

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahlab -Blida 1-

Faculté De Médecine
Département De Pharmacie



Thèse :

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson et le jeune enfant

Présentée par :

- ❖ Ben Merouane Rania
- ❖ Ben Guessoum Nadine

Encadrée par : Dr MERZOUGUI. H Maitre assistante en hydrologie-bromatologie

Devant le jury :

Présidente : Dr ZOUANI. A Maitre assistante en toxicologie

Examinatrice : Dr SEMMAR. I Maitre assistante en hydrologie-bromatologie

Année universitaire
2022/2023

Remerciements

Tout d'abord nous remercions «ALLAH » pour nous avoir donnée la force, la volonté et la patience d'accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Docteur « **MERZOUGUI hana** » non seulement pour sa générosité et sa gentillesse d'avoir accepté d'encadrer ce travail mais aussi pour son esprit élevé, pour sa plus grande patience face à tous nos problèmes et pour ses conseils précieux, Peu importe combien nous écrivons, rien ne pourrait exprimer ce qui est dans nos cœurs. Nous vous remercions pour tout...

Nos remerciements s'adressent également aux membres de jury :

Docteur **ZOUANI**, la présidente de jury et Docteur **SEMMAR**
l'examinatrice, on vous remercie de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail

Dédicaces

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, À cette source de tendresse, de
patience et de générosité...

À ma mère

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour
tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon
enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans
leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime, le dévouement et le respect que
j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien
être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma
formation.

À ma sœur Dounia et mon frère Mehdi

Vous étiez toujours à mes coté pour me soutenir, me réconforter et me redonner le
sourire et la force pour continuer d'aller de l'avant,

en diffusant vos énergies positives, tout le long de mon parcours

Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus

À ma grand-mère maternelle

Quoique je puisse dire, je ne peux exprimer mes sentiments d'amour et de respect à
ton égard.

Puisse le tout puissant, te procurer une longue et heureuse vie

À ma meilleure amie et binôme Nadine et mon amie Hafidha

Pour toute votre amitié et nombreux encouragements

RANIA

Dédicaces

الحمد لله الذي يسر البدايات وأكمل النهايات وبلغنا الغايات، الحمد لله الذي ما تم جهد إلا بعونه وما ختم سعي إلا بفضله، الحمد لله على التمام وعلى لذة الإنجاز

إلى من أضاء بعلمه عقل غيره أو هدى بالجواب الصحيح حيرة سائله فأظهر بسماحته تواضع العلماء وبرحابته سماحة العارفين إلى قدوتي الأولى، ونبراسي الذي ينير دربي، إلى من أعطاني ولم يزل يعطيني بلا حدود، إلى من رفعت رأسي عاليًا افتخارًا به أبي العزيز أحمد فوزي أدامه الله ذخراً لي

إلى التي رأني قلبها قبل عينيها، وحصنتني أحشاؤها قبل يديها، إلى شجرتي التي لا تذبل، إلى الظل الذي أوي إليه في كل حين أُمي الحبيبة حفظها الله

إلى من كانوا سنداً لي حين يلحفني التعب إخوتي أيمن وطارق رعاهم الله

إلى من لا تربطني بهما علاقة النسب، بل عطر الصداقة وورد المحبة صديقات الدرب رانيا وحفيظة

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	1
Liste des figures	2
Introduction	3
Chapitre 01 : Aspect nutritionnel du lait de vache	5
1. Généralités sur le lait de vache	6
1.1 Définition	6
1.2 Propriétés physico-chimiques du lait de vache	6
1.3 Composition du lait de vache	7
2. Protéines du lait de vache	11
2.1 Caséines	11
2.2 Protéines du lactosérum.....	16
2.3 Comparaison entre le lait de vache et le lait maternel	19
2.4 Besoins nutritionnels chez le nourrisson	21
Chapitre 02 : Allergie aux protéines de lait de vache	30
1. Notions relatives à l'Allergie alimentaire	31
1.1 Définition mécanisme	31
1.2 Classification	32
1.3 Principaux allergènes alimentaires	33
2. Allergie aux protéines de lait de vache.....	34
2.1 Définition	34
2.2 Classification	35
3. Différence entre atopie- intolérance et allergie	35
4. Données Epidémiologiques	36
Chapitre 03 : Physiopathologie de l'APLV	39
1. Physiopathologie	40
2. Immunopathologie	41
2.1 Classification des réactions immunologiques.....	42
2.2 Mécanisme de l'allergie de type 1	42
2. 3 Types d'APLV	43
3. Les allergènes en cause.....	44
3.1 Caséines	44
3.2 Protéines du lactosérum.....	44

4. Facteurs de risque associés à l'apparition de l'APLV	46
5. Les manifestations cliniques de l'APLV	48
5.1. Manifestations digestives	48
5.2. Manifestations extra digestives.....	50
5.2.1 Manifestations cutanées.....	50
5.2.2 Manifestations respiratoires.....	50
5.2.3 Manifestations générales ou anaphylactiques.....	51
5.3 Conséquences nutritionnelles des APLV	52
Chapitre 4 : Stratégies Diagnostic de l'APLV	53
4.1 Interrogatoire et examen clinique	54
4.2 Les éléments cliniques du bilan allergologiques	54
4.2.1 Les tests cutanés	54
4.2.1.1 Pricks test.....	55
4.2.1.2 Test épicutané (patch test)	56
4.2.1.3 Le choix du test cutané	58
4.2.2 Les tests biologiques.....	59
4.2.2.1 IgE sériques totaux et IgE spécifiques.....	59
4.2.2.2 Test d'activation des basophiles par cytométrie en flux.....	59
4.2.2.3 Dosage des allergènes recombinants	60
4.3. Tests de provocation	60
4.3.1 Test diagnostique d'exclusion des PLV	60
4.3.2 Test de provocation orale.....	60
4.3.3 Test de provocation labiale	61
4.4. Autres examens.....	61
4.4.1 Biopsie digestive.....	61
4.4.2 Test de perméabilité intestinale	61
Chapitre 05 : prise en charge de l'APLV	62
1. Prise en charge nutritionnelle	63
1.1 Si l'enfant allergique est allaité	63
1.2 Si l'enfant allergique n'est pas allaité.....	63
1.3 Diète d'éviction et régime alimentaire	64
1.3.1 Chez le nourrisson plus de 4 mois	64
1.3.2 Les différents types de laits infantiles proposés en cas d'APLV.....	65
1.3.3 Les aliments à ne pas utiliser en cas d'APLV	66
1.3.4 Réintroduction des Protéines du lait de vache.....	67

2. Prise en charge pharmacologique et traitement de fond de l'APLV	69
3. Rôle du pharmacien dans la prise en charge et conseil à l'officine	70
Conclusion	72

Abréviations

AA : Acides aminés

AAF : formulations à base d'acides aminés

AAF : Formule d'acides aminés

AAP : Académie américaine de pédiatrie

AGPI : Acide gras polyinsaturé

ALA : Acide α -linoléinique

ALA : Alpha-lactalbumine

APC : cellules présentatrices d'antigène

APLV : Allergie aux protéines du lait de vache

APT : patch test atopique

Ara h I : acétylène reduction assay d'hypersensibilité du type I

ASB : L'albumine sérique bovine

BLG : Béta-lactoglobuline

BOS : Bos domesticus

BPD : Borderline personality disorder (trouble de la personnalité limite)

Ca²⁺ : Calcium

CAS α S : Caséine alpha sensible au calcium

CAS β , κ : Caséine Béta, Kappa

CAS : Caséine

CICBAA : Cercle de recherche clinique et biologique et d'allergologie alimentaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

Cu²⁺ : Cuivre

CYS : Cystéine

Da : Masse molaire

DHA : Acide docosahexaénoïque

DHA : Docosahexaénoïque

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

EAACI : l'Association européenne des associations d'allergies

EAACI : Société Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EHF : Formule extensivement hydrolysée

EO : l'œsophagite à éosinophiles
ETP : Education patient traitement
FAA : formules d'acides aminés
Fe²⁺ : Fer
g/l : Gramme par litre
Gad c1 : Parvalbumin
Gal d1 : Ovomucoide
Gal d2 : Ovoalbumin
Gal d3 : Ovotransferrin
Gal d4 : Lysozyme
GALT : Gult Associates Lymphoide Tissue
H₂O : molécule d'eau
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HAS : Haute autorité de santé
HCL : Acide chlorhydrique
HPP : Formule Advanced Hydrolyzed Protein
HPST : Loi (hôpital, patients, santé, territoires)
HS : Hypersensibilité
HSI : Hypersensibilité immédiate
Ig : immunoglobulines
IGA : Immunoglobuline de type A
IGE : Immunoglobuline de type E
IGG : Immunoglobuline de type G
IGM : Immunoglobuline de type M
IL-13 : Interleukines 13
IL-4 : Interleukines 4
IL-5 : Interleukines 5
IUPAC : L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
K⁺ : Le potassium
KDA : Kilo dalton
Kg : Kilogramme
LB : Lymphocytes B
Le symbole α : Alpha
Le symbole β : Beta

Le symbole γ : Gamma

Le symbole κ : Kappa

LF : Lactoferrine

LPO : Lactoperoxydase

LPT : test de provocation labiale

LT : Lymphocytes T

LYS : Lysine

Na⁺ : Le sodium

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPT : test de provocation orale

PAF : Facteur d'activation des plaquettes

PH : potentiel hydrogène

PHF : Formule d'hydrolysats partiels

PLS : Protéine du lactosérum

PLV : Protéines du lait de vache

PM : Poids moléculaire

PP : Protéose-peptones

PRO : Proline

RAST : Radio Allergo Sorbent Test

RFc ϵ I : Récepteurs pour la portion Fc des immunoglobulines

RTD : test de diagnostic rapide

SAB : *L'albumine sérique*

TH 1 : Sous-population 1 des lymphocytes T auxiliaires

TH 2 : Sous-population 2 des lymphocytes T auxiliaires

TPE : Education patient traitement

USDA : United States Department of Agriculture

VPN : valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

α -La : α lactalbumine

β -Lg : β lactoglobuline

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : la teneur vitaminique du lait cru.....	8
Tableau 2 : Composition minérale du lait de vache.....	9
Tableau 3 : les principaux enzymes du lait et leur Caractéristiques	9
Tableau 4 : Comparaison moyenne du lait de vache.....	10
Tableau 5 : Principales caractéristiques des protéines du lait de vache	111
Tableau 6 : Répartition des caséines et teneur en minéraux	133
Tableau 7 : Principales caractéristiques physico-chimiques des caséines	15
Tableau 8 : Comparaison des compositions du lait maternel et du lait de vache.....	19
Tableau 9 : Besoin nutritionnels moyen énergétique de 7 à 11 mois.....	22
Tableau 10 :Pourcentage du risque d'allergie par rapport aux antécédents familiaux.....	35
Tableau 11 : Evaluation du risque allergique chez l'enfant.....	46
Tableau 12 : Récapitulatif des manifestations clinique de l'allergie aux protéines de lait de vache	51
Tableau 13 : Tests d'exploration d'une APLV évoquée cliniquement	54
Tableau 14 : Les grandes étapes d'introduction de nouveaux aliments dans les repas de bébé	644
Tableau 15 : Liste des aliments autorisés en cas d'APLV	677

