Nord-Est algérien avec un échantillon de 9305 enfants âgés de 0 à 3 ans. L'étude a fait ressortir que l'unique traitement de cette pathologie est l'éviction totale de toutes les protéines du lait bovin et l'administration de substituts adaptés, basés le plus souvent sur des hydrolysats plus ou moins poussés de protéines de diverses origines (317).

Selon Boughellout 14% des enfants allergiques ne tolèrent aucun lait de substitution présent sur le marché algérien d'où l'intérêt des FAA qui sont très coûteuses et en pénurie (41).

Dr Bouchetara a analysé les cas d'APLV constatés au cours des dernières 29 ans dans l'ouest algérien et elle a trouvé que les HPP étaient utilisés dans 81,21% des cas(41).

Le problème de confusion entre les protéines bovines et les protéines lactées bovines constituait toujours un sujet de débat chez les enfants atteints d'APLV .Les publications concernant ce sujet ont constaté que 13 à 20 % des enfants APLV sont généralement allergiques à la sérumalbumine bovine SAB, une protéine contenue dans la viande de bœuf et de veau. S'il y a eu sensibilisation à la SAB, les enfants APLV ont des IgE spécifiques qui marquent la protéine présente dans différentes viandes de mammifères. Toutefois, ils manifestent rarement une allergie car la protéine est détruite par la cuisson ou après congélation de la viande atténuant ainsi la réactivité allergénique. S'il est pertinent de supprimer les aliments de la filière bovine au cours du régime d'élimination, l'exclusion de la viande de bœuf et de veau ne doit pas être systématique en cas d'APLV (21). D'après Martelli l'exclusion du bœuf et du veau est envisagée en cas de test cutané ou RAST positifs à la sérumalbumine bovine (41).

Quant à l'immunothérapie, docteur BENHALA du service de pédiatrie au CHU Beni Messous a publié dans l'Académie Algérienne d'Allergologie que cette méthode est envisagée juste dans l'APLV persistante car elle pourrait permettre d'améliorer la dose de PLV tolérée ou parfois d'obtenir une réelle guérison mais elle est réservée à des centres spécialisés et doit être entreprise sous stricte supervision médicale (313).

Face à la pénurie des HPP et leur prix élevé le médecin est appelé à adapter la prise en charge et va essayer d'induire le plus tôt possible une tolérance active du lait (318)par :

- ISTO : induction spécifique d'une tolérance orale ou telle qu'elle est mentionnée dans le questionnaire de l'enquête « sensibilisation spécifique »et elle représente 10,24% des réponses.

Dans l'étude de Staden 4 profils de réponse à l'ISTO ont été identifiés : 36 % répondeurs (ce sont les enfants guéris), 12% répondeurs nécessitant une ingestion régulière du lait, 16% des répondeurs partiels ne tolèrent pas les grandes quantités du lait et 36% non répondeurs réagissent même à des petites quantités du lait. Une autre étude réalisée par Coll et Longo et qui s'adresse aux enfants ayant des symptômes très sévères allant jusqu'au choc anaphylactique a montré les résultats suivants:54% tolérants des quantités limitées de lait inférieures à 150mL/j, 10% non répondeurs et le pourcentage des tolérants était le même que celui de l'étude précédente (41).

Le 15ème Congrès Francophone d'Allergologie(21)a traité l'induction de tolérance orale aux aliments dans l'Algérie en se basant sur 3 expériences rapportées par Dr L .Sekfali du service de pédiatrie A du CHU de Beni Messous (41 patients suivis pendant 22 mois), Dr Boubidi du service de pédiatrie B du chu Constantine (38 patients suivis pendant 15 mois)et une3 ème qui a représenté l'ouest algérien (7 patients suivis pendant 12 mois), réalisées sur les enfants atteints d'APLV persistante et sévère (IgE médiée) et dont l'âge moyen était de 3 ans .Elles avaient le même principe : la première ISTO est réalisée avec une petite quantité de lait cuit dans les gâteaux (Alger 5 mL, Constantine 1,3 mL, l'ouest :ont utilisé des HPP)puis passage au lait cru avec augmentation progressive des doses et évaluation des enfants tous les 6 mois par des tests cutanés, dosage des IgE spécifiques et TPO. Les résultats étaient encourageants ; la majorité des cas ont eu une tolérance totale, les autres ont tous augmenté leurs doses tolérées et

leurs doses réactogènes les mettant à l'abri du choc anaphylactique. Dans les 3 expériences les effets indésirables étaient rares, urticaire localisé résolutif sous anti histaminiques. La disponibilité d'équipe médicale avec écoute attentive et continue, la motivation des parents et leur éducation thérapeutique (le respect du protocole et la gestion des incidents) sont des éléments cruciaux pour conduire à terme l'ISTO (318).

- La désensibilisation par méthode rush :diffère de l'immunothérapie précédente par l'administration de doses élevées par rapport à l'ISTO mais en milieu hospitalier pendant 6 jours et elle sera réalisée selon le même principe des doses croissantes (41).

En Algérie cette méthode d'immunothérapie est réservée à l'allergie aux venins d'hyménoptères parce qu'elle est potentiellement grave avec risque élevé de décès par choc anaphylactique .Aussi, les centres spécialisés de la désensibilisation sont comptés sur les doigts et existent uniquement dans les grandes villes comme Alger et Oran(319).

L'immunothérapie est déjà prouvée efficace dans l'acquisition de tolérance avec un pourcentage de guérison de 70%. Actuellement, des études sont en cours sur les techniques d'immunothérapie par voie transdermique via des patchs déposés sur le dos plusieurs semaines (314).

Selon Dr Bouchetara, on peut commencer avec du beurre puis des petites quantités du lait caché dans les biscuits ensuite introduction d'un laitage par jour en faisant appel aux petites doses et aux formes cuites du lait(41).

Au Royaume-Uni existe «l'échelle de lait», qui repose sur la quantité, mais aussi sur la cuisson des PLV. La réintroduction se fait avec des formes cuites du lait, progressivement étendues à des formes moins cuites. Il est possible de commencer avec des quantités très faibles de protéines du LV, comme par exemple une miette, 1/4 ou 1/8 d'un biscuit contenant du lait cuit(320).

L'utilisation de formes cuites du lait (gâteaux, viennoiseries, etc.) ou fermentées également cuites aide à réintroduire les PLV chez l'enfant et peut aider à évoluer progressivement vers le lait cru. La température élevée (> 170°C) détruit en grande partie les épitopes conformationnels auxquels s'adressent principalement les IgE(21).

Le retardement de la diversification alimentaire a été cité dans 3,01 % des réponses des pédiatres. Car il est recommandé chez les enfants allergiques de retarder la diversification et l'introduction des aliments à risque après l'âge de six mois à cause du risque d'autres allergies alimentaires associées ou d'ingestion accidentelle de lait de vache masqué dans les autres types d'aliments(314).

Le traitement de l'urgence allergique (le choc anaphylactique) est maintenant facilité grâce à l'utilisation de stylos injecteurs d'adrénaline(321).Ces derniers n'ont pas été traités dans cette enquête parce qu'ils ne sont pas commercialisés en Algérie et ils constituent un traitement symptomatique uniquement.

L'enquête a montré que pour juger l'immunotolérance des enfants allergiques la plupart des pédiatres soit 95,2 % indiquent une épreuve de réintroduction des protéines du lait de vache en milieu hospitalier, une minorité (4,8 %) ne le fait pas. Ces derniers jugent l'acquisition de l'immunotolérance par le dosage des IgE spécifiques ou par des tests cutanés, ils estiment d'avance l'âge de guérison selon l'intensité de l'APLV ou ils demandent cette réintroduction à domicile et non pas en milieu hospitalier.

Concernant l'âge d'indication de l'épreuve de réintroduction, les réponses étaient extrêmement variables. 34,7 % des pédiatres interrogés la demandent à l'âge de 12 mois, 17,13 % entre 9 à 12 mois, 8,7 % à l'âge de 9 mois et 7,3 % après 6 mois de régime d'exclusion. En effet, la durée de ce régime est discutable(320),c'est ce qui explique les différentes réponses obtenues.

L'épreuve de réintroduction n'est pas systématique pour le diagnostic d'après Dr Bouchetara qui a rapporté dans son étude que le TPO était fait et positif juste dans 7,65% des cas et ceci est lié à la forte anamnèse et l'état clinique. Les Prick-tests et le dosage des IgE spécifiques ont participé aussi à ce faible taux de TPO(41).

Selon l'association européenne d'allergie et d'immunologie pédiatrique et plusieurs auteurs ;le médecin doit prendre en compte les caractéristiques cliniques de l'enfant ,ce test pouvant être envisagé dès 3mois après instauration du régime d'éviction en cas d'APLV non IgE- médiée, non sévère et de traduction principalement digestive, et au moins après 12 mois de régime d'éviction en cas de présence d'IgE spécifiques des PLV ou de réaction sévère .En cas de syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires SEIPA la réintroductionsefaitengénéral12à18moisaprèsladernière réaction au lait de vache, dans ce cas elle se fait à l'hôpital avec des quantités réduites de lait de vache et sous surveillance d'au moins 4 heures pour détecter la réaction clinique, toujours de survenue tardive(41)(21)(320). Le suivi des concentrations sériques des IgE spécifiques permet de guider la date de cette épreuve (41).

Si l'épreuve est négative, le lait de vache est réintroduit dans le régime alimentaire de l'enfant. Après le TPO, poursuivre la réintroduction progressive du lait de vache à domicile est nécessaire en raison de la « maladie résiduelle » et pour déterminer la dose des PLV que tolère l'enfant et afin de stimuler l'acquisition et le maintien de la tolérance (21).

On augmente la dose tous les 8 à 15 jours, après chaque dose l'enfant peut se révéler soit tolérant soit présenter des symptômes de récidence ce qui déterminera la dose des PLV tolérée. En cas de d'échec de réintroduction, il ne faut pas mettre l'enfant sous régime stricte mais plus tôt revenir au palier précédent. Une autre tentative d'augmentation des doses sera entamée après quelques mois (21).

En cas de positivité, Dr Bouchetara a conseillé une épreuve de réintroduction périodique chaque 3 mois afin d'éviter une diète prolongée non nécessaire surtout que l'évolution de l'APLV est favorable dans la grande majorité des cas. Elle a constaté les résultats suivants dans sa cohorte : l'âge moyen de la première épreuve de réintroduction était de $8,6 \pm 7,6$ mois avec des extrêmes allant de 1,81 à 51,22 mois sur 593 patients ; 67,62% des épreuves étaient réussies ;

l'âge moyen de la deuxième épreuve réalisée sur 157 patient était $16,14 \pm 9,64$ mois avec des extrêmes allant de 2,27 à 50,96 avec un pourcentage des épreuves réussies de 42,68% (41).

Pour protéger les enfants à haut risque allergique de l'anaphylaxie, cette épreuve est faite à l'aide de produits à base de lait cuit ou à base des hydrolysats (ça dépend de la sévérité de l'allergie et de l'expérience de l'équipe médicale) en hospitalisation du jour ou cabinet médical libéral selon les cas et les contextes pour permettre aux patients de tolérer les PLV en les protégeant d'accident anaphylactique (318).

L'enquête a révélé que 58 % des pédiatres utilisent des listes restrictives spéciales des protéines du lait de vache tandis que 42 % ne les prennent pas en compte. Ces derniers se contentent de l'explication verbale du régime aux parents des enfants malades.

La liste des produits interdits en cas de régime sans protéines du lait de vache:

- Tous les laits : entier, demi-écrémé, écrémé...
- Les fromages : jeunes, faits et fermentés, à tartiner, fromage blanc,
- La crème fraîche,
- Les yaourts : nature ou aux fruits,
- Les desserts lactés,
- Le beurre,
- Les crèmes,
- Les pâtisseries,
- La purée industrielle,
- La mayonnaise,
- Le pain,
- Les biscottes,
- Les plats cuisinés, hamburger, viande panée,
- Toutes les préparations à base de lait,
- Le poisson pané,
- Les potages industriels,
- Le chocolat au lait,
- Le caramel,
- Les margarines(21)(320).

La durée du régime d'éviction proposée par les pédiatres était variable avec prédominance de la réponse « 12 mois (36,8 %) » et « cas par cas (23,3%) ». Cette dernière est la plus en accord avec les données de la littérature. La durée du régime d'éviction initiale ne peut pas être établie en amont car différente d'un individu à un autre, elle dépendra à la fois de l'âge, la sévérité des symptômes, la positivité des IgE spécifiques(21) et la dose tolérée déterminée par le TPO (41).