LISTE DES FIGURES

Figure 1: molécule de lactose.....	7
Figure 2 : Structure des submicelles de caséine et des micelles de caséine, composées de submicelles maintenues ensemble par le phosphate de calcium.....	12
Figure 3: Diagramme schématique de la distribution en chaîne linéaire des régions hydrophiles et hydrophobes chargées pour les types génétiques les plus courants de caséines α S1-caséine α S2-caséine β -caséine κ -caséine a pH du lait (6,6).....	15
Figure 4: Composition de la fraction protéique du lait de vache.....	18
Figure 5 : les réactions allergiques.....	322
Figure 6 : classification de Gell et Coombs 1968.....	33
Figure 7 : Structure de GALT.....	41
Figure 8 : Réactions d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.....	42
Figure 9 : Mécanisme de l'allergie alimentaire.....	43
Figure 10 : Les symptômes au niveau cutané.....	50
Figure 11: Déroulement du prick-test.....	555
Figure 12 : Illustration de la pose de patch-test.....	566
Figure 13 : Exemple de tests négatifs, test négatif à 72 heures.....	57
Figure 14 : Exemple de tests positifs, test positif à 72 heures.....	577

Introduction

Le lait est le premier aliment que chaque être humain découvre. C'est un aliment d'origine animale parfaitement équilibré à très haute valeur nutritionnelle

Etant l'un des nutriments les plus importants et les plus élémentaires introduits tôt dans notre alimentation les protéines du lait de vache sont généralement utilisées pour la nutrition des nourrissons et des jeunes enfants lorsque l'allaitement est insuffisant, ou impossible. Malheureusement, cette substitution peut entraîner parfois des problèmes nutritionnels et immunologiques, dont la plus fréquente est l'allergie aux protéines du lait de bovins

La composition du lait est très complexe, comprenant des protéines, des sucres (principalement du lactose), des lipides, des minéraux et des vitamines. Cette composition varie selon les espèces animales. Notre travail est principalement basé sur les protéines du lait : la caséine et la protéine de lactosérum.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'allergie aux protéines du lait de vache débute généralement au cours de la première année de vie et lorsque les bébés sont nourris au biberon. Il se classe au quatrième rang des allergies alimentaires chez les enfants après les œufs, les cacahuètes et le poisson.

L'allergie aux protéines de lait de vache est considérée comme une réaction excessive du système immunitaire à un antigène normalement inoffensif qui est la protéine de lait de vache. Il existe une différence entre les formes médiées par les IgE et les formes non médiées par les IgE, qui progressent généralement vers la guérison, mais peuvent persister pendant plus de 3 ans.

Son diagnostic est clinique, qui peut être étayé par des résultats de tests cutanés (prick-test), ou des dosages d'IgE spécifiques, ou des patchs tests. Elle doit être confirmée par des tests d'expulsion et de réintroduction.

L'APLV représente un enjeu de santé publique ayant de graves conséquences sur la santé et le développement des enfants au cours de la première année de vie.

Cette affection représente également un énorme fardeau pour les parents en raison de ses symptômes variés et difficiles à traiter, dont la fréquence a considérablement augmenté au fil des ans.

Ainsi, une meilleure connaissance ainsi que des progrès récents dans la compréhension de cette APLV faciliteront sa prise en charge et sa prévention.

Par ailleurs L'APLV constitue le premier type d'allergie qui survient chez le nourrisson et l'enfant concerne 2 à 4% suite à une réaction anormale du système immunitaire provoquant ainsi des manifestations allergiques.

Ainsi le but de ce travail de recherche bibliographique est de rassembler les données sur l'allergénicité des protéines du lait de vache, de savoir quelles sont les différentes formes

d'APLV existantes ; le diagnostic de cette maladie et le schéma de prise en charge dédié à cette pathologie.

De pouvoir connaître la démarche à suivre si un enfant est diagnostiqué allergique aux protéines du lait de vache, indiquer le traitement à base de diète adapté et approprié et enfin faire le point sur les alternatives à proposer ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge .

Chapitre 01 : Aspect nutritionnel du lait de vache

1. Généralité sur le lait de vache :

1.1. Définition :

Le lait était défini en 1909 au cours du congrès international de la répression des fraudes à Genève comme étant « Le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée, le lait doit être recueilli proprement et ne doit pas contenir de colostrum » (1).

Selon Le Département de l'Agriculture des États-Unis (en anglais : United States Department of Agriculture USDA) est une sécrétion lactée stérile des glandes mammaires obtenue par traite complète d'un ou plusieurs animaux et considérée comme exempte de colostrum (2).

Le Codex Alimentarius, (1999) le définit comme étant la sécrétion mammaire normale d'animaux de traite obtenue à partir d'une ou plusieurs traites, sans rien y ajouter ou en soustraire, destinée à la consommation comme lait liquide ou à un traitement ultérieur (3).

Le lait un aliment pour tous les âges de la vie, c'est un liquide physiologique blanc ou jaunâtre, opaque, légèrement sucré à saveur agréable douce, stérile sécrétée par les glandes mammaires des mammifères femelles, est une sécrétion complète équilibrée qui garantit un apport en protéines, graisses, sucres, vitamines et des minéraux en suspension dans l'eau qui donne une haute valeur nutritive (4) .

1.2. Propriétés physico-chimiques du lait de vache :

1.2.1. Densité du lait :

La densité est le rapport de la masse volumique avec celle de l'eau, elle oscille entre (1.028- 1.035) à 15°C, elle doit être supérieure ou égale à 1,028 à 20 °C (5).

1.2.2. Acidité du lait :

Le pH du lait frais varie de (6,2 à 6,8) à 20°C, selon JEAN et DIJON (1993), l'acidité du lait résulte de l'acidité naturelle, due à la caséine, aux groupes phosphate, au dioxyde de carbone et aux acides organiques et de l'acidité développée, due à l'acide lactique formé dans la fermentation lactique,

L'acidité titrable du lait est déterminée par dosage par une solution d'hydroxyde de sodium en présence de phénolphthaléine l'acidité titrable peut être exprimée en grammes d'acide lactique par litre de lait ou en degré Dornic (°D), 1°D = 0,1g d'acide lactique par litre de lait (5).

1.2.3. Point de congélation :

Le point de congélation est le passage de la température de l'état liquide à l'état solide (6) peut varier de (-0,52 à -0,56°C) légèrement inférieur à celui de l'eau pure due à la présence de solides solubilisés, toute variation étant un indice de mouillage (7).

1.2.4. Point d'ébullition :

Le point d'ébullition de l'eau est de 100,5°C, c'est le point à partir duquel le lait commence à s'évaporer, il augmente avec la concentration de lait et diminue avec la pression qui dépend de la composition du lait en eau (5).

1.2.5. Masse volumique :

Selon POINTURIER, (2003), La masse volumique du lait est définie par le quotient de la masse d'une certaine quantité de lait divisée par son volume, La masse volumique, le plus souvent exprimé en grammes par millilitre ou en kilogrammes par litre, est une propriété physique qui varie selon la température, puisque le volume d'une solution varie selon la température (5).

1.3. Composition générale de lait de vache :

Le lait est une source de calcium, mais en réalité c'est un cocktail de nutriments complexe qui assurent de différentes fonctions vitales pour l'organisme.

Le lait est un système colloïdal qui comprend trois phases en équilibre :

- une solution vraie : sucre, protéines solubles, minéraux, vitamines hydrosolubles.
- une solution colloïdale : protéines insolubles en particulier les caséines.
- une émulsion : matières grasses, vitamines liposolubles (8).

1.3.1. L'eau :

Le constituant principal du lait qui représente 87%, la présence d'un caractère polaire dans la molécule d'eau (H₂O) lui confère de se lier avec les autres constituants du lait les glucides, les minéraux ainsi que la solution colloïdale (9).

1.3.2. Les protéines :

Du grec *proetios* « premier », une grosse molécule polypeptidique composée d'acides aminés comme unités de base, présente dans tous les tissus de l'organisme avec des fonctions diverses : rôle structural, hormonal, moteur et le rôle enzymatique (10). Dans le lait de vache les protéines sont classées en deux groupes : *Les caséines* et *les protéines du lactosérum* (11).

1.3.3. Les glucides :

Selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) les glucides sont définis comme une classe de composés organiques (c'est-à-dire comportant du C, O, H) contenant un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone) et au moins deux groupes hydroxyle (-OH). Sont des hydrates de carbone hétérogènes qui présentent un rôle énergétique dans l'organisme dans le lait les glucides représentés par le lactose (12).

Le lactose : C'est un diholoside réducteur constitué de 2 sucres en liaison α ou β (Glucose-Galactose) (13).

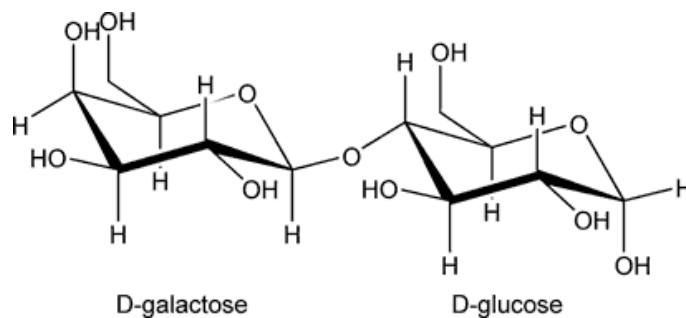


Figure 1: molécule de lactose (156)

1.3.4. Les lipides :

Des corps gras (du grec *lipos* « gras ») représentent une source d'énergie, caractérisent par leur structure amphiphatiques « partie hydrophobe insoluble dans l'eau, partie hydrophile », ils ont soluble dans les solvants organiques (14).

Il existe 2 grandes familles :

Des lipides simples : constitués uniquement de C, H, O, dont on trouve essentiellement des triglycérides dans le lait .Des lipides complexes : en plus les composés ternaires cité renferment d'autres molécules l'azote, du phosphore ou du soufre (10).

Le lait renferme plus de 400 acides gras différents, dont 40 % d'acides gras insaturés à chaîne courte, il contient également des vitamines liposolubles A, D, E et K (14).

1.3.5. Les vitamines :

Des micronutriments indispensable en infime quantité à la croissance et le maintien des fonctions organiques dans l'organisme « participent à la croissance, et les autres systèmes : nerveux, osseux, immunitaires, ainsi que le système musculaires », Elles n'apportent pas d'énergie, Elles ne sont pas synthétiser dans l'organisme a l'exception de la vitamine D et K que le corps fabrique (15).

Tableau 1: la teneur vitaminique du lait cru (153).

Vitamines		La teneur
Vitamines liposolubles	Vitamine A	40µg/100ml
	Vitamine D	2,4µg/100ml
	Vitamine E	100µg/100ml
	Vitamine K	5µg/100ml
Vitamines hydrosolubles	Vitamine C	2mg/100ml
	Vitamine B1	45µg/100ml
	Vitamine B2	175µg/100ml
	Vitamine B6	50µg/100ml
	Vitamine B12	0,45µg/100ml
	Niacine	90µg/100ml
	Acide pantothénique	350µg/100ml
	Acide folique	5,5µg/100ml
	Vitamine H	3,5µg/100ml

1.3.6. Les sels minéraux :

Des substances minérales qui ne fournissent pas d'énergie qui ont un rôle biologique important

Représentent environ 7g/l – 8 g/l dont les principaux sont :

Les cations : calcium, magnésium, potassium, phosphore.

Les anions : phosphore, chlorure, citrate .Il existe d'autres oligo-éléments en faible quantités (zinc, fluor, cuivre, manganèse, sélénium) (16).

Tableau 2 : Composition minérale du lait de vache (154).

Les minéraux	Concentration (mg.kg-1)
Calcium	1043-1283
Magnésium	97-146
Phosphate inorganique	1805-2185
Citrate	1323-2079
Sodium	391-644
Potassium	1212-1681
Chlorure	772-1207

1.3.7. Les Enzymes :

Selon POUGHEON les enzymes comme des substances organiques de nature protidique, produites par des cellules ou des organismes vivants, le lait contient des nombreuses enzymes agissant comme catalyseurs : la lyse des constituants originaux du lait, des indicateurs de la qualité hygiénique, le rôle antibactérien, presque 60 enzymes dont 20 sont natifs (17).

Tableau 3 : les principaux enzymes du lait et leur Caractéristiques (5).

Groupes d'enzymes	Classes d'enzymes	Température (C°)	Substrats	ph
Hydrolases	Estérases			
	Lipases	37	Triglycérides Esters phosphoriques Esters phosphoriques	8.5
	Phosphatase alcaline	37		9-10
	Phosphatase acide	37		4.0-5.2
	Protéases			
	Lysozyme	37	Paroi cellulaire microbienne Caséines	7.5
Plasmine	37	8		
Déshydrogénas ou oxydases	Sulfhydryle oxydase	37	Protéines, peptides Bases puriques	7
	Xanthine oxydase	37		8.3

Tableau 4 : Comparaison moyenne du lait de vache (65).

Composant	Teneur exprimées en g pour 100
Eau	87,8
Lactose	4,8
Matière grasse	3,9
Matières azotées	3,8
Caséines	2,6
Protéines sériques	0,5
Azote non sérique	0,1
Minéraux	0,7
Calcium	0,12
Phosphore	0,09
Potassium	0,14

Cette composition varie selon la période de lactation, l'alimentation, la saison, l'âge.

La période de lactation : les protéines du lait sont généralement réduites de 0,10 à 0,15 unités sur cinq tétées, soit environ 0,02 à 0,05 unités par tétée, ainsi que plus le nombre des lactations augmentent plus le pourcentage de lactose est faible, La teneur en matières grasses du lait diminue avec le vieillissement due aux modifications de la capacité de synthèse des tissus sécrétoires.

L'alimentation : Le régime alimentaire est un facteur plus important pour la variation de la quantité ainsi que la qualité, il affecte davantage les matières grasses (5 à 7 % du lait) que les protéines (1 à 2 %).

La saison : la saisonnalité y est pour beaucoup de modifications de la quantité et de la qualité du lait de vache, les graisses et les protéines varient de 64% et 61%, respectivement selon la saison, ce changement des quantités dues à une consommation accrue dans des périodes prolongées d'éclairage intense (entre 15 heures à 16 heures par jour).

L'âge : selon les races, les vaches qui mettent bas pour la première fois après 35 mois produisent 0,5 à 0,7 kg de lait de plus que celles qui mettent bas à moins de 28 mois, la même vache produit du lait avec une teneur en taux butyreux jusqu'à +0,9 g/kg et une teneur en taux protéique de +0,5 g/kg, le profil des acides gras du lait peut être influencé par ce facteur. (155)

2. Protéines du lait de vache

Les nombreuses protéines du lait de vache, qui représentent 3,2 à 3,5 %, peuvent être classées en deux groupes distincts : Caséine et protéine de lactosérum. (18)

La caséine, qui précipite à pH 4,6, représente 80 % de la teneur totale en protéine, et les protéines sériques dissoutes à pH 4,6, représentant 20% des protéines totales. (19)

Ces protéines sont illustrées dans un tableau :

Tableau 5 : Principales caractéristiques des protéines du lait de vache (127)

<i>Protéines</i>	Concentration	Masse molaire	
<i>Concentration des protéines du lait de vache (%)</i>	(g/l)	(Da)	
<i>Caséine (80%)</i> <i>(30g/l)</i>	Caséine α S1 (40%)	12-15	23600
	Caséine α S2 (10%)	3-4	25200
	Caséine β (35%)	09-11	24000
	Caséine κ (12%)	3-4	19000
<i>Lactosérum (20%)</i> <i>(5g/l)</i>	α lactalbumine (2-3%)	0,6-1,7	14200
	β lactoglobuline (40%)	2-4	18400
	Immunoglobuline (3%)	0,6-1	160 000
	Albumine sérique bovine (1%)	0,1-0,4	66300
	Lactoferrine (traces)	0,1	80 000

2.1. Caséines (CAS)

La caséine (du latin caseus, signifiant "fromage") est la principale fraction protéique du lait. La caséine représente environ 80 % des protéines totales du lait de vache. Dans la liste officielle de l'Organisation mondiale de la santé et du sous-comité de la nomenclature des allergènes de l'Union internationale des sociétés d'immunologie, l'allergène du lait de vache est désigné par le nom latin de la source d'allergène, Bos Domesticus (c.-à-d. vache domestique) (20,21)

Elle est constituée de 4 caséines : α S1 (40%), α S2 (10%), β (35%), κ (12%) synthétisées dans la glande mammaire à partir de 4 gènes de structure différents situés sur le même chromosome.

Les caséines sont des protéines phosphorylées, elles contiennent de 1 à 11 anions d'acide phosphorique (phosphore organique), qui forment une liaison ester, principalement avec le groupe hydroxyle de la sérine. La teneur en résidus de phosphate sérique dans les chaînes polypeptidiques d'une protéine détermine sa sensibilité aux cations calciques. Sur le plan fonctionnel, α S1, α S2, et les β -caséines sont des protéines liant le calcium, alors que la κ -caséine est une protéine stabilisatrice. (22)

La structure primaire des caséines n'a pas de forte homologie. La chaîne polypeptide contient une grande quantité de proline (17 Pro en α S1 ; 10 Pro en α S2 ; 35 Pro en β -caséine, et 20 Pro en κ -caséine). Structures secondaires, telles que α -hélices et β -feuilles, sont rares, ce qui rend les caséines flexibles, dépliées, ou hélicoïdales aléatoires peptides, capables de générer des interactions intermoléculaires (tels que électrostatique, hydrogène et hydrophobe). La structure tertiaire de caséine est lâche (globule indistinct) (23, 24,25). Le quaternaire structure de la caséine est appelé micelle (24,25, 26,27). Elle est composée d'un noyau hydrophobe central (α S1-, α S2- et β -caséines) et d'une couche hydrophile périphérique (κ -caséine). (27, 28)

Dans le lait, les caséines ont des propriétés acides prononcées. Les groupes carboxyliques libres d'acides aminés et les groupes hydroxyles d'acide phosphorique interagissent facilement avec les ions calcium, ainsi qu'avec d'autres sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}), formant des caséinates de masse molaire qui peut atteindre 56000 g mol⁻¹. (29)

Elle se trouve à l'état naturel sous la forme d'une structure étroitement liée : les micelles de caséine, qui sont des particules sphériques d'un diamètre moyen d'environ 100 nm, sont elles-mêmes constituées de sous-unités sphériques appelées submicelles (diamètre moyen de 15 à 20 nm). (19)

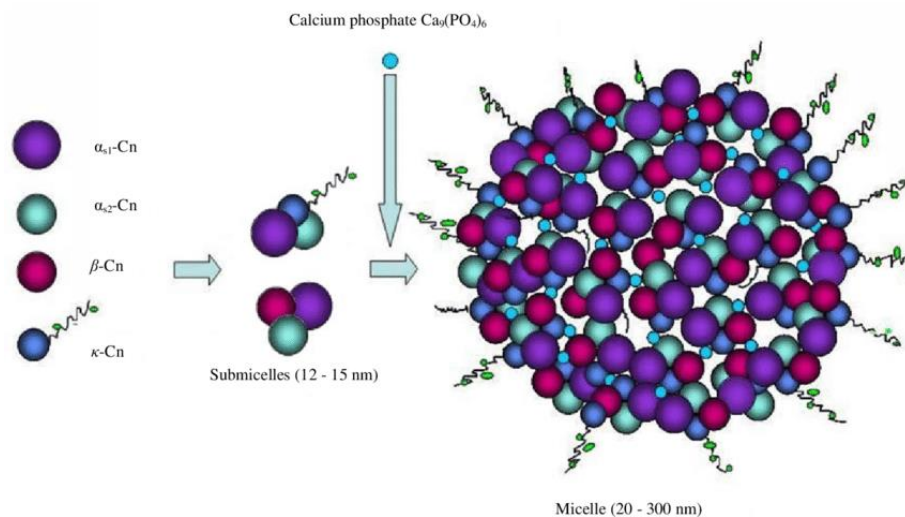


Figure 2 : Structure des submicelles de caséine et des micelles de caséine, composées de submicelles maintenues ensemble par le phosphate de calcium (35)