Concernant la diversification alimentaire, la plupart des pédiatres interrogés (75,3 %) la recommandent à l'âge de 6 mois et d'autres (13,9 %) préfèrent la commencer à l'âge de 4 mois. La diversification est débutée à 6 mois selon les recommandations de l'OMS(313). Par ailleurs, l'ESPGHAN recommande actuellement de diversifier le régime de tous les enfants entre 4 et 6

mois révolus, qu'ils soient à risque atopique ou non. À l'exception des protéines du lait de vache, tous les aliments peuvent être introduits au cours de cette « fenêtre de tolérance » dans le but d'induire une tolérance. Retarder l'introduction des aliments de sevrage ayant un potentiel allergisant élevé (blé, arachide, fruit à coque, œuf, etc.) n'a aucun effet bénéfique prouvé sur l'allergie (41)(21). Pour certains auteurs ; éviter la farine de blé avant 8 mois, les œufs et le poisson avant l'âge d'un an et l'arachide avant l'âge de 2–3 ans (322). Ces différentes recommandations expliquent la variété des réponses des pédiatres.

Tous les aliments de sevrage doivent être exempts de protéines du lait de vache jusqu'à ce qu'un test oral contrôlé objective le développement d'une tolérance. Les aliments nouveaux devront être introduits un après l'autre en petites quantités(21).

P. Sergeant, G. Kanny, D.-A. Moneret-Vautrin ont attiré l'attention aux produits de soins dermatologiques et cosmétiques qui peuvent contenir des protéines du lait. La législation européenne applicable au 25 novembre 2005 ne concerne pas l'étiquetage de précaution (mentions : « traces éventuelles », « est fabriqué dans un atelier qui utilise », « peut contenir des traces de »...). Ces mentions sont des démarches volontaires des industriels dans le but d'informer le consommateur du risque éventuel de présence de l'allergène(323).

Concernant l'évolution de l'APLV, les avis des pédiatres étaient variés. La guérison à l'âge de 3 ans prédominait les réponses avec un pourcentage de 40,96 %. De plus, 30,12 % et 27,71 % des médecins ont signalé, respectivement, la possibilité de développer d'autres allergies alimentaires et de passer à l'asthme allergique.

Les résultats de la littérature montrent que l'évolution sous un régime d'éviction est plutôt favorable avec une rémission spontanée généralement au cours de la deuxième ou troisième année, plus ou moins en parallèle de la normalisation des anomalies biologiques. La rémission est parfois lente et incomplète. Une tolérance s'acquiert dans la majorité des cas avec des taux de guérison de 45 à 50 % à 1 an, 60 à 75 % à 2 ans et 85 à 90 % à 3 ans(41)(21) et 90% à 10 ans, 95% à l'âge de 15 ans (41).

Selon Nicalaou, les enfants atteints d'APLV non IgE médiée ont tendance à développer une tolérance à un âge plus précoce et un pourcentage plus élevé que ceux atteints de la forme IgE médiée(41)surtout les enfants qui ont présenté des symptômes digestifs isolés guéris spontanément avant l'âge de 2 ans (322) mais il n'y avait pas une différence significative dans l'étude cohorte de Dr Bouchetara(41) (17,91 mois ; 17,63 mois). L'âge moyen de tolérance orale des patients recrutés pendant 29 ans à forme IgE médiée était de 17,91 mois ,celui de la série de Rancé était de 19 mois tandis que Pétriza a trouvé 32 mois (41).

Dans l'étude de Ibsaine et al, la tolérance est aussi acquise plus lentement dans le groupe « APLV IgE médiée » que dans le groupe « APLV non IgE médiée » (31% à 2 ans et 80% à 5 ans vs 89% à 2 ans et 100% à 5 ans, $p=0,001$) (324).

Selon l'étude de Bouchetara sur 513 cas d'APLV :70,95% des cas ont guérit à l'âge d'un an et 13,64% à l'âge de 18 mois, l'âge moyen d'acquisition de la tolérance était de $13,32 \pm 8,21$ mois avec des extrêmes allant de 5 mois à 6 ans. En d'autres termes 80,40 % à 18 mois, 88,88%

à 2 ans, 96,3 % à 2 ans 6 mois et 98,83 % à l'âge de 3 ans, 5 enfants étaient toujours allergiques aux PLV à l'âge de 4 à 6 ans(41).

Par ailleurs selon Ortolani, l'APLV guérit avant l'âge de 3 ans dans plus de la moitié des cas et la Revue Française d'Allergologie a publié que la guérison est obtenue chez 90 % des enfants à un âge moyen de 3 ans(321). Selon l'Académie Algérienne d'Allergologie, elle guérit dans la majorité des cas entre 1 et 2 ans cependant les formes prolongées peuvent acquérir une tolérance partielle ou totale même au-delà de l'âge de 4 ans (313).

Les études récentes ont montré que la guérison était plus longue comme l'étude de Dias et coll ; le pourcentage de guérison était de 17,7 % à l'âge de 4 ans, 31,6 % à 6 ans, 39,2 % à 8 ans et 56% à l'âge de 10 ans. Noormahomed a rapporté que 35% des patients ont acquis une tolérance à un âge variant de 3 ans 6 mois à 9 ans 7 mois. Aussi Skripak et Spergel ont montré que la résolution spontanée à l'âge de 5 ans est plus faible de l'ordre de 50% et l'acquisition de tolérance peut se poursuivre jusqu'à l'adolescence à plus de 90% à l'âge de 15 ans(41).

Le tableau ci-dessous (Tableau IX) récapitule les principales études avec leurs résultats.

Tableau IX : Les principales études relatives à l'évolution de l'APLV(41).

Auteur	Année	Étudiés	Tolérance (%)			
			12 mois	2 ans	3 ans	Autre
Jakobsson	1979	20		65		
Host	2002	39	56	77	87	
Vanto	2004	162		44	69	
Saarinen	2005	118		51	75	90 à 6 ans
Santos	2010	139		41		
Constantinide	2011	71			87,32	
Ibsaine	2010	18	28	72	83	
EuroPrevall	2015	55	69			

Ortolani a publié que les formes persistantes sont parfois sévères et fatales soit liées à une allergie au caséine soit associées à d'autres allergies respiratoires(41). Et Attia a conclu que l'APLV guérit spontanément dans la majorité des cas sauf certains nourrissons à profils phénotypiques sévères qui vont présenter une allergie persistante avec risque anaphylactique élevé (318).

Dr Benhala a constaté que chez les enfants ayant une APLV IgE-médiée, l'acquisition de tolérance au lait est obtenue spontanément chez 74 % des enfants à l'âge de 5 ans et chez 85 % à 8,6 ans. Les facteurs associés à la persistance de l'allergie sont la présence d'une atopie familiale, un test cutané > 6 mm, des IgE spécifiques élevées et surtout des IgE dirigées contre la caséine. Les facteurs associés à la guérison sont essentiellement basés sur la cinétique des IgE spécifiques (diminution des IgE sur 12 mois): la probabilité de guérison est de 31% pour une diminution de 50 % de la valeur des IgE, 45% pour une diminution de 70 % et 94% pour une diminution de 99% (313).

D'après les données de la littérature les caractéristiques les plus prédictives de la résolution sont : la concentration plasmatique des IgE spécifiques au moment du diagnostic, taille de la papule au prick-test et la sévérité de la dermatite atopique(41). Le facteur pronostic le plus favorable semble être l'âge au diagnostic : plus il est précoce, plus rapide et favorable sera l'évolution vers l'acquisition d'une tolérance. Les formes persistantes de la maladie se caractérisent par l'intensité de la maladie atopique familiale, une survenue tardive des symptômes après l'ingestion des protéines du lait de vache et une polyallergie notamment alimentaire. La coexistence d'un asthme ou d'une rhinite allergique est de mauvais pronostic. Aussi, les formes IgE médiées sont plus à risque de persistance et de survenue d'autres manifestations atopiques : asthme, dermatite atopique, rhino-conjonctivite (21). Par ailleurs, autres études ont publié que les facteurs de persistance étaient la forme IgE médiée, diamètre de papule ≥ 10 mm au prick-test, concentration $\geq 17,5$ KU/L des IgE spécifiques (41).

Dr Bouchetara a étudié 11 cas d'APLV persistantes et elle a remarqué une prédominance masculine -10 garçons et une fille. La notion d'atopie était présente chez 7 patients (63,63%) presque le même chiffre retrouvé par Ben Halima 66,66%, Noormohamed 75% et Dias 53% tandis que Siala a trouvé dans sa série tunisienne 32% et Iacono a noté 83,33% dans sa série italienne. Dr Bouchetara a remarqué un retard de diagnostic considérable par rapport au début des troubles : 6 patients à l'âge de 3 mois, 2 patients à l'âge de 6 mois, un à 9 mois, deux à 14 mois. Les symptômes étaient digestifs, cutanés et respiratoires plus 1 cas de choc anaphylactique et 2 cas d'œdème de Quincke. Parmi ces 11 cas 6 patients sont devenus tolérants entre 39,5 et 68 mois, les 5 restants sont sujet à ISTO, 1 enfant à l'âge de 51 mois a été encore allergique aux PLV avec une allergie à la viande du mouton (41).

Ibsaine a publié un article à propos de l'évolution naturelle de l'APLV et les facteurs associés à sa persistance et a conclu que l'APLV n'est plus une allergie transitoire, surtout lorsque la révélation est tardive et qu'il s'agit d'une forme IgE médiée. 150 APLV dont 85 cas (57%) sont IgE médiés (âge : 102,7 jours $\pm 5,31$). La moyenne de suivi était de 41,780 mois $\pm 2,029$. La tolérance était de 47% à 2 ans, 75% à 3 ans et 92% à 6 ans. La persistance de l'APLV est associée aux facteurs suivants : l'âge de diagnostic supérieur à 3 mois (OR : 2,6 ; p = 0,0006), les formes réagéniques (OR : 3,5 ; p = 0,004), la survenue d'une allergie alimentaire associée (OR : 2,93 ; p = 0,01) et d'asthme (OR : 5,17 ; p = 0,00001) (324).

Dans l'étude de Dr Bouchetara, 7,80% des 269 patients présentaient des allergies associées et parmi ces allergies 85,71 % étaient alimentaires. L'allergie aux œufs était en première position (42,85%) suivie de l'allergie au soja (23,80%) et un cas d'allergie à la viande du mouton alors que dans l'étude de Bishop l'allergie aux œufs et au soja avaient les pourcentages respectifs suivants : 58% et 47% (41). Dans l'étude de Dr Boughellout réalisée à Constantine et publiée dans la Revue Française d'Allergologie, parmi 28 cas d'APLV il y avait 14,28% (4cas) qui présentaient des allergies alimentaires associées ; 2 cas allergiques aux œufs, 1 cas aux conserves et 1 cas au poisson (315).

Même tolérants, certains enfants peuvent garder une hypersensibilité « résiduelle » et ne pas pouvoir consommer une quantité ordinaire de lait et de laitages. Au-delà d'un certain apport de produits laitiers, des troubles digestifs non spécifiques peuvent survenir comme une diarrhée,

des douleurs abdominales et des nausées. La quantité de laitage absorbable sans effet secondaire est propre à chaque individu. La prévalence de l'intolérance au lactose semble également supérieure chez les sujets ayant eu une APLV (21).

Selon les recommandations, pour prévenir l'APLV chez une famille atopique il faut s'éloigner des facteurs de risque évitable comme l'introduction précoce du biberon. Dans les situations particulières où l'allaitement maternel est impossible, il faut envisager les laits hypoallergéniques dont l'efficacité est prouvée par des études cliniques ou les HPP (41)(314).

L'OMS a affirmé l'effet protecteur de l'allaitement maternel exclusif pendant 4 à 6 mois contre l'atopie car la flore riche en bifidobactéries et en lactobacilles favorise les mécanismes de tolérance orale (41). Ceci explique le recours à l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois proposé par 90 % des pédiatres enquêtés.

Certaines études montrent que l'allaitement maternel prolongé ne garantit pas un effet protecteur au contraire il pourrait augmenter le risque d'allergie (19) et la réduction de la charge allergénique ne facilite pas l'acquisition de la tolérance. Le contact précoce et répété du fœtus in utero puis du nouveau-né avec respectivement les protéines alimentaires au cours de la grossesse et de l'allaitement maternel permettent de développer cette tolérance. Katz dans une étude prospective de cohorte de 13019 nourrissons avait conclu que pour induire une tolérance aux PLV il faudrait introduire ces dernières progressivement dès la naissance en parallèle à l'allaitement maternel (41).

De nouvelles pistes comme l'utilisation des probiotiques ou l'immunothérapie émergent tant dans le domaine de la prévention que dans le traitement de la pathologie et restent parfois à valider (314).

L'OMS définit les probiotiques comme des micro-organismes non pathogènes vivants qui lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, procurent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. L'objectif des laits probiotiques est de reproduire chez le nourrisson alimenté artificiellement certains effets biologiques du lait maternel par modification de la flore digestive. Parmi leurs effets bénéfiques : la prévention des manifestations allergiques chez les enfants à risque atopique, la prévention et le traitement de la diarrhée d'origine infectieuse ou induite par les antibiotiques et l'amélioration du transit chez les enfants constipés. Mais pas tous les probiotiques ont un effet identique, il est donc impossible d'extrapoler les résultats d'une famille de probiotiques à une autre (311).