La caséine du lait de vache précipite facilement en grumeaux blancs en abaissant le pH près du point isoélectrique (PH 4,6) ou par l'action d'enzymes (enzymes gastriques). (30)

La caséine α S1, α S2, β est une phosphoprotéine, la caséine κ est une phosphoglycoprotéine. Ces protéines sont hétérogènes, cette hétérogénéité est due à des

teneurs en phosphore différentes pour les caséines α S1 et α S2 ou en sucres pour la caséine κ . (19)

Tableau 6 : Répartition des caséines et teneur en minéraux (149)

Composés	Teneur en g /100 g	Composés	Teneur en g / 100g
Caséine α S1	33	Calcium	2,9
Caséine α S2	11	Magnésium	0,2
Caséine β	33	Phosphore inorganique	4,3
Caséine κ	11	Citrate	0,5

2.1.1. Caséine α S1

α S1 constitue la plus grande fraction du lait de vache et comprend des phosphoprotéines capables de précipiter à faible concentrations de calcium. (24, 29,31)

α S1-Caséine (Bos d 9) est la principale fraction de caséine, représente entre 34 et 40%, soit entre 12 et 15 g par litre de lait de masse moléculaire de 23600 Da composée de 199 AA dont 8,4 % sont représentés par la proline (32). Une protéine fragment avec une charge négative est située entre 41eme et 80eme résidus d'acides aminés et contient 8 phosphosérines acides. Trois régions hydrophobes de la molécule sont situées entre 1 et 40, 90-110eme et 130-199eme résidus d'acides aminés. (31,33)

α S1-caséine est présente dans quatre variétés : A, B, C et D, dont B est la plus courante. Le variant B de l' α S1 est majoritaire présent à un taux de 9,5 g/l compte 8 groupements liés exclusivement à des molécules de sérine qui sont phosphorylés. Cette molécule est une structure désordonnée, décrite comme une « bobine aléatoire », y compris un petit nombre de α -hélices et β -feuilles, principalement autour des virages. (24,33)

Le seul acide aminé absent dans la structure α S1 B est la cystéine et ne peut donc pas former de ponts disulfures, ce qui entraîne une conformation plutôt lâche. (18)

Des études récentes ont montré que la caséine α S1 possède des propriétés de chaperon moléculaire. Elles sont impliquées dans le maintien et la restauration de la bonne conformation de macromolécules intracellulaires spécifiques dans des conditions de stress. Elles peuvent stabiliser les molécules de protéines du lait, en particulier la β -caséine et les protéines de lactosérum telles que la β -lactoglobuline et l'albumine sérique bovine, en empêchant leur dénaturation et leur précipitation. (24)

2.1.2. Caséine α S2

α S2-Caseins (Bos d 10) est une molécule qui représente entre 12 et 16%, soit entre 3 et 4 g par litre de lait composée de 207 AA de masse moléculaire de 25200 Da, c'est la plus hydrophile de la caséine qui a 10-13 résidus de phosphate de sérine (31,32). Ses régions hydrophobes se situent entre 90 et 120eme et 160-207eme résidus d'acides aminés. (31)

Sa structure secondaire a peu d'hélices α et de feuilles β . Le variant A est le plus courant. (24)

Contrairement à l' α_{S1} , l' α_{S2} est constituée de deux cystéines permettant la formation d'associations dimériques et trimériques. L' α_{S2} renferme 11 groupements phosphates liés à des molécules de sérine. La tyrosine et la lysine sont présentes en grande quantité. (18)

2.1.3. Caséine β

β -Caséine (Bos d 11) représente entre 37 et 42%, soit entre 9 et 11 g par litre de lait constituée de 209 AA de masse moléculaire de 24000 Da. Il s'agit d'une « bobine aléatoire » désordonnée avec des structures β -feuille et β -spire. (24,31)

β -La caséine est la plus hydrophobe de toutes les caséines. Elle se produit dans cinq variantes génétiques : A (A1, A2 et A3), B, C, D et E (24, 28,34). La β -caséine bovine est habituellement présente sous une seule forme avec cinq phosphates sur les résidus sériques : Ser15, Ser17, Ser18, Ser19 et Ser35. Les quatre premiers forment un centre de phosphorylation. Seulement deux variantes génétiques de cette protéine (C et D) semblent avoir modifié les profils de phosphorylation. (35)

La β -caséine a une région N-terminale hydrophile chargée négativement (résidus d'acides aminés 1 à 40). L'hydrophobicité de cette protéine augmente de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale à partir des résidus d'acides aminés 136 à 209(31, 32, 35,36). Les propriétés de la β -caséine discutées déterminent sa capacité à s'auto-assembler en micelles dans des conditions physiologiques et même en milieu acide, contrairement à d'autres protéines non structurées et désordonnées. La partie hydrophobe de la molécule de bêta-caséine se trouve à l'intérieur de la micelle, et la partie hydrophile, où se trouve le centre de phosphorylation, est à l'extérieur. Semblable à la caséine α_{S1} , la caséine β a également une activité chaperonne. (31, 35,37)

Ne contient aucune cystéine d'où l'absence de pont disulfure et donc une structure assez lâche. (18)

2.1.4. La caséine κ

κ -Caséine (Bos d 12), contrairement aux α - et aux β -caséines, est une glycoprotéine et contient environ 5 % de glucides, représente 8 à 15%, soit entre 3 et 4 g par litre de lait de masse moléculaire de 19000 Da, constituée de 169 AA résidus (y compris deux résidus de cystéine) et un seul phosphate groupe lié à la sérine. (31)

Le fragment 1-105ème résidus d'acides aminés de cette chaîne sont hydrophobes ; on les appelle para- κ -caséine. La région C-terminale hydrophile de la molécule (glycomacropéptide) des 106e à 169e résidus a une charge négative à pH 6,6 et peut contenir des chaînes de tétrasaccharides (32, 38,39). Les résidus d'acides aminés de thréonine (Thr121, Thr131, Thr133, Thr135, Thr142, Thr165) et de sérine (Ser141) subissent une glycosylation (40). L'oligosaccharide au terminus C a une charge négative d'acide N-acétylneuraminique qui augmente la charge négative du terminus C dans cette caséine. (38)

Plusieurs isoformes de la κ -caséine peuvent coexister, selon le degré de glycosylation dans le lait (22). Il existe 11 variantes de κ -caséine qui diffèrent par le nombre d'oligosaccharides attachés. Le nombre de sites de glycosylation varie de 0 à 7. Ainsi, le lait a des isoformes non glycosylées et glycosylées. La para- κ -caséine a deux variantes principales, A et B. (28)

Contient deux cystéines permettant l'existence de pont disulfure (Cys11 and Cys88) (38, 41,42). Il a été démontré que la κ -caséine, semblable aux autres caséines, n'a pas une structure tridimensionnelle stable, qui lui permet de modifier sa conformation à différentes valeurs de pH (43). Comparativement aux α S- et aux β -caséines sensibles au calcium, la κ -caséine est insensible à des niveaux de calcium relativement élevés. (39)

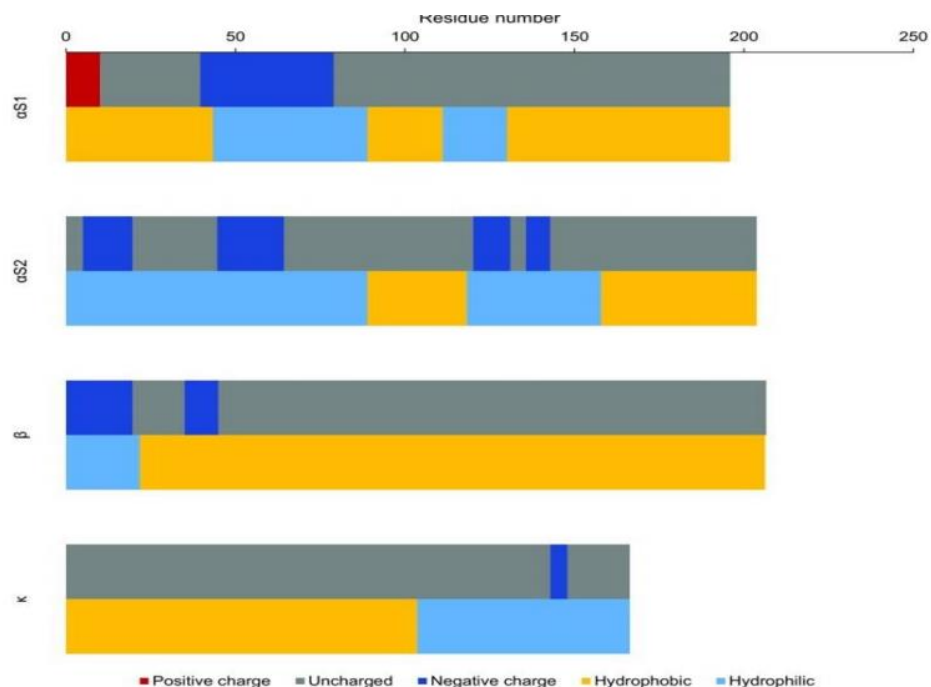


Figure 3: Diagramme schématique de la distribution en chaîne linéaire des régions hydrophiles et hydrophobes chargées pour les types génétiques les plus courants de caséines α S1-caséine α S2-caséine β -caséine κ -caséine à pH du lait (6,6) (35)

Tableau 7 : Principales caractéristiques physico-chimiques des caséines (45)

	α S1	α S2	B	κ
Poids moléculaire en DA	23600	25200	24000	19000
Hydrophobicité (kJ/résidu)	4,9	4,65	5,6	5,1
Glucides	-	-	-	+
Sensibilité à la chymosine	+	-	+	+++
Sensibilité au calcium	++	+++	+	-
Groupements phosphorylés	8-9	12-13	5	1-2
Résidus cystéine	-	2	-	2

2.2. Les protéines du lactosérum

Les protéines du lactosérum représentent 5 à 7 g par litre, se retrouvent en concentration plus faibles que les caséines (20% des protéines totale). (44)