Les probiotiques représentent également une perspective d'amélioration de la prise en charge de l'APLV. Ainsi, l'étude de Berni et ses collaborateurs a montré que l'addition d'un probiotique tel que le *Lactobacillus rhamnosus* GG LGG ajouté dans Nutramigen® LGG) à un hydrolysate extensif de caséine permet d'obtenir une acquisition de tolérance au lait de vache à un an significativement plus fréquente que chez les nourrissons ayant reçu une alimentation avec une autre formule de substitution. L'ajout de probiotique pourrait également permettre une normalisation du régime alimentaire plus rapidement que chez les autres nourrissons, mais aussi une réduction des impacts de l'allergie sur la qualité de vie et un bénéfice économique au long cours (314).

Le peu d'études publiées sur le sujet ne permet toutefois pas, à l'heure actuelle, de recommander l'adjonction de probiotiques de manière systématique dans la prise en charge ou la prévention des APLV. Ceci offre néanmoins une perspective d'avenir intéressante à explorer (314) telle que l'affirmation de leurs effets bénéfiques par des études contrôlées et randomisées (41).

Concernant le régime de la mère pendant la grossesse en cas d'une famille atopique, il y a deux hypothèses ; certains auteurs considéraient que l'éviction du lait de vache et de l'œuf à partir du 3ème trimestre de grossesse aurait pour avantage de diminuer l'incidence des manifestations allergiques (320) parce que la sensibilisation aux protéines du lait de vache peut se faire in utero via le passage des allergènes alimentaires à travers le placenta et la détection des protéines alimentaires dans la circulation fœtale et le liquide amniotique est confirmée dans plusieurs études. Il pourrait alors être proposé systématiquement une exclusion des allergènes les plus fréquents au cours de la grossesse(21).

Autres articles réfutaient totalement cette hypothèse et mettaient même en avant le fait que cela pourrait perturber la prise de poids maternel pendant la grossesse et il n'a aucun effet préventif sur la survenue d'une APLV. Les recommandations actuelles ont évolué. Ainsi, l'ANSES ne recommande plus d'exclure de l'alimentation de la mère des aliments à risque tels que l'œuf et le lait car cela peut entraîner des risques de carences pour la mère et l'enfant à naître et pourrait même accroître le risque d'APLV de l'enfant. Néanmoins, elle préconise toujours l'éviction de l'arachide, car c'est l'un des allergènes les plus dangereux, d'autant plus que son éviction ne provoque aucun désordre d'ordre nutritionnel(21)(320).

Le même débat existe à propos du passage des PLV dans le lait maternel et l'éviction des PLV chez la mère allaitante. Host en 2005 n'a trouvé aucune preuve d'intervention alimentaire préventive pendant la grossesse ou la lactation (41).

La majorité des pédiatres interrogés (95,8 %) trouvent que l'éducation thérapeutique parentale est rentable sur le plan pratique. La minorité (4,2 %) ayant répondu « non » à cette question n'ont pas nié l'intérêt de l'éducation thérapeutique, au contraire ils étaient sûrs qu'elle constitue un facteur essentiel dans la prise en charge, mais ils ont constaté que les parents ne sont pas tous conscients et bien informés de la maladie de leurs enfants. Certains parents continuent à faire des erreurs diététiques et ne respectent pas le régime d'éviction et le protocole de l'ISTO, donc ils peuvent mettre en jeu la vie de l'enfant en cas de choc anaphylactique aux PLV ou l'exposer à des carences importantes en cas d'un régime d'éviction excessif. Pour éviter ces complications il faut améliorer l'éducation thérapeutique dans notre pays.

De plus, lorsque l'APLV est diagnostiquée, cela peut provoquer une anxiété ou une peur chez les parents. L'éducation des parents est par conséquent très importante afin de minimiser cette anxiété et de leur permettre de gérer au mieux la situation.

La HAS (Haute Autorité de Santé) définit l'ETP comme suit : « Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (320). Elle s'adresse au patient et à ses proches, et dans le cas de l'APLV chez le nourrisson, les parents sont directement concernés. La démarche éducative est

alors organisée autour d'une équipe pluridisciplinaire (pédiatres, allergologues, diététiciens, psychologues, infirmiers...) formée à l'éducation thérapeutique structurée telle que formalisée par la HAS. L'éducation est alors dispensée sous forme de programmes et les compétences acquises par les parents sont évaluées (314).

La première étape consiste à bien expliquer aux parents les mécanismes de la maladie et les principaux signes cliniques qui lui sont associés. La deuxième étape consiste à enseigner les gestes adéquats face aux différentes situations cliniques : maîtriser le régime d'éviction, connaître les signes des manifestations aiguës de la réaction allergique, détecter les urgences vitales et savoir y faire face ; notamment en appelant les secours. Aussi, apprendre aux parents à lire de façon systématique la composition en ingrédients des préparations industrielles. Les explications peuvent être renouvelées autant que nécessaire (314).

La place du pharmacien d'officine dans toutes ces étapes est discutée. C'est en effet un professionnel de santé de proximité impliqué tant dans l'amélioration de la prévention que dans l'optimisation de la prise en charge. Sa posture éducative est capitale dans l'accompagnement des patients pour les aider à mieux comprendre l'APLV et ses traitements ; dans le cadre de ses nouvelles missions, il pourra s'intégrer dans des programmes d'éducation thérapeutique afin d'aider l'enfant allergique et sa famille dans un contexte pluridisciplinaire à gérer au mieux leur quotidien (21).

Le pharmacien occupe une place majeure dans le conseil au parent du patient, il doit être en mesure de lui expliquer comment utiliser les stylos auto-injectables d'adrénaline et s'assurer que celui-ci a bien acquis la compétence pour le faire lui-même si au futur seront commercialisés en Algérie. Les associations, auxquelles les parents peuvent adhérer, peuvent également avoir un rôle important et participer activement à l'éducation dans le but d'informer, orienter, aider, et soutenir le patient et son entourage. Le pharmacien se doit de mettre en relation les patients allergiques et leurs familles avec ce type d'association(314).

Les limites de l'étude :

Cette étude a été confrontée à certaines limites sans lesquelles elle aurait été plus complète et plus globale :

- Certains médecins pédiatres sollicités n'étaient pas coopératifs.
- La difficulté de déplacement et la méthode de recrutement via les réseaux sociaux n'ont pas permis une participation satisfaisante des médecins pédiatres de toutes les wilayas algériennes.

Partie II : Évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles commercialisés en Algérie

Dans la présente étude, les concentrations de l'aluminium obtenues par dosage SAAFG étaient conformes à celles de la littérature. Autres études publiées à travers le monde affirment que les FI les moins contaminées sont les préparations standards, les préparations spéciales telles que les formules pour prématurés et les enfants allergiques aux PLV arrivent en deuxième position avec un niveau de contamination intermédiaire et la catégorie la plus contaminée est représentée par les préparations à base de soja.

En général la teneur en AL dans les préparations standards était inférieure à $0,4\mu\text{g/g}$, ce niveau est déjà constaté dans l'étude espagnole de Navarro-Blasco et dans les recherches antérieures comme celles de : Koo en 1989, Dabeka, Simmer et Ballabriga en arrivant à l'étude de Ikem en 2002(325).

Dans certaines études il y avait des exceptions et les concentrations ont dépassé ce niveau ; comme les teneurs trouvées par chuchu équivalentes de $5,27\mu\text{g/g}$ (326) et Exley qui a publié que les concentrations étaient de 2,4 à $4,3\mu\text{g/g}$ (327) et celles d'une étude canadienne dont les concentrations oscillaient entre 0,19 à $2,49\mu\text{g/g}$ (328).

Cette variabilité dans les FI standards est justifiée par la méthode de production, l'origine des matières premières, le stockage, les surfaces d'ustensiles et procédure d'emballage. Aussi, les minéraux, les sels de calcium et de phosphate et les solutions d'albumine ajoutés d'après le journal de pédiatrie et de santé(329). Le même article a conclu que la variabilité entre les lots est significative (329) alors qu'une étude australienne réalisée par weintraub a trouvé que la variation de lot à lot ne semble pas influencer les résultats(330).

Les teneurs élevées d'aluminium dans des formules conçues pour diverses pathologies et pour prématurés ; Navarro-Blasco a publié qu'elles sont dues au traitement agressif afin de modifier fortement la matière première, aux machines et aux particules de poussière. Les FI entrent en contact avec les surfaces des équipements pour de longues durées. Les formules spécialisées contenaient également des niveaux plus élevés de substances telles que le calcium, le fer et le citrate qui peuvent améliorer l'absorption de l'aluminium dans le tractus gastro-intestinal et aggravent le risque de toxicité par ce dernier(325).

Cependant, il est bien connu que l'aluminium est associé aux protéines, hypothétiquement les formules spéciales doivent être moins contaminées par l'aluminium parce qu'elles ont subi une réduction des protéines afin de les rendre adéquates au métabolisme immature du prématuré ou pour les utiliser dans les cas d'allergie aux PLV. Mais le traitement appliqué à ce type de préparations est tellement complexe qu'il augmente leur teneur en AL. L'ajout d'autres ingrédients tel que :le calcium, les vitamines et les différents minéraux à ces préparations afin d'améliorer le statut nutritionnel de la population cible de ces FI augmente les sources de contamination (325).

Dernièrement en mars 2019 Redgrove a publié un article contradictoire dont lequel il a conclu que les teneurs en AL dans les FI spéciales étaient faibles et équivalentes à celles retrouvées dans les laits standards. Il a justifié cette différence par l'ajout des ingrédients de haute qualité au cours de la fabrication ce qui a rendu ces FI très couteuses mais il a démontré aussi que la contamination par l'Al peut être évitable(331).

Quant aux préparations à base de soja, elles renferment les teneurs les plus élevées en aluminium. Tout d'abord elles sont contaminées pendant le processus de production comme tous les types de FI à cause des équipements, du stockage et de l'emballage(329)(331); deuxièmement l'aluminium est présent naturellement dans la plante de soja(243). Aussi, les listes des ingrédients des FI contiennent environ 14 % du poids en protéines, les FI à base de soja dérivent presque entièrement de l'isolat de protéines de soja qui lui-même dépasse 90 % de protéines en poids(332). La fabrication de ces formules exige des traitements successifs avec de l'hydroxyde de calcium, qui contient souvent une grande quantité d'aluminium comme impureté, afin d'isoler les protéines de soja. Donc, il semble plus probable qu'une contribution significative à la concentration finale d'aluminium est attribuée à la contamination accidentelle lors de l'isolement plutôt qu'à la teneur intrinsèque en aluminium des graines de soja (243).

Baxter a publié que les concentrations en aluminium dans les préparations à base de soja sont plus élevées que celles des préparations à base de lait de vache et le lait maternel, mais ne sont pas considérés comme nocives, et Litov a rapporté que les taux plasmatiques d'aluminium chez les nourrissons nourris par les formules à base de soja et ceux allaités au sein ne sont pas significativement différentes. Ceci suggère que l'aluminium dans les formules à base de soja peut être moins bien absorbé par le système gastro-intestinal que ce n'est le cas avec le lait maternel. De même, Salusky a montré que les taux plasmatiques d'aluminium chez des nourrissons urémiques nourris par les formules à base de soja ne sont que légèrement supérieurs aux valeurs pour les bébés en bonne santé et allaités au sein(332).

L'intoxication par l'aluminium a été confirmée dans plusieurs études ; Bougle a signalé les effets indésirables sur la minéralisation osseuse en particulier l'ostéomalacie résistante à la vitamine D à cause des interactions entre l'aluminium et le métabolisme physiologique du Ca et P. Bougle a lié ce dysfonctionnement aux concentrations plasmatiques très élevées en aluminium qui peuvent être remarquées seulement dans les cas de FI à base de soja (325).

L'intoxication à l'aluminium est maintenant reconnue comme la cause d'une encéphalopathie progressive et d'anémie en présence d'une insuffisance rénale chronique qui ont été décrites chez des enfants qui recevaient de fortes doses d'agents chélateurs de phosphate contenant de l'aluminium mais qui n'avaient pas encore besoin de dialyse. Des formes moins sévères de dysfonctionnement neurologique et intellectuel chez les nourrissons développant une insuffisance rénale chronique au cours de la première année de vie sont bien connues (243). La possibilité que l'aluminium provienne de préparations pour nourrissons n'a été envisagée que récemment lorsqu'ils ont observé une accumulation cérébrale d'aluminium chez deux nourrissons atteints d'une urémie néonatale qui ont développé une encéphalopathie progressive et fatale en l'absence de gels phosphatés ou de dialyse avec de l'eau sensiblement contaminée

par l'aluminium et les deux nourrissons ont été nourris avec une FI exclusive qui contient de fortes concentrations d'aluminium (330).

Le risque d'accumulation d'aluminium chez les prématurés est plus élevé ; leur absorption gastro-intestinale est plus importante et leurs reins ne peuvent pas encore excréter. Alors que, les préparations destinées à cette population sensible sont plus contaminées par rapport aux préparations standards d'où l'intérêt de réduire la teneur en aluminium au moins dans ce type de préparations spécialisées(329).

Plus le lait de vache est sujet à une grande manipulation afin de mimer la composition du lait maternel, plus la contamination est importante c'est le cas des formules spéciales comme les FI pour prématurés qui subissent énormément de manipulation afin de réduire la source protéique du lait de vache et de la remplacer pour atteindre un profil protéique adéquat, ce processus complexe influence nettement la teneur totale d'aluminium dans les laits infantiles correspondants. Heureusement, les niveaux actuels d'aluminium dans les FI sont maintenant plus bas et devraient diminuer encore plus par les mesures prises par l'industrie et fixation des concentrations limites par les autorités(243)

Les limites de l'étude :

À cause de la courte durée de l'étude et le manque de moyens matériels nous n'avons pas abordé les points suivants :

- Dosage de l'aluminium dans le lait maternel des mères algériennes et comparaison des concentrations avec celles des laits infantiles commercialisés en Algérie comme c'est le cas dans les études similaires réalisées dans les autres pays,
- Dosage d'autres contaminants des laits infantiles : Pb et Cd,
- Une autre limite de notre étude est représentée par l'analyse d'un seul lot pour chaque marque de lait infantile, on ne peut pas exclure que les concentrations élevées d'éléments toxiques trouvées dans certains échantillons peuvent être dues à un lot contaminé.

Conclusion et perspectives

Dans ce modeste travail, nous avons essayé d'une manière très concise d'attirer l'attention sur le grand détail et la rigueur avec lesquels le diagnostic et la prise en charge de l'APLV sont pratiqués en Algérie via un questionnaire adressé aux pédiatres algériens de différentes wilayas du territoire national, à partir des résidents jusqu'aux professeurs pouvaient y répondre d'une manière active ou passive par l'intermédiaire de Google Forms . Ainsi, nous avons évalué, par la méthode de SAAFG, la teneur en aluminium de 40 échantillons de laits infantiles de différentes marques et variétés.

Les résultats de la première étude s'accordent avec les données de la littérature concernant l'augmentation de l'incidence de l'APLV et ses symptômes polymorphes avec prédominance des signes digestifs et cutanés mais nous avons noté certaines particularités de la prise en charge de l'APLV en Algérie :

- Il existe une amélioration dans la standardisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique,
- Le diagnostic et la mise sous substituts du lait sont de plus en plus faits en consultation sans trop d'investigations à cause d'un manque de moyens,
- Un manque d'information et des confusions dans les substituts du lait et leurs indications chez certains pédiatres,
- Le problème majeur rencontré lors de la substitution du lait par des hydrolysats est le prix assez élevé et l'allergie résiduelle des substituts existants sur le marché algérien ainsi que leur pénurie,
- Les réflexions autour de l'APLV ont évolué à travers le temps malgré le manque de moyens de diagnostic, de suivi et de traitement ; la pratique des pédiatres s'est enrichie ces dernières années grâce au progrès d'allergologie pédiatrique.

L'évaluation des teneurs en aluminium par SAAFG a montré que les formules à base de soja sont les plus contaminées, et à moindre degré les formules pour prématurés et spécialisées. Ces dernières sont destinées à une population de nourrissons très fragiles et qui sont plus exposés à une toxicité par l'aluminium. En revanche, l'absence des études cliniques évaluant le risque de cette contamination sur la santé infantile ne permet pas aux professionnels de santé et aux chercheurs scientifiques d'avoir la preuve décisive afin de soumettre l'industrie des laits infantiles à des normes établies et sûres. La réduction de l'exposition des nourrissons à l'aluminium à travers les laits infantiles ou d'autres sources probables est un nouveau challenge qui nécessite un travail laborieux et multiple afin de prévenir les risques d'une hypothèse assez forte évoquant une relation inévitable avec les maladies neurodégénératives et les pathologies osseuses.

Par conséquent nous proposons comme recommandations :

- Le recours à l'allaitement lorsque cela est médicalement possible est la principale approche préventive qui pourraient être mise en œuvre par les parents et les prestataires de soins de santé et dénonciation de ce qui se passe dans les maternités par l'administration systématique du biberon de lait artificiel chez les nourrissons par le personnel soignant, c'est un geste qui doit être interdit par l'information et l'explication de la charte d'éthique sur l'allaitement de l'enfant .

- Se conformer aux recommandations de l’OMS, qui a réglementé la publicité et la commercialisation des aliments pour bébés. Il s’agissait de l’une des déclarations de santé publique qui ont contribué à la résurgence de l’allaitement maternel par l’éducation des parents, des soignants et des pédiatres de ne pas se laisser impressionner par les astuces publicitaires et le marketing agressif des substituts du lait maternel par les firmes nationales et étrangères et les sensibiliser à propos des étiquettes sur les emballages des préparations qui donnent des instructions incomplètes et déroutantes,
- Le dépistage des allergies dans les familles à risque doit devenir systématique lors des suivis médicaux car l’APLV n’est plus une maladie transitoire de la petite enfance mais plutôt une première étape de la marche atopique,
- L’éducation thérapeutique des parents prend toute sa place pour éviter les réactions par exposition accidentelle aux PLV par la mise à leur disposition des stylos auto injectables d’adrénaline et des listes claires et bien précises des aliments interdits en incluant un apprentissage de la lecture des étiquettes,
- Devant des tableaux cliniques évocateurs d’une APLV, d’autres diagnostics différentiels doivent être soulevés (maladie cœliaque, dermatoses, infections...) car le régime d’exclusion des PLV peut entraver la qualité de vie de l’enfant et sa famille et il peut engendrer des troubles nutritionnels et perturber le budget familial. Pour cela les PLV sont réintroduites dès que le statut nutritionnel le permet,
- Collaboration des allergologues, des pédiatres et des nutritionnistes pour formaliser des régimes surtout en cas d’APLV persistante ou associée à d’autres allergies alimentaires,
- L’utilisation des Prick-tests et le dosage des immunoglobulines spécifiques ne doivent plus être un obstacle dans la pratique et leur disponibilité doit être une revendication des pédiatres,
- Une mise en œuvre stricte de bonnes pratiques de fabrication est nécessaire,
- Le fabricant des formules infantiles doit soumettre tous les ingrédients à des analyses rigoureuses avant d’accepter leur utilisation dans la formule,
- Adopter comme nombreux les normes internationales promulguées par le Programme FAO/OMS sur les normes alimentaires et les Commissions du *Codex Alimentarius* des Nations Unies,
- L’utilisation des programmes de vérification de la chaîne du fournisseur, s’appuyant sur un système de gestion de la sécurité alimentaire tels que ceux énoncés dans la Loi sur la modernisation de la sécurité alimentaire ou les réglementations basées sur l’analyse des risques et la maîtrise des points critiques, ainsi que l’utilisation de technologies émergentes et validées,
- L’élaboration d’une législation et normes juridiques pour permettre, interdire, réduire ou contrôler la qualité de la matière première et l’utilisation de contaminants alimentaires puissants ainsi les processus qui leur sont associés.

D’autres études sont nécessaires pour avoir une nette prescription de la marche allergique chez l’enfant et aussi pour prouver la contamination des formules infantiles par des données analytiques fiables basées sur les concentrations de constituants mineurs et leurs effets sur la santé à court et long terme .

Références bibliographiques

1. les laits infantiles. Actualités Pharmaceutiques. sept 2009;51.
2. Turck D. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Archives de Pédiatrie. 1 déc 2005;12:S145-65.
3. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. déc 2015;104:3-13.
4. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. The Lancet. janv 2016;387(10017):475-90.
5. BENYAKOUB RM. Allaitement maternel : Une source de santé «boudée». El Watan. 23 nov 2018;
6. Vilain A. Deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance. DREES. avr 2016;(0958).
7. Gionet L. « Tendances de l'allaitement au Canada » Coup d'oeil sur la santé. produit no 82-624-X catalogue de Statistique Canada; 2013.
8. Laïbi S. La faillite du monde moderne : Aux premières loges d'un chaos planifié. Marseille: Fiat-Lux éditions; 2012. 360 p.
9. Santos FS, Santos FCS, Santos LH dos, Leite AM, Mello DF de. Breastfeeding and protection against diarrhea: an integrative review of literature. Einstein (São Paulo). 9 juin 2015;13(3):435-40.
10. Abla K, Agli AN, Boukazoula F. Prévalence et rôle de l'allaitement maternel dans la détermination de l'état nutritionnel: enquête au près de 713 enfants âgés de 12 à 24 mois à Tébessa (ville de l'Est Algérien). Antropo. 2016;35:67-77.
11. Mahaut A. La valeur informative des mesures anthropométriques en pédiatrie. Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris. 1978;5(2):157-77.
12. Duijts L, Ramadhani MK, Moll HA. Breastfeeding protects against infectious diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review. Maternal & Child Nutrition. juill 2009;5(3):199-210.
13. Quigley MA. Exclusive breastfeeding duration and infant infection. European Journal of Clinical Nutrition. 2016;8.
14. Profil épidémiologique des allergies aux protéines du lait de vache - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877032018300460>
15. BAIXES A. L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson (la place du pharmacien d'officine dans la prévention primaire et secondaire). 2006.
16. Michaud L, El Hassani A, Sfeir R, Santos C, Turck D, Gottrand F. Allergie aux protéines du lait de vache dans les suites d'une chirurgie digestive néonatale. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. sept 2005;45(5):389-94.
17. Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Moulliac J, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. Revue Française d'Allergologie. 1 févr 2019;59(1):41-53.
18. Rahmoune Nesrine. Etude de profil de sensibilisation et du lien avec les polymorphismes des gènes candidats de la réponse immune immédiate de l'allergie aux protéines du lait de vache chez la population pédiatrique de l'Ouest Algérien. 2017.
19. Bendeddouche A, Bouriche K, Senouci D. Profil épidémiologique des allergies aux protéines du lait de vache. Revue Française d'Allergologie. 1 avr 2018;58(3):229-30.
20. Étude épidémiologique et difficultés du régime de l'allergie aux protéines du lait de vache dans le Nord Est algérien - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007996021000614>

21. CANEVA Nicolas. Thèse d'exercice 2019.pdf.
22. Is There a Difference Between Breast Milk and Formula? [Internet]. Breastfeeding Support. 2019 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://breastfeeding.support/is-there-a-difference-between-breast-milk-and-formula/>
23. Institute of Medicine (US) Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant. Comparing Infant Formulas with Human Milk. Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients. National Academies Press (US); 2004.
24. Navarro-Blasco I, Alvarez-Galindo JI. Aluminium content of Spanish infant formula. Food Addit Contam. mai 2003;20(5):470-81.
25. Ghuniem MM, Khorshed MA, Khalil MMH. Determination of some essential and toxic elements composition of commercial infant formula in the Egyptian market and their contribution to dietary intake of infants. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. 11 juill 2019;1-24.
26. de Paiva EL, Morgano MA, Ariseto-Bragotto AP. Occurrence and determination of inorganic contaminants in baby food and infant formula. Current Opinion in Food Science. déc 2019;30:60-6.
27. Exley C. The toxicity of aluminium in humans. Morphologie. juin 2016;100(329):51-5.
28. Rajf.org | Décision n° 2000-D-66 du 7 janvier 2001 relative à des pratiques relevées dans le secteur de la distribution des laits infantiles [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.rajf.org/spip.php/spip.php?article740>
29. Dénèm D, Idriss B, Hassan SA. Contribution à l'étude de certaines protéines allergènes des aliments fréquemment consommés : cas du blé, blanc d'œuf et du lait de vache.
30. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/alimentation-de-lenfant-de-0-a-3-ans-9782294748530.html>
31. Blanchard E, Zhu P, Schuck P. Infant formula powders. In: Handbook of Food Powders [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 13 févr 2021]. p. 465-83. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780857095138500182>
32. SCDPHA_T_2001_SIMARD_KARINE.pdf.
33. Claire P. DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. :166.
34. Nandrianina INC. Née le 12 mai 1991 à Antananarivo (MADAGASCAR). :204.
35. Lokombé léké A, mullié C. Nutrition du nourrisson et diversification alimentaire. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 nov 2004;39(5):349-59.
36. Gens É. Conseil à l'officine sur les troubles digestifs du nourrisson. :212.
37. Ghisolfi J, Vidailhet M, Fantino M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. [Cows' milk or growing-up milk: what should we recommend for children between 1 and 3 years of age?]. Arch Pediatr. avr 2011;18(4):355-8.
38. Follain C. Les laits infantiles : analyse comparatives et rôle du pharmacien. 13 oct 2015;127.
39. O'Connor NR. Infant formula. Am Fam Physician. 1 avr 2009;79(7):565-70.
40. LAFFONT A, DURIEUX F. Pédiatrie. In.
41. 1012018008t.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://theses.univ-oran1.dz/document/1012018008t.pdf>
42. Turck D. Soy protein for infant feeding: what do we know? Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. mai 2007;10(3):360-5.
43. Read « Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients » at NAP.edu [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/10935/chapter/7>