Elles regroupent différentes entités ayant une bonne valeur nutritionnelle riche en acides aminés soufrés, lysine et tryptophane. Douées d'activités biologiques diverses, on distingue principalement : La β lactoglobuline (β -Lg) 44%, α lactalbumine (α -La) 20 %, les immunoglobulines (Ig), l'albumine sérique bovine (ASB) et les protéose-peptones (PP). D'autres protéines et enzymes (Lactoferrine, lactoperoxydase...) sont aussi présentes mais à des proportions plus réduites. Certaines protéines du lactosérum sont synthétisées dans la glande mammaire (α lactalbumine, β lactoglobuline), et d'autres proviennent du sang (L'albumine sérique, lysozyme...). (45)

2.2.1. L' α lactalbumine

L' α -La est une protéine moins allergène que la β -Lg, représentant 21 % de la protéine de lactosérum totale. De plus, la composition chimique de l' α -La bovine et humaine présente de fortes similitudes. Représente 0,6 à 1,7 g par litre de lait et a un poids moléculaire de 14200 Da. Elle est composée de 123 AA, possède une teneur élevée en acides aminés essentiels et est connue pour son rôle important dans la biosynthèse du lactose par le lactose synthétase et la galactosyltransférase UDP (46). L' α -La est une métalloprotéine contenant un atome de Ca^{2+} par molécule de protéine, un cation divalent qui joue un rôle important dans la stabilisation de sa structure spatiale. Cette liaison aux ions calcium est affectée par les fonctions acides des résidus d'acide aspartique aux positions 82, 87 et 88. Il existe également un deuxième site de liaison au calcium occupé par le zinc, mais il a une affinité 105 fois plus faible pour le calcium. α -La contient quatre ponts disulfure (Cys6/Cys120, Cys28/Cys111, Cys61/Cys77, Cys73/Cys91) mais aucun groupe thiol libre. Cette configuration les rend plus résistantes au phénomène d'agrégation des protéines induit par le traitement thermique, même à des températures de dénaturation relativement basses ($\sim 64^\circ\text{C}$). (47)

La structure tertiaire de cette protéine contient :

Un domaine β formé par des feuilles β . Ce domaine a 10 résidus d'Asp : il est acide et représente le site de liaison de l'ion Ca^{2+} , son pI est 3.37.

Un domaine α composé de quatre hélices α formant un noyau hydrophobe. Ce domaine est de base, contenant 9 résidus Lys avec un pI 9.6. (48)

Elle présente 40% d'homologie avec le lysozyme humain et possède une activité de lyse des parois vis-à-vis des bactéries gram positif (effet bactéricide). (49)

2.2.2. β lactoglobuline

La β -Lg est la principale protéine de la fraction soluble du lait de vache (40% des protéines du lactosérum) avec une concentration comprise 2 et 4 g par litre de lait. (50)

La structure secondaire de β -Lg se compose de 10% α -hélices, 45% β -feuilles. Elle a deux liaisons disulfures aux résidus de cystéine (Cys106-Cys119 et Cys66-Cys160) et une cystéine libre (Cys121) (51). Cette protéine est caractérisée par différentes structures quaternaires en fonction des conditions environnementales de la protéine (pH, température, force ionique). La structure primaire comprend 162 résidus d'acides aminés avec une masse moléculaire de 18281 Da et un pI de 5,2. La β -Lg est une protéine allergène présente en raison de sa proportion la plus élevée parmi les protéines de lactosérum (56 %

du total des protéines de lactosérum) et du fait que cette protéine est totalement absente du lait humain. (52,53)

La fonction biologique de cette protéine est de transporter les acides gras, le rétinol et les vitamines (A, D), de lier les ions Cu^{2+} et Fe^{2+} et d'inhiber l'auto oxydation des graisses pendant la digestion. (54)

2.2.3. Immunoglobulines

L'Ig constitue un groupe complexe dont les éléments sont produits par les lymphocytes B ; ils contribuent de manière significative à la teneur en protéines du lactosérum, en plus d'exercer une fonction immunologique importante (en particulier dans les colostrums). Ces protéines sont présentes dans le sérum et les fluides physiologiques de tous les mammifères ; certaines d'entre elles se fixent aux surfaces, où elles se comportent comme des récepteurs, tandis que d'autres fonctionnent comme des anticorps, qui sont libérés dans le sang et la lymphe. L'Ig est sujet au transfert postnatal par colostrum, car le placenta ne permet pas le passage des macromolécules.

En ce qui concerne la structure quaternaire, les Ig sont des monomères ou des polymères d'une molécule à quatre chaînes, consistant en deux chaînes de polypeptides légères (dont le poids moléculaire est compris entre 25 000 kDa) et deux chaînes lourdes (dont le poids moléculaire est compris entre 50 000 et 70 000 kDa). La nomenclature des éléments de cette famille est basée sur leur réaction croisée immunologique avec les protéines de référence, de préférence d'origine humaine, comme proposé par l'OMS. Il existe cependant trois classes de base d'Ig : IgG, IgA et IgM, bien que l'IgG soit souvent subdivisé en deux sous-classes : IgG1 et IgG2. Jusqu'à 80 % (p/p) de toute l'Ig dans le lait ou le lactosérum est représenté par l'IgG, mais qualitativement, la famille de l'Ig trouvée dans le lactosérum et le colostrum bovin comprend l'IgA et les fragments sécrétoires de l'IgA, de l'IgG1, de l'IgG2 et de l'IgG, l'IgM, l'IgE. (55)

2.2.4. Lactoperoxydase

C'est une glycoprotéine de 612 AA et de poids moléculaire de 78000 Da. Son taux dans le lactosérum est de 0.07 g par litre. Contient un hème lié à la partie protéique par un pont disulfure. C'est une enzyme qui possède sept ponts disulfures et un atome de fer par molécule. (56)

La lactoperoxydase et le lysozyme sont des enzymes actives à l'activité antibiotique. Pour la lactoperoxydase, il s'agit d'une oxydoréductase à fonction antibactérienne, agent antinéoplasique et inhibiteur de croissance virale. D'autre part, lysozyme dans le lait a des propriétés antivirales et anti-inflammatoires. (48)

2.2.5. Lactoferrine

Est une protéine synthétisée par des cellules épithéliales sécrétées de la glande mammaire. C'est une glycoprotéine qui appartient à la famille des transferrines contenant deux sites de liaison des cations de fer et de préférence l'ion ferrique (Fe^{3+}). Cette capacité de récupération d'ions de fer persiste même à faible pH dans l'estomac et les intestins, afin d'épuiser le fer libre qui pourrait ralentir la croissance bactérienne dans l'intestin (57,58). La concentration de Lf dans le lait varie selon l'espèce animale productrice et selon le stade de lactation. La fonction principale de cette protéine est de lier le fer et de le transporter au système vasculaire intestinal. Lf soutient la fonctionnalité du système immunitaire, les processus de désintoxication, ainsi que l'effet antinéoplasique en inhibant l'attachement des facteurs de croissance tumorale (48).

2.2.6. Albumine sérique bovine

De même, aux caséines, β -Lg et α -La, cette protéine peut aussi être un allergène du lait. BSA est une protéine de lactosérum caractérisée par sa masse moléculaire relativement élevée. En effet, l'albumine sérique bovine (BSA) se compose de 583 résidus d'acides aminés ayant une masse moléculaire de 66,4 kDa, sa séquence primaire a été déterminée par Hirayama et al (59). Il possède 17 ponts de disulfure intramoléculaires et un groupe de thiol libre. Cette protéine est présente avec une faible concentration relative de 0,36 g/L dans le lait de vache. Cette protéine est inactivée à une température de 70 à 80 °C. Parmi toutes les protéines du lait de vache, seule l'albumine sérique bovine demeure immunoréactive après traitement thermique. (60)

2.2.7. Protéose-peptone

C'est un ensemble hétérogène de peptides provenant de l'hydrolyse des protéines du lait par les protéases que le lait contient aussi, et de protéines stables à la température et l'acidité.

On peut les classer en deux catégories :

- Les peptides issus de l'hydrolyse enzymatique, d'origine trypsique, de la β -caséine :

* β -CN-5P ou protéose-peptone 5 (PP5) est constituée du fragment le plus long des protéoses-peptones ;

* β -CN-1P ou protéose-peptone 8 lente (PP8-1) ;

* β -CN-4P ou protéose-peptone 8 rapide (PP8-r)

Ces deux derniers composants peuvent être responsables de la précipitation des caséines dans Les boissons à base de lait fermenté. Le composant PP3 ou protéine mammaire est une glycoprotéine phosphorylée contenant 16 à 17% de glucides. Il est thermostable et complexe le calcium soluble dans le lait. Il inhibe la lipolyse plus efficacement que toutes les autres peptones. (49)

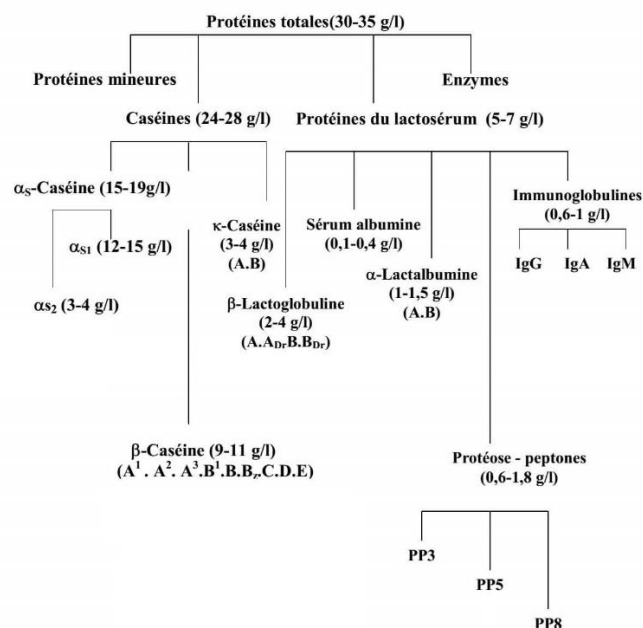


Figure 4: Composition de la fraction protéique du lait de vache (45)

3. Comparaison entre le lait de vache et le lait maternel

Tableau 8 : Comparaison des compositions du lait maternel et du lait de vache (61)

Pour 100 ml	Lait de vache	Lait maternel
Calories (kcal)	65	68
Protéines (g)	3,7	1,2
-Caséines (%)	80	40
La caséine α (mg/l)	17-22	0
La caséine β (mg/l)	3-4	2-3
La caséine κ (mg/l)	9-11	Trace
-Protéine du lactosérum (%)	20	60
β -lactoglobuline (mg/l)	2-4	0
α -lactalbumine (mg/l)	0,6-1,7	2-3
Immunoglobuline (mg/l)	0,5-1,8	0,5-1
Sérum albumine (mg/l)	0,2-0,4	0,3
Lactoferrine (mg/l)	Trace	1-3
Lysozyme (mg/l)	Trace	0,05-0,25
Glucides (g)	4,5	7,5
-Lactose (%)	100	85
-Autres sucres (g)	0	1,2
Lipides (g)	3,5	3,5
-Acide linoléique (mg)	90	350
- Acide α -linoléique (mg)	Traces	37
Sels minéraux (mg)	900	210

Ce tableau montre l'inadaptation du lait de vache à l'alimentation du nourrisson.