44. Hernell O. Human milk vs. cow's milk and the evolution of infant formulas. In 2011 [cité 7 févr 2021]. p. 17-28. Disponible sur: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-40533>
45. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* mars 2014;99(3):712S-7S.
46. De Almagro García MC, Moreno Muñoz JA, Jiménez López J, Rodríguez-Palmero Seuma M. New ingredients in infant formula. Health and functional benefits. *Nutr Hosp.* 15 oct 2017;34(Suppl 4):8-12.
47. Marie Thirion. Les conséquences à plus ou moins long terme des allaitements mal adaptés. 5 févr 2005;
48. Metioui souad, Korti. W. ALLERGIE AUX PROTEINES LAIT DE VACHE. [tlemcen]: UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEN ; FACULTÉ DE MEDECINE; 2016.
49. Kovalenko O. PERSPECTIVE INFIRMIÈRE 23 NOVEMBRE > DÉCEMBRE 2011. :3.
50. S. Maître, C.-M. Maniu, G. Buss, M. H. Maillard, F. Spertini, C. Ribl. Allergie ou intolérance alimentaire ? *Revue Médicale Suisse.* 16 avr 2014;7.
51. Lacombe M, Monceaux J-P, Harlay A. Lexique de termes médicaux: avec lexique étymologique: à l'usage des infirmières et des professions: paramédicales. 12e éd., rev.corr.augm. Paris: Editions Lamarre-Poinat; 1987. 125 p.
52. Mion F, Létard J-C, Costil V. Allergie et intolérance alimentaires. *Hegel.* 2014;N° 3(Supp):S34-6.
53. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* mai 2004;113(5):832-6.
54. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* déc 2002;89(6):56-60.
55. ABDELLAOUI KAOUTAR. L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE CHEZ LE NOURRISSON (A propos de 20 cas). [FES]: UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES; 2010.
56. Fabienne Rancé. Allergie aux protéines du lait de vache | [Allergienet.com](http://www.allergienet.com) [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.allergienet.com/lait-vache-allergie/>
57. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* juin 2003;90(6):81-3.
58. Scheinmann P, Blic J de. *Allergologie pédiatrique.* Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007. 373 p.
59. de Boissieu D. Allergie aux protéines du lait de vache. réalités pédiatriques à paris. juin 2013;3.
60. Heyman M. Evaluation of the impact of food technology on the allergenicity of cow's milk proteins. *Proceedings of the Nutrition Society* Paris, France. août 1999;58(3):587-92.
61. Bouchetara assia. allergie aux protéines de lait de vache chez le nourrisson . *Epidémiologie clinique et prise en charge. Etude de recrutement de l'ouest algérien* [Internet]. [Oran]: faculté de médecine Oran Ahmed BENBELLA; 2018. Disponible sur: <https://theses.univ-oran1.dz/document/1012018008t.pdf>
62. Paupe J, Scheinmann P, Blic J de. *Allergologie pédiatrique.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1994. 03 p.

63. Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. *J Exp Med.* 1 déc 1972;136(6):1356-77.
64. Schroeder JT. Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. *Adv Immunol.* 2009;101:123-61.
65. Jacotot B, REINERT P, REYES F, SOBEL A, SYLVESTRE R, éditeurs. *Abrégé d'immuno-pathologie.* Paris: Masson; 1978. 344 p.
66. Benveniste J. Platelet-activating factor, a new mediator of anaphylaxis and immune complex deposition from rabbit and human basophils. 1974. 249(457):581-2. (*Nature*).
67. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy.* mars 2004;59(3):338-45.
68. Allergologie (page enseignement) [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/enseig/ens_im_al.html
69. Weir DM. *Immunology, an outline for students of medicine and biology.* 4th ed. London ; New York : New York: Churchill Livingstone ; distributed by Longman; 1977. 99 p.
70. Gualde N. *Immunologie.* Paris: Maloine; 1989. 160 , 163.
71. Ponvert CI. Les cytokines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* janv 1997;37(1):36-55.
72. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunology.* nov 2001;22(11):633-40.
73. Gualde N. *Immunologie.* Paris: Maloine; 1981.
74. Meyer O, Rouquette A-M, Youinou P. *Autoanticorps: marqueurs des maladies auto-immunes.* Paris: BMD; 1999. 281-92 p.
75. Ségalen I, Renaudineau Y, Hillion S, Hanrotel C, Le Meur Y, Youinou P. Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* juin 2011;26(3):113-7.
76. Dillon MJ, Ansell BM. Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 1995;21(4):1115-36.
77. Roujeau J-C. Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergy International.* 2006;55(1):27-33.
78. Classification immunologique des réactions d'hypersensibilité aux médicaments [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: http://www.esculape.com/generale/allergie_penicilline1.html
79. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's Milk Allergy: A Complex Disorder. *Journal of the American College of Nutrition.* déc 2005;24(sup6):582S-591S.
80. R A, Bk B-W, K B, A C, R D, M F-R, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Molecular nutrition & food research* [Internet]. janv 2007 [cité 28 mars 2021];51(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195271/>
81. Brostoff J, Heinen E, Galanaud P. *Immunologie clinique.* Bruxelles: DeBoeck Université; 1993. p 237.
82. Bach J-F, Lesavre P. *Immunologie.* Chevilly-Larue: Flammarion méd. sciences; 1981. p108 p. (Collection de la biologie à la clinique).
83. Burks W, Ballmer-Weber BK. Food allergy. *Mol Nutr Food Res.* juill 2006;50(7):595-603.
84. Griscelli C. *Immunologie fondamentale et immunopathologie.* Paris: Edition marketing; 1985. p146-148 p.

85. Ponvert C, Paupe J, Griscelli C. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris: Ellipses-Marketing; 1991. p145-149 p.
86. Bach J-F, Avrameas S, Bach A-M. Immunologie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1981. 692-696 p.
87. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust.* 2 oct 2006;185(7):394-400.
88. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects - PubMed [Internet]. 1994 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7704117/>
89. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2009 ? Partie 1 : épidémiologie, diagnostic précoce et prévention (une revue de la littérature internationale de fin 2008 à fin 2009). *Revue Française d'Allergologie.* oct 2010;50(6):516-38.
90. Molkhou P. Les hypersensibilités digestives aux aliments non IgE médiées. *Revue Française d'Allergologie.* mars 2016;56(2):76-83.
91. Rancé F, Bidat E, Deschildre A. Les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache d'après les recommandations internationales du DRACMA. *Revue Française d'Allergologie.* sept 2011;51(5):506-11.
92. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* oct 2005;116(4):869-75.
93. Charpin J. Allergologie. Paris: Flammarion; 1980. 268 p.
94. Charpin J, Vervloet Daniel. Allergologie. 3^e éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1992. 350 p.
95. Allergie aux protéines du lait de vache (APLV) | Allergienet.com [Internet]. 2013 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.allergienet.com/allergie-proteines-du-lait-de-vache/>
96. Garnier L, Bienvenu F. Tests biologiques diagnostiques dans l'allergie au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie.* nov 2017;57(7):494-8.
97. Vilain A-C. Qu'est-ce que le lait ? *Revue Française d'Allergologie.* avr 2010;50(3):124-7.
98. Wal J-M. Cow's milk allergens. *Allergy.* nov 1998;53(11):1013-22.
99. Jeantet R, éditeur. Technologie des produits alimentaires. Paris: Ed. Tec & Doc; 2007. 12-15 p. (Science des aliments).
100. Morali A. Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie. *Revue Française des Laboratoires.* mai 2004;2004(363):47-55.
101. Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Archives de Pédiatrie.* déc 2001;8(12):1348-57.
102. Docena GH, Fernandez R, Chirido FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy.* juin 1996;51(6):412-6.
103. André-Trévenec G. Diététique de l'enfant. Paris; Milan; Barcelone: Masson; 1994.
104. Belliot M-D, Cachia H, Machinot S, Ménard-Bigant V, Georgin M-J. Diététique infantile. Paris; New York: Masson; 1998.
105. Natale M, Bisson C, Monti G, Peltran A, Perono Garoffo L, Valentini S, et al. Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res.* oct 2004;48(5):363-9.
106. Boughellout H, Benatallah L, Zidoune MN. Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3ans de la ville de Constantine (Algérie). *Revue Française d'Allergologie.* juin 2015;55(4):288-92.

107. Kanny G, Moneret-Vautrin D-A, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France☆. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juill 2001;108(1):133-40.
108. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. oct 2001;45(4):520-7.
109. Bousquet J, Kjellman N-IM. Predictive value of tests in childhood allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 1986;78(5):1019-22.
110. Guénard-Bilbault L, Moneret-Vautrin D-A. allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. févr 2003;16(1):36-43.
111. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy: Food allergy/intolerance in adults. *Allergy*. déc 2001;56(12):1172-9.
112. Heinrich J, Bolte G, Holscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, et al. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *European Respiratory Journal*. 1 sept 2002;20(3):617-23.
113. Cantani A. Environmental Factors Urging the Development of Atopic Diseases in 75 Children. 2015;7.
114. Cantani A, Micera M. Neonatal cow milk sensitization in 143 case-reports: role of early exposure to cow's milk formula. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. août 2005;9(4):227-30.
115. Molkhou P. Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. août 2004;17(5):267-72.
116. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2005;115(6):1238-48.
117. J.O.WARNER. Food allergy in fully breast-fed infants. *Clinical Allergy*. 1980;Volume 10;pages 133-136.
118. Österlund P, Smedberg T, Hakulinen A, Heikkilä H, Järvinen K-M. Eosinophil Cationic Protein in Human Milk Is Associated with Development of Cow's Milk Allergy and Atopic Eczema in Breast-fed Infants. *Pediatr Res*. févr 2004;55(2):296-301.
119. Dupont C, de Boissieu D. Lait et atopie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. oct 2002;42(6):574-82.
120. Vezir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Özcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *allergy asthma proc*. 1 mai 2013;34(3):239-46.
121. Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin J-M, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance entre 2002 et 2012. *Revue Française d'Allergologie*. oct 2014;54(6):423-7.
122. Staiano A, Troncone R, Simeone D, Mayer M, Finelli E, Cella A, et al. Differentiation of cows' milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Archives of Disease in Childhood*. 1 nov 1995;73(5):439-42.
123. Lacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 1996;97(3):822-7.
124. Chaabane M, Bidat E, Chevallier B. Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires, à propos d'une observation. *Revue Française d'Allergologie*. sept 2010;50(5):465-9.
125. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *The Journal of Pediatrics*. juin 1990;116(6):862-7.

126. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* sept 2005;16(6):545-52.
127. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* déc 2002;89(6):33-7.
128. Kjellman NI. Prediction and prevention of atopic allergy. *Allergy.* oct 1982;37(7):463-73.
129. Perelaman R. *Pédiatrie pratique.* Paris: Maloine s.a; 1982. 3795-3797 p.
130. Théobald-Segalen C, Benveniste J. *Techniques de diagnostic en allergologie.* Paris: Masson; 1985. 23,24,32-34,43-51.
131. Bousquet J, Chanaz P, Chanal I, Michel F-B. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: A new automated specific IgE assay. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* juin 1990;85(6):1039-43.
132. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* juin 2004;34(6):866-70.
133. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* mai 2001;107(5):891-6.
134. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* mars 2011;127(3):594-602.
135. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* août 2004;114(2):387-91.
136. Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy.* oct 1993;48(7):473-5.
137. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy.* juill 2003;58(7):559-69.
138. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy.* janv 2013;3(1):3.
139. Molkhov P. Place des patch-tests en allergie pédiatrique en 2009. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* mai 2009;22(3):107-11.
140. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* janv 1996;97(1):9-15.
141. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) - a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy.* mars 2000;55(3):281-5.
142. Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol.* févr 2004;15(1):93-6.
143. Triki EZ, Havard L, Bloch-Morot É, Sfar S, Prognon P. Diagnostic de l'hypersensibilité aux héparines par des patch-tests : À propos d'un cas. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* août 2011;7(27):33-4.
144. Serrier J, Charpy J, Cravat M, Le Mauff B, Leon A, Goret J, et al. Diagnostic de l'hypersensibilité retardée : des mécanismes immunologiques aux tests de diagnostic in vivo et in vitro. *Revue Francophone des Laboratoires.* avr 2020;2020(521):52-62.

145. Bidat E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Archives de Pédiatrie*. janv 2009;16(1):65-72.
146. Raneé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. févr 1997;8(1):41-4.
147. Dutau G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques : test de provocation labial, test de provocation oral. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. nov 2000;40(7):728-41.
148. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. avr 2009;41(2):35-49.
149. Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation,. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. nov 2006;46(7):659-69.
150. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1 juill 2010;21:1-125.
151. Villard-Truc F, Gomez S-A, Deschildre A, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Sélection des patients. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. oct 2006;46(6):610-24.
152. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbée J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges: Thresholds of reactivity in IgE-dependent allergies. *Clinical & Experimental Allergy*. août 2003;33(8):1046-51.
153. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy*. juill 1998;28(7):817-23.
154. Hill D, Cameron D, Francis D, Gonzalezandaya A, Hosking C. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 1995;96(3):386-94.
155. Rancé F, Juchet A, Dutau G. Comment ré-introduire le lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 1996;36(2):185-90.
156. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood: **Cow's milk protein allergy/intolerance**. *Pediatric Allergy and Immunology*. déc 2002;13:23-8.
157. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergologia et Immunopathologia*. janv 2010;38(1):8-12.
158. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *The Journal of Pediatrics*. août 1998;133(2):214-9.
159. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janv 2005;115(1):149-56.
160. Kokkonen J, Tikkanen S, Savilahti E. Residual Intestinal Disease After Milk Allergy in Infancy: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. févr 2001;32(2):156-61.
161. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 2007;120(5):1172-7.

162. Sicherer, Sampson. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance: Cow's milk protein-specific IgE concentrations. *Clinical & Experimental Allergy*. avr 1999;29(4):507-12.
163. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr*. 14 févr 2012;107(3):325-38.
164. Rancé F. L'allergie Aux Protéines De Lait De Vache Peut Être Prévenue Et Traitée. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. sept 2005;40:24-8.
165. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics*. juin 2003;111(6 Pt 3):1662-71.
166. Dupont C, De Boissieu D. Formula feeding during cow's milk allergy. *Minerva Pediatr*. juin 2003;55(3):209-16.
167. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations*. *Pediatr Allergy Immunol*. août 2004;15(4):291-307.
168. Viola S. Traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache. :6.
169. Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, Pauliat S, Challier P, Fontaine JL, et al. L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. À propos de huit cas. *Archives de Pédiatrie*. déc 1999;6(12):1279-85.
170. CANEVA Nicolas. L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson : physiopathologie, diagnostic et règlementation des denrées alimentaires pour la prise en charge. [Paris]: Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie; 2019.
171. de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *The Journal of Pediatrics*. janv 2000;136(1):119-20.
172. BREUX Blandine. L'ALLERGIE ALIMENTAIRE DE LA PETITE ENFANCE A L'ADOLESCENCE : CAS DE L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE. [france]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2013.
173. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy: Hydrolysed Rice protein formula in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 10 mars 2010;21(4p1):577-85.
174. Rouelle C, Arion A, Prevost V. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2017;75(3):236-44.
175. Girardet J-P, Rivero M, Orbegozo J, David T, Boulanger S, Moisson de Vaux A, et al. Efficacité sur la croissance et tolérance d'une préparation pour nourrissons à base de protéines de riz hydrolysées. *Archives de Pédiatrie*. mars 2013;20(3):323-8.
176. Dupont C, Soulaines P. Actualités thérapeutiques dans la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. déc 2017;24(12):1350-7.
177. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol*. déc 2012;23(8):754-60.
178. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer ScottH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. août 2008;122(2):342-347.e2.

179. Dupont C, Chouraqui J-P, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. janv 2011;18(1):79-94.
180. Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue Française d'Allergologie*. oct 2009;49:S28-33.
181. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2008;19(2):188-95.
182. Pouessel G, Beaudouin E. Quelle trousse d'urgence dans l'allergie alimentaire chez l'enfant ? *Revue Française d'Allergologie*. oct 2020;60(6-7):571-5.
183. Meininger C. Traitement des allergies graves : l'adrénaline dans l'urgence. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2017;57(3):131-2.
184. Mouton-Faivre C. La trousse d'urgence : pour qui ? *Revue Française d'Allergologie*. déc 2014;54(8):554-6.
185. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. oct 2006;61(10):1238-9.
186. Morisset M. Induction de tolérance au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie*. nov 2010;50(7):563-7.
187. Guendouz M, Kaddouri H, Haddi A, Kheroua O, Saidi D. La gelée royale diminue la réponse immune systémique et intestinale chez la souris Balb/c sensibilisée à la β -lactoglobuline. Vol. 54, *Revue Française d'Allergologie*. 2014. 250 p.
188. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, Dhelft V, Puteaux E, Wavrin S, et al. L'immunothérapie épicutanée (EPIT®) induit une protection contre l'anaphylaxie à d'autres allergènes. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2015;55(3):266-7.
189. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de Pédiatrie*. nov 2013;20:S29-48.
190. Chouraqui J-P, Dupont C, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archives de Pédiatrie*. avr 2008;15(4):431-42.
191. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. avr 2001;357(9262):1076-9.
192. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janv 2007;119(1):184-91.
193. van Hoffen E, Rüter B, Faber J, M'Rabet L, Knol EF, Stahl B, et al. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*. mars 2009;64(3):484-7.
194. de Boissieu D, Ammar F, Dupont C. L'allergie aux hydrolysats de protéines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. janv 2000;40(1):98-104.
195. Marteau A, Marteau Ph. Entre intolérance au lactose et maldigestion. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. sept 2005;40:20-3.
196. ELLIOT .F.G, NYOMBA B.L, COX J. intolérance au lactose chez l'adulte en Afrique centrale. *Ann.soc.belge méd .trop*. 1973;53. 2. 113-132.
197. Dumond P, Morisset M, Sergeant P, Kanny G. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. oct 2006;19(7):256-60.

198. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, et al. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. *Archives de Pédiatrie*. nov 2001;8(11):1226-33.
199. Duvaux C, Sissons JW, Heppell L, Toullec R, Guilloteau P. Mécanismes impliqués dans la réaction allergique intestinale aux protéines de soja chez le veau préruminant. *Reprod Nutr Dévelop*. 1988;28(Suppl. 1):159-60.
200. Rancé F, Abbal M, Dutau G. Dosage des IgE anti-soja au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. janv 1998;38(6):531-5.
201. Gomez-Andre S-A, Deschildre A, Bienvenu F, Just J. Un allergène émergent : le soja. *Revue Française d'Allergologie*. oct 2012;52(6):448-53.
202. Belitz H-D, Grosch W. Food Contamination. In: Belitz H-D, Grosch W, éditeurs. *Food Chemistry* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999 [cité 26 avr 2021]. p. 440-69. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-662-07281-3_10
203. Kilic S, Tongur T, Kilic M, ErKaymaz T. Determination of Some Endocrine-Disrupting Metals and Organochlorinated Pesticide Residues in Baby Food and Infant Formula in Turkish Markets. *Food Anal Methods*. 1 déc 2018;11(12):3352-61.
204. IBFAN – International Baby Foods Action Network. Contaminants et résidus chimiques dans l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants.
205. Tyan Y-C, Yang M-H, Jong S-B, Wang C-K, Shiea J. Melamine contamination. *Anal Bioanal Chem*. 1 oct 2009;395(3):729-35.
206. Ritota M, Manzi P. Melamine Detection in Milk and Dairy Products: Traditional Analytical Methods and Recent Developments. *Food Anal Methods*. 1 janv 2018;11(1):128-47.
207. Karbouj R. Transfert d'aluminium : cas des matériaux pour contact alimentaire [Internet] [phdthesis]. Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG; 2008 [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00294273>
208. Fernandez-Lorenzo JR, Cocho JA, Rey-Goldar ML, Couce M, Fraga JM. Aluminum Contents of Human Milk, Cow's Milk, and Infant Formulas. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. mars 1999;28(3):270-5.
209. Baxter MJ, Burrell JA, Massey RC. The aluminium content of infant formula and tea. *Food Additives & Contaminants*. 1 janv 1990;7(1):101-7.
210. Koo WWK, Kaplan LA, Krug-Wispe SK. Aluminum Contamination of Infant Formulas. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1988;12(2):170-3.
211. Dabeka RW, Mckenzie AD. Aluminium levels in Canadian infant formulae and estimation of aluminium intakes from formulae by infants 0–3 months old. *Food Additives & Contaminants*. 1 mars 1990;7(2):275-82.
212. Montanari A. Inorganic Contaminants of Food as a Function of Packaging Features. In: Barone C, Bolzoni L, Caruso G, Montanari A, Parisi S, Steinka I, éditeurs. *Food Packaging Hygiene* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 26 avr 2021]. p. 17-41. (SpringerBriefs in Molecular Science). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-14827-4_2
213. JECFA_74_Summary_Report_4July2011.pdf.
214. Soy protein for infant feeding: what do we know?: Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2007/05000/Soy_protein_for_infant_feeding__what_do_we_know_.17.aspx

215. Chajduk E, Pyszynska M, Polkowska-Motrenko H. Determination of Trace Elements in Infant Formulas Available on Polish Market. *Biol Trace Elem Res.* 1 déc 2018;186(2):589-96.
216. Rodríguez Rodríguez EM, Delgado Uretra E, Díaz Romero C. Concentrations of cadmium and lead in different types of milk. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1 mars 1999;208(3):162-8.
217. Bargellini A, Venturelli F, Casali E, Ferrari A, Marchesi I, Borella P. Trace elements in starter infant formula: dietary intake and safety assessment. *Environ Sci Pollut Res.* 1 janv 2018;25(3):2035-44.
218. Carroquino MJ, Posada M, Landrigan PJ. Environmental Toxicology: Children at Risk. In: Laws EA, éditeur. *Environmental Toxicology: Selected Entries from the Encyclopedia of Sustainability Science and Technology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cité 29 avr 2021]. p. 239-91. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5764-0_11
219. de Paiva EL, Morgano MA, Ariseto-Bragotto AP. Occurrence and determination of inorganic contaminants in baby food and infant formula. *Current Opinion in Food Science.* déc 2019;30:60-6.
220. Berlin M. The Toxicokinetics of Mercury. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. *Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 147-60.
221. Shaw I, éditeur. *Agrochemical Residues in Food.* In: *Is it Safe to Eat? Enjoy Eating and Minimize Food Risks* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [cité 29 avr 2021]. p. 149-90. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/3-540-27003-5_7
222. Medunić G, Fiket Ž, Ivanić M. Arsenic Contamination Status in Europe, Australia, and Other Parts of the World. In: Srivastava S, éditeur. *Arsenic in Drinking Water and Food* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cité 26 avr 2021]. p. 183-233. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8587-2_6
223. Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville J-P, Garnier R, Jaeger A. *toxicologie clinique.* 564-568 p.
224. Llorente-Mirandes T, Calderón J, Centrich F, Rubio R, López-Sánchez JF. A need for determination of arsenic species at low levels in cereal-based food and infant cereals. Validation of a method by IC–ICPMS. *Food Chemistry.* mars 2014;147:377-85.
225. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, Tabbers M, Benninga MA, Staiano A, et al. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition.* 1 mai 2018;49:51-6.
226. Miller SA, Anderson B, Falci KJ. U.S. Food and Drug Administration Regulatory Strategies for Lead in Foods: Past, Present, and Future. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. *Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 20-5.
227. Mahaffey KR. Absorption of Lead by Infants and Young Children. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. *Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 69-85.
228. Barltrop D. Nutritional and Maturational Factors Modifying the Absorption of Inorganic Lead from the Gastrointestinal Tract. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. *Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 86-91.
229. CHIM2011sa0219Ra.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/CHIM2011sa0219Ra.pdf>
230. Martinez JA, Ballew MP. Infant Formulas. *Pediatrics in Review.* 1 mai 2011;32(5):179-89.