-Le lait maternel et le lait de vache contiennent deux fractions de protéines laitières, aussi appelées caséine et lactosérum. L'une des principales différences entre le lait maternel et le lait de vache réside dans les types et les concentrations de ces fractions. Contient 3 fois plus de protéines que lait maternel, La caséine qui ne constitue que 40% des protéines du lait maternel comparé au lait de vache qui contient 80%. Donc les caséines du lait maternel forment ainsi des micelles plus petites que celles du lait de vache. Le lait de vache est conçu pour nourrir les veaux, qui doublent leur poids tous les 40 jours et nécessitent une énorme quantité de protéines, surtout sous forme de caséines. Alors que le lait maternel

contient beaucoup moins de protéines de caséine que le lait de vache, comme les caséines sont plus difficiles à digérer pour les humains.

Les protéines solubles représentent 60% des protéines du lait maternel (20% dans le lait de vache). Ce pourcentage élevé des protéines solubles et les petites micelles de caséines expliquent la meilleure coagulation du lait maternel dans l'estomac du nourrisson, ce qui induit une digestion plus facile pour le nourrisson (vidange rapide). (61)

Une protéine majeure du lait maternel est l'alpha-lactalbumine, qui représente de 20 à 28 % de la protéine totale. En comparaison, le lait de vache ne contient que 2 à 5 pour cent de cette protéine. Des études ont montré que l'alpha-lactalbumine aide à lier des minéraux comme le calcium et le magnésium, soutient le système immunitaire et inhibe la croissance de certains pathogènes chez les nourrissons. Le lait de vache contient de la bêta-lactoglobuline, une protéine que l'on ne trouve pas dans le lait maternel.

Le lait maternel contient également une forte concentration de protéines antimicrobiennes, comme la lactoferrine, le lysozyme et la lactoperoxydase, dont certaines sont moins concentrées dans le lait de vache.

Le lait maternel contient une abondance de glucides, principalement sous forme de sucre lactose. D'autres sucres et molécules de glucides sont attachés comme une seule molécule ou dans des chaînes aux protéines, peptides et lipides, créant un ensemble complexe de liens et d'attachements.

Cette variété complexe de glucides attachés à d'autres molécules est connue sous le nom de glycome. Le lait maternel possède un glycome unique dans un modèle spécifique pour les humains. Composé de glycoprotéines, glycopeptides, glycolipides et autres glycomolécules, la composition du glycome humain est dictée par la génétique maternelle. Ces glycomolécules peuvent protéger le système gastro-intestinal contre l'infection en se liant aux micro-organismes pathogènes et en les rendant inactifs.

Alors que le lait de vache a la même teneur en matières grasses que le lait maternel, le lait maternel contient plus d'acides gras mono- et polyinsaturés (AGPI) que le lait de vache. La graisse du lait maternel contient spécifiquement les acides arachidoniques et docosahexaénoïques essentiels, qui ne se trouvent pas dans le lait de vache. Les acides arachidonique et docosahexaénoïque sont les acides gras les plus abondants dans le cerveau humain.

Les sels minéraux sont beaucoup plus présents dans le lait de vache lui conférant une forte charge osmotique.

Le lait maternel n'a aussi qu'environ un tiers de la protéine du lait de vache. Les bébés doublent leur poids tous les 180 jours et comptent d'avantage sur les lipides et les glucides contenus dans le lait maternel pour leur apport calorique. Par conséquent, la teneur en protéines du lait maternel est plus durable pour les bébés, car un apport en protéines plus faible pèse moins sur les reins d'un nourrisson en développement.

Il a également été démontré que les nourrissons allaités grandissent plus lentement que les nourrissons nourris au lait de vache en raison des différences de teneur en protéines. Cette croissance lente présente d'importants avantages à long terme, notamment une réduction du risque de diabète, d'obésité et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. (63)

« Le veau double son poids alors que le nouveau-né double son cerveau » (Pr Olivier Mouterde, CHU Rouen). C'est pourquoi ce sont deux types de lait très différents et les nourrissons doivent être nourris avec le bon type. (64)

4. Besoin nutritionnels chez le nourrisson

Une bonne nutrition est essentielle à la croissance et au développement de l'enfant au cours de sa première année de vie. Lorsque les nourrissons en développement reçoivent les types et les quantités d'aliments appropriés, leur santé est favorisée. Les attitudes et les techniques d'alimentation positives et de soutien démontrées aident les nourrissons à adopter des attitudes saines à l'égard des aliments, d'eux-mêmes et des autres. De nombreux changements physiologiques se produisent qui permettent aux nourrissons de consommer des aliments de composition et de texture variées. À mesure que la bouche, la langue et le tube digestif du nourrisson arrivent à maturité, le nourrisson passe de la capacité de téter, d'avalier et d'absorber des aliments liquides, comme le lait maternel ou les préparations pour nourrissons, à la capacité de mâcher et de recevoir une grande variété d'aliments complémentaires. En même temps, les nourrissons passent du besoin d'être nourris à l'auto-alimentation. Au fur et à mesure que les nourrissons mûrissent, leurs habitudes alimentaires doivent changer continuellement. Pour une croissance et un développement appropriés, un nourrisson doit obtenir une quantité adéquate de nutriments essentiels en consommant des quantités et des types d'aliments appropriés. Pour déterminer les besoins nutritionnels d'un nourrisson et élaborer un plan de soins nutritionnels, une évaluation précise de l'état nutritionnel du nourrisson doit être effectuée. (62)

4.1. Les besoins en eau

La consommation de lait maternel, de lait maternisé et d'aliments complémentaires répond aux besoins en eau des nourrissons. L'eau est également formée dans le corps dans les réactions chimiques se produisant pour métaboliser les protéines, les graisses et les glucides. Dans des circonstances normales, les besoins en eau des nourrissons en bonne santé qui reçoivent une quantité adéquate de lait maternel ou de préparations pour nourrissons correctement reconstituées sont satisfaits par le lait maternel ou la préparation pour nourrissons seule. L'eau supplémentaire n'est pas nécessaire. (62)

Les bébés peuvent commencer à avoir de petites quantités d'eau quand ils commencent solides à environ 6 mois. Introduire quelques gorgées d'eau (800 à 1000 ml / jour soit 110 ml / kg par jour est jugée adéquate par l'EFSA European Food Safety Authority) pour les habituer à son goût. Il n'est pas destiné à remplacer le lait maternel ou le lait maternisé. Les bébés de moins de 6 mois ne devraient pas recevoir d'eau ou d'autres liquides en plus du lait maternel ou du lait maternisé, ce qui est suffisant, même les jours chauds. Introduire de l'eau trop tôt ou diluer le lait maternel avec de l'eau peut être dangereux pour le bébé parce qu'il affecte l'équilibre des électrolytes dans le sang et peut conduire à des crises. (66)

L'apport en eau doit être augmenté en cas d'apparition de facteurs de risques de déshydratation comme la diarrhée, vomissement, fièvre ou de fortes chaleurs. (67)

Le rôle de l'eau dans l'excrétion des déchets par les reins du nourrisson est particulièrement important. Le rein a besoin d'eau pour excréter facilement les déchets, appelés solutés, via l'urine. (68)

Besoin hydriques : apports conseillés en eau :

-0 à 6 mois : 120 à 150ml/kg

-6 à 12 mois : 110 ml/kg

- > 1 an : 80 à 100 ml/kg (69)

4.2. Les besoins énergétiques

Correspondent à l'apport énergétique alimentaire qui équilibre la dépense d'énergie d'un enfant en bonne santé (OMS 1985). Les nourrissons ont besoin d'énergie provenant des aliments pour leur activité, leur croissance et leur développement normal. L'énergie provient d'aliments contenant des glucides, des protéines ou des matières grasses. Le nombre de kilocalories (souvent appelé « calories ») nécessaire par unité de poids corporel exprime les besoins énergétiques. Un kilocalorie est une mesure de la quantité d'énergie qu'un aliment fournit à l'organisme et est techniquement défini comme la quantité de chaleur nécessaire pour élever la température de 1 kilogramme d'eau 1 degré Celsius. L'énergie ou les besoins caloriques d'un nourrisson dépendent de nombreux facteurs, y compris la taille et la composition du corps, le taux métabolique (l'énergie que le corps dépense au repos), l'activité physique, la taille à la naissance, l'âge, le sexe, les facteurs génétiques, l'apport énergétique, les conditions médicales, température ambiante et taux de croissance. Les nourrissons sont capables de réguler leur consommation d'aliments pour consommer la quantité de kilocalories dont ils ont besoin. (62)

Les besoins énergétiques sont augmentés au cours de la première année de vie en raison de l'activité métabolique élevée associée à la croissance. Les apports énergétiques des nourrissons en santé par unité de poids corporel passent d'environ 118 kcal/kg/j à l'âge d'un mois à environ 92 kcal/kg/j à l'âge de 6 mois. (70)

Les données ci-dessous sont extraites des recommandations d'European Food Safety Authority (EFSA) et sont valables pour des enfants âgés de 7 à 11 mois

Tableau 9 : Besoin nutritionnels moyen énergétique de 7 à 11 mois (150)

Age	Filles	Garçons
7 mois	573 kcal/j	636 kcal/j
8 mois	599 kcal/j	661 kcal/j
9 mois	625 kcal/j	688 kcal/j
10 mois	656 kcal/j	725 kcal/j
11 mois	673 kcal/j	742 kcal/j

4.3. Les besoins en glucides

Les glucides sont répartis dans les grandes catégories suivantes : monosaccharides ou disaccharides (par exemple, glucose, galactose, fructose et mannose), disaccharides ou disaccharides (par exemple, saccharose, lactose et maltose) et complexes ou polysaccharides (par exemple, amidon, dextrine, glycogène et glucides complexes non digestibles comme la pectine, la lignine, les gommages et la cellulose). Les fibres alimentaires sont un autre nom pour les glucides complexes non digestibles d'origine végétale (glucides qui ne sont pas décomposés par les enzymes digestives dans l'intestin).