231. Roels H, Lauwerys R. The Effects of Cadmium in the Human Organism. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food. Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 126-39.
232. Réglementation | Ministère du Commerce Algérie [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.commerce.gov.dz/reglementation/arrete-interministeriel-du-23-fevrier-2012-nourrissons>
233. Cain K, Webb M. Metallothionein and Its Relationship to the Toxicity of Cadmium and Other Metals in the Young. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food. Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 105-11.
234. Eklund G, Petersson Grawé K, Oskarsson A. Bioavailability of cadmium from infant diets in newborn rats. *Arch Toxicol.* 1 nov 2001;75(9):522-30.
235. Piscator M. Toxicokinetics of Cadmium and Models for the Calculation of the Cadmium Load. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG, éditeurs. Health Evaluation of Heavy Metals in Infant Formula and Junior Food. Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. p. 120-5.
236. Su C, Liu H, Qu X, Zhou X, Gao Y, Yang H, et al. Heavy Metals in Raw Milk and Dietary Exposure Assessment in the Vicinity of Leather-Processing Plants. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 12 nov 2020 [cité 28 avr 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02470-8>
237. Mezcua M, Repetti MR, Agüera A, Ferrer C, García-Reyes JF, Fernández-Alba AR. Determination of pesticides in milk-based infant formulas by pressurized liquid extraction followed by gas chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 1 nov 2007;389(6):1833-40.
238. deMan JM, Finley JW, Hurst WJ, Lee CY. Principles of Food Chemistry. 4th ed. 2018. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2018. 1 p. (Food Science Text Series).
239. de Souza APF, Ferreira GS, Pagliarini FS, Rodrigues NR. Exposure assessment of glyphosate residues in soy-based infant formulas from the Brazilian market. *J Consum Prot Food Saf.* 1 mars 2021;16(1):45-50.
240. Luz Gómez-Pérez M, Romero-González R, José Luis Martínez V, Garrido Frenich A. Analysis of pesticide and veterinary drug residues in baby food by liquid chromatography coupled to Orbitrap high resolution mass spectrometry. *Talanta.* 1 janv 2015;131:1-7.
241. Accueil | Ministère du Commerce Algérie [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.commerce.gov.dz/>
242. ALIMENTS pour BÉBÉ: Des résidus de médicaments vétérinaires [Internet]. *santé log.* 2017 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/aliments-pour-bebe-des-residus-de-medicaments-veterinaires>
243. Abdelkader A, Amine BME. Les laits infantiles commercialisés dans la région de Tlemcen : teneur en Aluminium et comparabilité au lait maternel.
244. Mohd Fairulnizal MN, Vimala B, Rathi DN, Mohd Naeem MN. 9 - Atomic absorption spectroscopy for food quality evaluation. In: Zhong J, Wang X, éditeurs. Evaluation Technologies for Food Quality [Internet]. Woodhead Publishing; 2019 [cité 30 sept 2021]. p. 145-73. (Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128142172000093>
245. Spectrométrie d'absorption atomique – CRAPC2021 [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://crapc.dz/2019/08/13/spectrometrie-dabsorption-atomique/153/>

246. Beaty RD. Concepts, Instrumentation and Techniques in Atomic Absorption Spectrophotometry. :96.
247. ADMINISTRATEUR. La spectrophotométrie d'absorption atomique [Internet]. Chimie Analytique. 2019 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/spectrophotometrie-absorption-atomique/>
248. Atomic Spectrometric Determination of Selected Toxic Elements in Different Matrices - ProQuest [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/ceef6945ac7fc951c31741a8828bb8ad/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
249. Butcher DJ. Advances in Electrothermal Atomization for Atomic Absorption and Atomic Fluorescence. *Applied Spectroscopy Reviews*. 10 janv 2002;37(3):305-19.
250. Schlemmer G. Analytical Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry: A Laboratory Guide [Internet]. Birkhäuser Basel; 1999 [cité 24 sept 2021]. (Biomethods). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783034875783>
251. Farrukh MA. Atomic Absorption Spectroscopy. BoD – Books on Demand; 2012. 273 p.
252. Spectroscopie d'absorption atomique par four graphite. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectroscopie_d%27absorption_atomique_par_four_graphite&oldid=180396654
253. Atomic Absorption Spectroscopy Learning Module [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://blogs.maryville.edu/aas/>
254. Md Noh M, Balasubramaniam V, Rathi DN, Nawi N. Atomic absorption spectroscopy for food quality evaluation. In 2019. p. 145-73.
255. Atomic Absorption Spectrometry (AAS) | IntechOpen [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/atomic-absorption-spectroscopy/atomic-absorption-spectrometry-aas->
256. Biata NR. ATOMIC SPECTROMETRIC DETERMINATION OF SELECTED TOXIC ELEMENTS IN DIFFERENT MATRICES. :128.
257. Spectrométrie d'absorption atomique : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/spectrometries-42390210/spectrometrie-d-absorption-atomique-p2825/>
258. Gilmutdinov AK, Nagulin KY, Zakharov YA. Analytical measurement in electrothermal atomic absorption spectrometry—how correct is it? *J Anal At Spectrom*. 1 janv 1994;9(5):643-50.
259. Pauliat S. Allergie alimentaire et allergie respiratoire : Deux expressions cliniques d'une même pathologie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. janv 1995;8(7):413-7.
260. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. août 2015;70(8):963-72.
261. Molkhou P. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. août 2004;17(5):249-53.
262. Benhamou PH, Bouzid Tanjaoui O, Dupont C. SFP-16 – Epidémiologie – Place de l'allergie aux protéines de lait de vache en consultation de pédiatrie de ville. *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2008;15(5):928.
263. Boughellout H, Benatallah L, Zidoune MN. Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3ans de la ville de Constantine (Algérie). *Revue Française d'Allergologie*. juin 2015;55(4):288-92.

264. Boughellout H, Kheroufi A, Mouzai A, Zidoune MN. Étude épidémiologique et difficultés du régime de l'allergie aux protéines du lait de vache dans le Nord Est algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 juin 2021;56(3):162-9.
265. Jakobsson I, Lindberg T. A Prospective Study of Cow's Milk Protein Intolerance in Swedish Infants. *Acta Paediatrica*. 1979;68(6):853-9.
266. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life.: Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. nov 1990;45(8):587-96.
267. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. mai 1987;79(5):683-8.
268. Fatima-Zahra Lakhbab. Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement , prise en charge et rôle du pharmacien. 29 juin 2017;
269. Waligora-Dupriet A-J, Rodriguez B, Butel M-J. Probiotiques et prévention de l'allergie: quel intérêt ? *Phytothérapie*. avr 2011;9(2):82-92.
270. D. DE BOISSIEU. Allergie aux protéines du lait de vache. réalités pédiatriques. juin 2013;
271. Ibsaine O, Djenouhat K, Lemdjadani N, Berrah H. Incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE-médiée au cours de la première année de vie. *Nutr Santé*. 30 juin 2013;2(1):9-16.
272. Martorell A, María Plaza A, Boné J, Nevot S, Carmen García Ara M^a, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergologia et Immunopathologia*. avr 2006;34(2):46-53.
273. Boughellout H, Adoui F, Zidoune MN. Pratique de l'allaitement et risque d'apparition de l'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 févr 2017;31(1):77.
274. Françoise Rovillé-Sausse. Mode d'allaitement et biométrie du nourrisson. *Anthropologie et Préhistoire*. Paris 1997;27-33.
275. Korol D, Kaczmarski M. Positive family history of allergy in children with hypersensitivity to cow's milk. *Med Sci Monit*. oct 2001;7(5):966-70.
276. Bousquet J, Kjellman N-IM. Predictive value of tests in childhood allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 1986;78(5):1019-22.
277. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Michavila Gómez A, Nieto García A, Grupo de Trabajo para el Estudio de la Alergia Alimentaria. [Incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins in the first year of life]. *An Esp Pediatr*. juin 2001;54(6):536-9.
278. Ghisolfi J, Olives J, Le Tallec C, Cohen J, Ser N. Alimentation lactée du nourrisson et allergie aux protéines du lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. juin 1995;2(6):526-31.
279. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. Maternal and Perinatal Characteristics and the Risk of Cow's Milk Allergy in Infants up to 2 Years of Age: A Case-Control Study Nested in the Finnish Population. *American Journal of Epidemiology*. 15 juin 2010;171(12):1310-6.
280. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Samuelsen SO, Brunekreef B, Magnus P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy*. sept 2005;60(9):1172-3.
281. G. DUTAU. Quoi de neuf en allergologie? réalités pédiatriques. nov 2015;
282. Em TM, Ja RM, R CB, E GM, A MR, E MB, et al. Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy. *Revista de gastroenterologia de Mexico* [Internet]. mars 2015 [cité 27 juill 2021];80(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724742/>
283. R van R, Lk P, Gw W, Bk B-W, Z G, X J. [Food allergy:definitions, prevalence, diagnosis and therapy]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive

- medicine] [Internet]. janv 2015 [cité 28 juill 2021];49(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876505/>
284. Ruemmele F-M, Goulet O. Probiotiques et pathologies digestives de l'enfant. Cahiers de Nutrition et de Diététique. avr 2007;42:45-50.
 285. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. BMC Pediatr. 23 avr 2010;10:25.
 286. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. J Allergy Clin Immunol. oct 2005;116(4):869-75.
 287. SYNTHÈSE Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Haute Autorité de santé/Service affections longue durée et accords conventionnels. mai 2005;
 288. Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. mai 2014;46(3):100-5.
 289. Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. mars 2014;14(1):54-62.
 290. Ngamphaiboon J, Chatchatee P, Thongkaew T. Cow's milk allergy in Thai children. Asian Pac J Allergy Immunol. déc 2008;26(4):199-204.
 291. Km S, H S, E S. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology [Internet]. mars 2001 [cité 26 juill 2021];31(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260154/>
 292. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. janv 1996;97(1):9-15.
 293. Bidat E. Atopy Patch Test en allergie alimentaire: contre. Revue Française d'Allergologie. avr 2017;57(3):208-9.
 294. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, 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 & Nutrition. août 2012;55(2):221-9.
 295. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol. juin 2010;21(4 Pt 1):577-85.
 296. Kipfer S, Goldman RD. Choix de laits maternisés pour les nourrissons allergiques au lait de vache. Canadian Family Physician. 1 mars 2021;67(3):e79-81.
 297. Betoko Bapoma A, Charles MA, Bonet M, Akoli-Kodou Y, Forhan A, Hankard R, et al. P113 - Facteurs influençant le choix des préparations infantiles pour nourrisson. Archives de Pédiatrie. 1 juin 2010;17(6, Supplement 1):78-9.
 298. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. World Allergy Organization Journal. 2016;9:35.
 299. Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. Clin Exp Allergy. mars 2006;36(3):311-6.
 300. Follian Cécile. laits infantiles : analyse comparative et rôle du pharmacien. 2015;

301. Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons. *Paediatr Child Health*. févr 2009;14(2):114-8.
302. Pedrosa M, Pascual CY, Larco JI, Esteban MM. Palatability of hydrolysates and Other substitution formulas for cow's milk-allergic children: a comparative study of taste, smell, and texture evaluated by healthy volunteers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(6):351-6.
303. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. 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*. févr 2002;140(2):219-24.
304. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. 2010;105.
305. Vandenaspl Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1 oct 2007;92(10):902-8.
306. Samia A, Brahim AC, Kheroua O, Saidi D. Intérêt des formules infantiles à base de riz dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2016;56(3):302.
307. Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy*. nov 2003;33(11):1576-80.
308. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui J-P, Darmaun D, Feillet F, Frelut M-L, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Archives de Pédiatrie*. mai 2019;26(4):238-46.
309. Dupont C, Chouraqui J-P, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Archives de Pédiatrie*. 1 avr 2018;25(3):236-43.
310. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, et al. Exposure to Soy-Based Formula in Infancy and Endocrinological and Reproductive Outcomes in Young Adulthood. *JAMA*. 15 août 2001;286(7):807-14.
311. Sergeant P, Morisset M, Beaudoin É, Renaudin J-M, Kanny G. Les conséquences nutritionnelles des régimes d'éviction pour allergies alimentaires : le point de vue de la diététicienne. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2009;49(3):143-6.
312. Lemale J. Le syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires : SEIPA. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. mai 2018;31(2):86-90.
313. BENHALA. Allergie aux protéines du lait de vache.
314. Rouelle C, Arion A, Prevost V. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2017;75(3):236-44.
315. Boughellout H, Benatallah L, Zidoune MN. Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3ans de la ville de Constantine (Algérie). *Revue Française d'Allergologie*. 1 juin 2015;55(4):288-92.
316. L'oesophagite à éosinophiles [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/loesophagite-a-eosinophiles/>
317. Boughellout H, Kheroufi A, Mouzai A, Zidoune MN. Étude épidémiologique et difficultés du régime de l'allergie aux protéines du lait de vache dans le Nord Est algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 juin 2021;56(3):162-9.