Les alcools de sucre, y compris le sorbitol et le mannitol, sont également importants pour les bébés. (62)

Les glucides représentent 45 à 50% de l'apport énergétique total. L'apport en glucide est essentiellement un apport calorique. Leur source est avant tout le lactose (glucose + galactose) dans les premiers mois d'alimentation lactée (maternelle ou artificielle). (71)

Les glucides sont nécessaires dans l'alimentation du nourrisson parce qu'ils : fournissent l'énergie alimentaire pour la croissance, les fonctions corporelles et l'activité, Permettent aux protéines dans l'alimentation d'être utilisées efficacement pour la construction de nouveaux tissus, Permettent l'utilisation normale des graisses dans le corps, et fournissent les éléments de base pour certains composés essentiels du corps.

0 à 6 mois 60 g/jour de glucides

7 à 12 mois 95 g/jour de glucides (62)

4.4. Les besoins en protéines et acides aminés

Toutes les protéines sont des combinaisons d'environ 20 acides aminés communs. Certains de ces acides aminés sont fabriqués dans l'organisme lorsque des quantités adéquates d'aliments riches en protéines sont consommées. Neuf acides aminés qui ne sont pas fabriqués par le corps humain et qui doivent être fournis par l'alimentation sont appelés acides aminés « essentiels » ou « indispensables ». Ceux-ci comprennent : histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine. Deux autres acides aminés, la cystine et la tyrosine, sont considérés comme essentiels. (62)

L'apport protéiques est la quantité d'azote et d'acides aminés nécessaire au renouvellement cellulaire, la compensation de pertes obligatoires (selles, sueurs, urines, phanères) et d'assurer une croissance staturo- pondérale normale. La plupart des nourrissons reçoivent la majorité de leurs protéines du lait maternel ou des préparations pour nourrissons. L'Institut de médecine des états-unis recommande aux bébés âgés de 0 à 6 mois de consommer au moins 9,1 grammes de protéines, et aux nourrissons âgés de 7 à 12 mois de manger au moins 11 grammes de protéines chaque jour. Il nécessaire de prendre en considération des données qualitatives concernant l'apport protéique, un certain nombre de paramètres doivent être envisagés : la valeur nutritionnelle des protéines de l'alimentation, le coefficient d'utilisation digestive, l'apport spécifique en acides aminés surtout les acides aminés indispensables, l'apport énergétique total qui modifie les besoins azotés. (72)

4.5. Les besoins en lipides

La quantité des lipides nécessaires chez les nourrissons « 0 – 6 mois (31 g / j), 7 – 12 mois (30 g / j) ».

Le principal constituant de lipides sont les acides gras, ceux qui sont nécessaires pour maintenir les divers processus métaboliques sont appelés les acides gras essentiels (Acide linoléique 18 :2n-6 ou LA) et l'acide α -linoléique 18 :3n-3 ou ALA) l'acide α -linoléique doit être apporté par l'alimentation, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont l'acide arachidonique (20 :4n-6 ou ARA) et l'acide docosahexaénoïque (22 :6n-3 ou DHA).

La quantité des lipides dans le lait maternel elle a un rôle dans l'énergie, l'absorption des vitamines liposolubles, le développement normal du cerveau des yeux de la peau, la résistance aux infections et protéger le corps et les organes.

Le lait maternel fournit 50% de ses calories (à savoir que le lait de mère varie après deux semaines de post-partum), 5.6 g/l d'acide linoléique, 0,63 g/litre d'acides gras polyinsaturés.

Les préparations pour nourrissons fournissent 50 % de ses calories, 3,3 à 8,6 g/litre d'acide linoléique, 0 à 0,67 g/l d'acides gras polyinsaturés.

Les nourrissons ont besoin de lipides dans leur alimentation parce qu'ils fournissent une source importante de matières grasses énergétiques environ 50 pour cent de l'énergie consommée dans le lait maternel et les préparations pour nourrissons. Promouvoir l'accumulation de graisses stockées dans le corps qui sert d'isolation pour réduire la perte de chaleur corporelle, et comme rembourrage pour protéger les organes, permettre l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K et fournir les acides gras essentiels qui sont nécessaires pour le développement normal du cerveau, une peau et des cheveux sains, le développement normal des yeux, et la résistance aux infections et aux maladies. (62).

4.6. Les besoins en minéraux et oligo-éléments

De nombreux ingrédients apportés par l'alimentation sont nécessaires au corps humain, Mais en petites quantités pour le fonctionnement normal des processus métaboliques et une santé optimale, ces substances : les minéraux, les oligo-éléments et les vitamines sont appelés "micronutriments».

Une sorte d'une carence totale ou partielle d'un ou plusieurs de ces éléments produit divers symptômes plus ou moins spécifique et de sévérité variable par perturbation du fonctionnement normal transformation métabolique. (73)

4.6.1. Le calcium

La quantité du calcium nécessaire « 0 – 6 mois (210 mg / j), 7 – 12 mois (270 mg / j) ».

Le rôle du calcium dans l'organisme très important, il maintient les nerfs et les muscles sains, la coagulation du sang, assure le développement des dents et les os, la carence en calcium entraîne de l'ostéomalacie, hypocalcémie et un retard de croissance.

Le lait maternel ainsi que la préparation pour nourrissons sont suffisantes pour maintenir la quantité adéquate, d'autres aliments peuvent être utilisés chez les nourrissons plus âgés comme les fromages, yogourt, les légumes.

La vitamine D qui doit être présente pour assurer l'absorption du calcium, le lait maternel est plus absorbé par rapport à la préparation pour nourrissons, c'est pour ça la quantité du calcium dans ces préparations plus élevés. (62)

4.6.2. Le fer

A la fin de la grossesse le nouveau-né accumule le fer de 250 à 300 mg (75 mg / kg) qui va couvrir tous les besoins pendant 4 à 6 mois.

Selon l'EFSA la quantité du fer « 0.3 mg / j (0 – 6 mois), 0.8 mg / j (de 6 mois - 3 ans) ».

Dans le corps généralement le fer est associé à l'hémoglobine et la myoglobine sous une forme hémique, intervient dans les réactions enzymatiques et les réactions d'ox-réd.

L'anémie, la réduction de l'immunité, l'altération du développement psychomoteur sont des signes de carence en fer.

Le fer dans le lait maternel est plus absorbé par rapport au fer dans les préparations du nourrisson et les compléments enrichis en fer. (73)

4.6.3. Le sodium

Selon l'EFSA la quantité nécessaire du sodium « 120 mg / j 1er trimestre », au-delà et jusque 3 ans « 170 à 370 mg / j ».

Le sodium est un élément minéral nécessaire pour maintenir l'équilibre hydrique régulant la pression osmotique et la volémie, assure l'absorption de l'eau, du glucose, des acides aminés et de chlore, et leur réabsorption au niveau rénal, assurer du bon fonctionnement de la cellule pour les transmissions nerveuses, les contractions musculaires.

l'électrolyte de chlorure de sodium permet l'échange entre les deux compartiments (intra et extra cellulaire) grâce à la pompe Na⁺/K⁺-ATPase , pour maintenir l'hémostasie.

La carence donne une déshydratation et une insuffisance rénale fonctionnelle (IRF). (73)

4.6.4. Le chlore

Selon l'EFSA la quantité nécessaire du chlore « 300 mg / j 1er trimestre », au-delà et jusque 3 ans « 270 à 570mg / j ».

L'anion du chlorure présente deux principales fonctions il assure la régulation de la pression osmotique, ainsi que la digestion grâce à sa forme HCL (acide chlorhydrique). (73)

4.6.5. Le phosphore :

Selon l'EFSA la quantité nécessaire du phosphore « 0 – 6 mois (100 mg / j), 6 – 12 mois (300 mg / j)» 460 mg / j jusqu'au 36ème mois.

C'est un élément chimique qui entre dans la composition des cellules et qui a un rôle dans la minéralisation des os et les dents, d'autres rôles fonctionnelles sont assuré par le phosphore comme la régulation de l'équilibre acido-basique, signalisation cellulaire. (73)

4.6.6. Le potassium :

Selon l'EFSA la quantité nécessaire du potassium « 0 – 6 mois (400 mg / j), 6 – 3 ans (800 mg / j)». EFSA Journal 2013.

Un cation intracellulaire impliqué dans le potentiel membranaire, il est indispensable pour une fonction cellulaire normale, intervient dans la sécrétion d'insuline, la transmission d'influx nerveux et assure l'équilibre des fluides, des acides et des électrolytes. (73)

4.6.7. Le magnésium :

Selon l'EFSA la quantité nécessaire du magnésium « 0 – 6 mois (25 mg / j), 6 – 12 mois (80 mg / J 85 mg jusqu'au 36ème mois ».

Elément essentiel pour maintenir l'hémostasie du sodium, potassium, calcium, représente un cofacteur dans les réactions enzymatiques, et possède aussi un rôle dans la synthèse protéique, et enfin protège les membranes cellulaires. (73)

4.6.8. Les oligo-éléments :

En plus des principaux minéraux, d'autres éléments essentiels sont également présents en petites quantités dans les tissus et les cellules du corps. Ces oligo-éléments sont principalement Cofacteur métallo enzyme. Certains composants ou substances du corps

L'intervention de ces oligo-éléments est nécessaire pour maintenir leur intégrité structurale et meilleures caractéristiques. (73)

4.7. Les besoins en vitamines

4.7.1. Vitamine D

La vitamine D est produite dans la peau par l'action des rayons ultraviolets (du soleil) sur les produits chimiques naturellement présents dans la peau. Les besoins alimentaires en vitamine D dépendent de la quantité d'exposition qu'un enfant reçoit à la lumière du soleil. (62)

Le lait maternel contient de petites quantités Vitamine D. L'Académie américaine de pédiatrie déclare : Les nourrissons allaités mais non supplémentés en vitamine D ou insuffisamment exposés au soleil présentent un risque accru de carence en vitamine D ou de rachitisme. Le lait maternel a généralement une concentration en vitamine D de 25 UI/L ou moins. Par conséquent, l'utilisation du lait maternel comme seule source de vitamine D pour les nourrissons allaités ne permet pas d'atteindre l'apport recommandé en vitamine D.