318. Attia A, Boubidi A, Bachtarzi MZ, Khelfi H, Téliidji Z, Benyounes A. Induction de tolérance orale (ITO) aux aliments : expérience algérienne. *Revue Française d'Allergologie*. 1 juin 2020;60(4):312-3.
319. Gharnaout M. LES ALLERGIES AUX VENINS D'HYMENOPTERES. :42.
320. Dupont C, Soulaines P. Actualités thérapeutiques dans la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. déc 2017;24(12):1350-7.
321. Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue Française d'Allergologie*. 1 oct 2009;49:S28-33.
322. Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Archives de Pédiatrie*. déc 2001;8(12):1348-57.
323. Dumond P, Morisset M, Sergeant P, Kanny G. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. oct 2006;19(7):256-60.
324. Ibsaine O, Benyahia A, Zerrouki N, Arrada Z, Berrah H. SFP P-139 – Evolution naturelle de l'APLV et facteurs associés à sa persistance. *Archives de Pédiatrie*. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):849.
325. Aluminium content of Spanish infant formula: Food Additives & Contaminants: Vol 20, No 5 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0265203031000098704>
326. Chuchu N, Patel B, Sebastian B, Exley C. The aluminium content of infant formulas remains too high. *BMC Pediatr*. 8 oct 2013;13(1):162.
327. Burrell S-AM, Exley C. There is (still) too much aluminium in infant formulas. *BMC Pediatrics*. 31 août 2010;10(1):63.
328. Aluminium levels in Canadian infant formulae and estimation of aluminium intakes from formulae by infants 0–3 months old: Food Additives & Contaminants: Vol 7, No 2 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652039009373892>
329. Aluminium concentrations in infant formulae - SIMMER - 1990 - *Journal of Paediatrics and Child Health* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1754.1990.tb02370.x>
330. High aluminium content of infant milk formulas. | *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://adc.bmj.com/content/61/9/914.abstract>
331. Redgrove J, Rodriguez I, Mahadevan-Bava S, Exley C. Prescription Infant Formulas Are Contaminated with Aluminium. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2019;16(5):899.
332. Aluminium levels in milk and infant formulae: Food Additives & Contaminants: Vol 8, No 5 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652039109374019>

Annexes



Les allergies aux laits infantiles

Dans le cadre de la préparation de notre mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de « Docteur en pharmacie », nous vous serions très reconnaissantes si vous pouvez nous aider dans notre recherche en remplissant ce questionnaire. Nous vous remercions d'avance pour votre participation.

1. Numéro de fiche :

2. Grade du médecin

-Résident

- Assistant

-Maître assistant

- Maître de conférence

-Professeur

3. Lieu d'exercice :

-Privé : -Étatique : * CHU *EHU *EHS *EPSP

*EPH

4. Adresse (Wilaya) :

5. Durée d'exercice :

6. Le problème le plus rencontré avec les laits infantiles est :

-L'APLV

-L'intolérance au lactose

-Autres (à préciser)

-

7. Le type de réaction immunologique le plus fréquent est :

-Immédiate

- Retardée

8. L'APLV est un motif de consultation :

-Rare

-Courant

-Très fréquent

9. Y a-t-il une augmentation de l'incidence des APLV ces dernières années ?

-Oui

- Non

10. L'APLV débute fréquemment :

- Avant 3 mois - Entre 3 et 6 mois - Entre 6 mois et 1 an

11. Les facteurs prédisposants sont :

- L'atopie - Le niveau socio-économique : bas / élevé
- La prématurité : - Le type d'accouchement : voie basse / haute
- Le mode de vie : rural / urbain - Le type d'allaitement
- Autres (à préciser)

-

12. Le tableau clinique annonciateur est souvent :

- Digestif - Cutané - Anaphylaxie
- Cassure de la courbe staturo-pondérale - Autre (à préciser)

-

13. Le diagnostic s'effectue souvent par :

- Patch test - Prick test
- Dosage des IgE spécifiques - Test de provocation oral

14. En cas d'impossibilité d'allaitement maternel ; vous proposez en première intention :

- Lait hydrolysé poussé de protéines (HPP) - Lait hypoallergénique
- Lait à base de protéines de soja - Lait à base de protéines de riz

15. Est-il possible de développer une allergie aux laits cités précédemment ?

- Oui - Non

16. Si oui ; quelle est la plus fréquente ?

•

17. Quelle est la conduite à tenir dans ce cas ?

•

18. Une prise en charge adéquate et précoce peut-elle garantir une croissance tout à fait normale ?

- Oui - Non

19. Dans le cas contraire, quelles sont les complications les plus fréquentes ?
- Retard staturo-pondéral - Perturbation endocrinienne
- Défaut de minéralisation osseuse - Autres (à préciser)
-
20. Proposez-vous une supplémentation en cas d'APLV :
- Oui - Non
21. Si oui ; quelle supplémentation est indiquée :
- Vitamine D - Calcium - Fer - Autres (à préciser) :
-
22. Le traitement de l'APLV repose sur :
- L'exclusion prolongée de toute protéine lactée bovine de son alimentation
- Le retardement de la diversification alimentaire
- La sensibilisation spécifique
- Autres méthodes de traitement (à préciser)
-
23. Demandez-vous l'épreuve de réintroduction de protéine de laits de vache en milieu hospitalier pour juger l'immunotolérance ?
- Oui - Non
24. **Si oui** ; à partir de quel âge est-elle indiquée ?
-
25. En cas de persistance d'allergie ; y'a-t- il d'autres tentatives ?
- Oui - Non
26. Si oui ; on refait le test :
- Chaque 3mois - Chaque 6 mois - Une fois par an
27. Les protéines bovines étant omniprésentes, utilisez-vous des listes restrictives spéciales ?
- Oui -Non
28. Le régime d'éviction des protéines bovines dure jusqu'à l'âge de :
- 6 mois -9 mois -12 mois -18 mois

29. La diversification alimentaire en cas d'APLV est indiquée à l'âge de :
- 6 mois -9 mois -12 mois -18 mois
30. L'évolution de l'APLV :
- Guérison dans la première année - Guérison avant l'âge de 18 mois -
Guérison avant 3 ans -Guérison avant l'âge de 10 ans
- Guérison à l'âge de 14-16 ans -Développement d'asthme
- Développement d'autres allergies alimentaires
31. Concernant le lait d'hydrolysat poussé de protéine (HPP) et les formulations à base d'acides aminés (FAA) :
- ❖ La délivrance :
- Est soumise à prescription médicale -Est en vente libre
- ❖ Sont-ils remboursables ?
- Oui -Non
32. Y'a-t-il des mesures de prévention en cas de terrain prédisposant (Atopie familiale, APLV dans la fratrie ...)
- Oui - Non
33. Si oui ; vous proposez :
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à 6mois - Laits hypoallergéniques
- Hydrolysats poussés de protéine (HPP) - Autres mesures (à préciser)
-
34. L'éducation thérapeutique des parents est-elle rentable sur le terrain pratique ?
- Oui - Non

Merci pour votre participation

Le résumé

Objectifs : Les objectifs de notre étude sont d'étudier les problèmes d'allergie liés à la consommation des laits infantiles chez la population pédiatrique algérienne et d'évaluer la teneur en aluminium contenu dans les préparations pour nourrissons commercialisées en Algérie.

Matériel et méthodes : Nous avons lancé une enquête transversale descriptive auprès de 166 pédiatres algériens exerçant dans différentes structures de santé. Les informations recueillies à l'aide d'une fiche de renseignement ont été traitées et analysées par le logiciel SPSS version 21. En parallèle, une évaluation de la teneur en aluminium dans 40 échantillons de laits infantiles a été réalisée par SAAFG après une étape de minéralisation.

Résultats : L'enquête a fait apparaître une augmentation de l'incidence d'APLV durant ces dernières années (73,8 %) avec prédominance des formes retardées. L'atopie familiale a été incriminée par 94,6 % des pédiatres comme facteur prédisposant à l'APLV. Le tableau clinique annonciateur le plus fréquent associe des symptômes digestifs et cutanés (27,1 %) avec parfois une cassure de la courbe staturo-pondérale. Les substituts du lait les plus recommandés sont les HPP (85,98 %) suivis des laits hypoallergéniques et de ceux à base de protéines de riz. Les préparations à base de soja sont rarement prescrites (6,70 %) en raison des problèmes d'allergie qu'elles engendrent. En cas d'intolérance aux laits de régime, les formules à base d'acides aminés seront envisagées (48,51%). Concernant l'évaluation de la teneur en aluminium dans les laits infantiles, les résultats sont variables avec des teneurs nettement supérieures dans les préparations à base de soja (1,99 µg/g) et celles pour prématurés (0,94 µg/g) comparées aux formules standards.

Conclusion : Notre enquête vient d'enrichir les quelques études sur l'APLV en Algérie. La meilleure connaissance de cette pathologie permet d'améliorer la prise en charge des nourrissons allergiques et de renforcer la prévention chez la population à risque. D'autre part, assurer la qualité des préparations infantiles mises sur le marché est considéré comme une tâche primordiale afin de limiter tout risque de contamination pouvant affecter la santé du nourrisson.

Mots clés : APLV, lait, SAAFG, aluminium, Algérie.

Summary

Objectives : The objectives of our study are to study allergy problems related to the consumption of infant milks in the Algerian paediatric population and to assess the aluminum content in infant formulas marketed in Algeria.

Material and methods : We launched a cross-sectional descriptive survey of 166 Algerian paediatricians working in different health structures. The information gathered from a factsheet was processed and analyzed by the SPSS version 21 software. In parallel, an evaluation of the aluminum content in 40 infant milk samples was carried out by SAAFG after a mineralization stage.

Results : The survey showed an increase in the incidence of APLV in recent years (73,8 %) with a predominance of delayed forms. Family atopy was identified by 94.6 % of pediatricians as a factor predisposing cow's milk allergy (CMA). The most common announcing clinical picture combines digestive and skin symptoms (27.1 %) with sometimes a break in the weight curve. The most recommended milk substitutes are HPP (85.98 %) followed by hypoallergenic and rice protein based milk. Soy preparations are rarely prescribed (6.70 %) due to allergy problems. Where cow's milk allergy persists, amino acid formulas will be recommended (48.51 %). For the assessment of the aluminum content in infant milks, the results are variable with significantly higher levels in soy preparations (1.99 µg/g) and preterm preparations (0.94 µg/g) compared to standard formulas.

Conclusion : Our survey has just enriched the few studies on APLV in Algeria. Better knowledge of this pathology helps to improve the management of allergic infants and to strengthen prevention in the population at risk. On the other hand, ensuring the quality of infant formulae placed on the market is considered a primary task in order to limit any risk of contamination that may affect the health of the infant.

Keywords : CMA, Milk, SAAFG, Aluminum, Algeria.

ملخص

الأهداف : وتتمثل أهداف دراستنا في دراسة مشاكل الحساسية المتصلة باستهلاك حليب الأطفال لدى الرضع في الجزائر وتقييم محتوى الألومنيوم في حليب الأطفال الذي يتم تسويقه في الجزائر.

الوسائل والطرق : قمنا بإجراء دراسة استقصائية وصفية شاملة شارك فيها 166 من أطباء الأطفال الجزائريين العاملين في هياكل صحية مختلفة. وقد تم تجهيز وتحليل المعلومات التي تم جمعها بواسطة برنامج SPSS الإصدار 21. وبالتوازي مع ذلك، أجرينا تقييماً لمحتوى الألومنيوم في 40 عينة من حليب الرضع بواسطة تقنية مطيافية الامتصاص الذري الكهروحراري (SAAFG) بعد مرحلة التمدن.

النتائج : في دراستنا، أظهر الاستطلاع زيادة في معدلات الإصابة بحساسية حليب البقر في السنوات الأخيرة (73.8%) مع هيمنة أشكال الحساسية المتأخرة. تم تحديد التنظير الأسري من قبل 94.6% من أطباء الأطفال كعامل تمهيدي للإصابة بحساسية حليب البقر. الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً والتي تنذر بالمرض هي الأعراض الهضمية و الجلدية (27.1%) مع كسر منحني الوزن في بعض الأحيان. إن أكثر بدائل الحليب الموصى بها هي هيدروليزات البروتين الكاملة (85.98%) تليها بدائل الحليب المحفز (هيدروليزات الحليب الجزئي) ومستحضرات بروتين الأرز. ونادراً ما توصف إعدادات الصويا (6.70%) بسبب مشاكل الحساسية. في حالة الحساسية من بدائل الحليب، يتم وصف مستحضرات الأحماض الأمينية (48.51%). وبالنسبة لتقييم محتوى الألومنيوم في حليب الرضع، فإن النتائج متباينة. مع تسجيل مستويات عالية في مستحضرات الصويا (1.99 ميكروغرام/غرام) ومستحضرات المخصصة لرضع الولادات المبكرة (0.94 ميكروغرام/غرام) مقارنة بالصيغ القياسية.

الخلاصة : وقد أثرت دراستنا الاستقصائية الدراسات القليلة المتعلقة بحساسية حليب البقر في الجزائر. المعرفة الجيدة لهذا المرض تساعد على تحسين طرق العناية بالرضع الذين يعانون من الحساسية وتعزيز الوقاية لدى الأطفال المعرضين للخطر. ومن ناحية أخرى، يعتبر ضمان نوعية صيغ الرضع المعروضة في السوق مهمة رئيسية للحد من أي خطر للتلوث قد يؤثر على صحة الرضيع.

الكلمات المفتاحية : حساسية حليب البقر، الحليب، تقنية مطيافية الامتصاص الذري الكهروحراري، الألومنيوم، الجزائر.