Il s'avère qu'une exposition limitée au soleil peut prévenir le rachitisme chez de nombreux bébés allaités. Cependant, en raison de préoccupations récentes selon lesquelles une exposition précoce au soleil pourrait augmenter le risque de cancer de la peau, les experts recommandent de limiter l'exposition au soleil pour les jeunes enfants. En raison de ces facteurs, l'AAP recommande que tous les nourrissons en bonne santé reçoivent au moins 200 UI de vitamine D par jour pendant les 2 premiers mois de la vie pour prévenir le rachitisme et une carence en vitamine D. (74)

Un nourrisson peut avoir une carence en vitamine D s'il ne reçoit pas suffisamment de vitamine D par le biais de suppléments, d'un régime alimentaire ou d'une exposition au soleil. Une carence en vitamine D entraîne une absorption intestinale insuffisante du calcium et du phosphore, ce qui entraîne une déformation osseuse et une minéralisation dentaire inadéquates. Le rachitisme est une affection causée par une carence en vitamine D et se caractérise par des articulations enflées, une mauvaise croissance et un fléchissement des jambes ou des genoux. (75)

4.7.2. Vitamine A

La vitamine A, une vitamine liposoluble, désigne un groupe de composés, y compris les types préformés de la vitamine trouvée dans les produits animaux et les carotènes, précurseurs de la vitamine A, trouvés dans les plantes.

La carence en vitamine A est un problème nutritionnel majeur. Cette carence peut résulter d'un apport insuffisant en vitamine A, d'une infection ou d'une malnutrition et peut entraîner des dommages oculaires de gravité variable, une mauvaise croissance, une perte d'appétit, une sensibilité accrue aux infections et des changements cutanés.

La vitamine A est essentielle pour : la formation et maintien d'une peau, de cheveux et de muqueuses saines, vision adéquate, croissance et développement, et enfin maintenir un système immunitaire reproducteur sains. (62)

La dose de vitamine A recommandée est de 300 µg/jour pour les nourrissons et 500 µg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.3. Vitamine K

La vitamine K une vitamine liposoluble, est nécessaire pour une bonne coagulation sanguine au maintien d'une ossature normale. (62)

Les nourrissons naissent avec de très faibles quantités de vitamine K stockées dans leur corps, ce qui peut entraîner de graves problèmes de saignement appelés saignements par carence en vitamine K. Cette carence peut causer des lésions cérébrales et la mort. Les saignements dus à une carence en vitamine K constituent un risque au cours des 6 premiers mois de la vie. Elle peut être prévenue par une seule injection intramusculaire de vitamine K à la naissance. (77)

La dose de vitamine k recommandée est de 15 µg/jour de Vitamine K pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.4. Vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble qui se présente sous forme de tocophérol abondant chez les humains, elle stimule le système immunitaire et aide l'organisme à combattre les germes. La vitamine E maintient également les vaisseaux sanguins suffisamment ouverts pour que le sang puisse circuler librement, et elle aide les cellules du corps à travailler ensemble pour accomplir de nombreuses fonctions importantes. (78)

La dose de vitamine E recommandée 4 mg/jour de Vitamine E pour les nourrissons et 6 mg /jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.5. Vitamine C

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est un nutriment hydrosoluble qui joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions corporelles les plus importantes du nourrisson. La molécule la plus abondante dans le corps humain. (79)

La vitamine C diffère de nombreux autres nutriments parce qu'elle fonctionne également comme un antioxydant. Les antioxydants aident à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Les radicaux libres sont des produits chimiques hautement volatils qui endommagent les cellules et des sous-produits du métabolisme humain normal. Les antioxydants comme la vitamine C lient les radicaux libres et préviennent les dommages aux tissus environnants.

La vitamine C est considérée comme un nutriment essentiel, ce qui signifie que le corps du nourrisson ne peut pas la produire tout seul. Par conséquent, il doit être obtenu à partir des aliments qu'ils consomment chaque jour. (152)

Les principales fonctions de la vitamine C sont les suivantes : Formation de collagène, une protéine qui donne la structure des os, cartilage, muscle, vaisseaux sanguins et autres tissus conjonctifs, joue un rôle dans la capacité du corps à résister aux infections et améliore l'absorption du fer. (62)

La dose recommandée est de 50 mg/jour de Vitamine C pour les bébés et 60 mg /jour pour les enfants entre 1 et 3 ans pour couvrir leurs besoins nutritionnels. (76)

4.7.6. Vitamine B1

Aussi connu sous le nom de thiamine. Contribue au métabolisme énergétique normal, au bon fonctionnement du système nerveux, à la fonction mentale et cardiaque normale. Étant donné que cette vitamine est nécessaire au métabolisme des glucides, vos besoins quotidiens varieront en fonction de vos besoins énergétiques. L'apport quotidien est

essentiel car le corps n'a pratiquement pas de réserves. Cette vitamine est très fragile et facilement détruite par l'oxydation et la chaleur.

La dose recommandée est de 0,2 mg/jour de B1 pour les nourrissons et 0,4 mg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.7. Vitamine B2

Aussi appelée riboflavine. Contribue au maintien de globules rouges normaux et protège les cellules du stress oxydatif. Aide à réduire la fatigue et à maintenir un métabolisme énergétique et de fer normal. Sans eux, il est difficile pour le système nerveux et la vision de fonctionner correctement. Il permet le maintien de muqueuses et d'une peau normale.

La carence en vitamine B2 est très rare, car cette vitamine est très fréquente dans l'alimentation.

La dose recommandée est de 0,4 mg/jour de B2 pour les bébés et 0,8 mg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans pour couvrir leurs besoins nutritionnels. (76)

4.7.8. Vitamine B3

Vitamine B3 ou niacine contribue à un métabolisme énergétique normal. Il est également impliqué dans le fonctionnement psychologique normal et le fonctionnement normal du système nerveux. Il travaille pour maintenir une peau saine. Le corps humain peut synthétiser de petites quantités de vitamine B3 à partir du tryptophane si la flore intestinale est de bonne qualité et que l'alimentation contient suffisamment de vitamines B2, B6 et de magnésium.

La dose recommandée est de 3 mg/jour de B3 pour les nourrissons et 6 mg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.9. Vitamine B5

Ou de l'acide pantothénique. L'acide pantothénique contribue à la synthèse et au métabolisme normal des hormones stéroïdes, de la vitamine D et de certains neurotransmetteurs, ainsi qu'au soulagement de la fatigue et au métabolisme énergétique normal.

La dose recommandée est de 2 mg/jour de B5 pour les bébés et 2,5 mg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.10. Vitamine B6

Vitamine B6 (pyridoxine) est une vitamine soluble dans l'eau, elle est nécessaire pour aider le corps à utiliser les protéines pour construire les tissus et aider au métabolisme des graisses. Le besoin de cette vitamine est directement lié à l'apport en protéines, à mesure que l'apport en protéines augmente, le besoin de vitamine B6 dans l'alimentation augmente. (62)

La vitamine B6 contribue au fonctionnement normal du système nerveux, à la régulation de l'activité hormonale et au métabolisme normal de l'homocystéine (un acide aminé). Réduit la fatigue et contribue à un métabolisme énergétique normal. Il participe au fonctionnement normal du système immunitaire et à la formation normale des globules rouges. Contribue au métabolisme normal des protéines et du glycogène. La vitamine B6 active environ 60 réactions enzymatiques.

La dose recommandée est de 0,3 mg/jour de B6 pour les nourrissons et 0,6 mg/jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.11. Vitamine B9

Folate ou vitamine B9 est soluble dans l'eau, elle est nécessaire dans la division cellulaire, croissance et développement de cellules sanguines saines et formation de matériel génétique dans chaque cellule du corps.

L'acide folique est parfois appelé folate, mais il existe une différence entre les deux. Les deux sont des formes de la même vitamine B, mais elles proviennent de sources différentes. L'acide folique est naturellement présent dans les aliments, mais l'acide folique est une forme synthétique de la vitamine qui est ajoutée aux aliments et aux suppléments.

La vitamine B9 contribue au métabolisme normal de l'homocystéine et à la fonction mentale normale. L'acide folique réduit la fatigue et participe à la division cellulaire. Impliqué dans la synthèse normale des acides aminés et le fonctionnement normal du système immunitaire.

La dose recommandée est de 70 µg/jour de Vitamine B9 pour les nourrissons et 100 µg /jour pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

4.7.12. Vitamine B12

La vitamine B12, une vitamine soluble dans l'eau, est nécessaire pour : des cellules sanguines saines et un bon fonctionnement du système nerveux. À réduire la fatigue, à la division cellulaire, à la formation normale de globules rouges, à un métabolisme énergétique normal et au fonctionnement normal du système immunitaire. (62)

Les réserves de vitamine B12 des nourrissons à la naissance couvrent généralement leurs besoins pendant environ huit mois. Les principales sources de vitamine B12 sont le lait maternel et les préparations pour nourrissons. Les nourrissons qui reçoivent des quantités adéquates de lait maternel de mères bien approvisionnées en vitamine B12 ou en lait maternisé recevront des quantités adéquates de cette vitamine.

La B12 à la naissance est étroitement liée à la B12 maternelle et au nombre de grossesses précédentes. Après la naissance, les apports en vitamine B12 des nourrissons exclusivement allaités dépendent des apports et des réserves maternelles. Les niveaux de vitamine B12 dans le lait maternel sont adéquats tant que le régime alimentaire de la mère est adéquat. Cependant, les nourrissons nés de mères allaitantes strictement végétariennes (végétaliennes) ou qui mangent peu de produits laitiers, de viande ou d'œufs risquent de développer une carence en vitamine B12. Les signes de carence en vitamine B12 dans la petite enfance comprennent un retard de croissance, des troubles du mouvement, un retard de développement et une anémie mégaloblastique.

La dose recommandée est de 0,8 µg/jour de Vitamine B12 pour les enfants entre 1 et 3 ans. (76)

Chapitre 02 : Allergie aux protéines de lait de vache

1. Notions relatives à l'allergie alimentaire :

1.1. Définition du mécanisme :

Du grec « "Allos" autre et "Ergos" action », c'est une réaction anormale, inadaptée, exagérée ou des « réactions d'hypersensibilité », consécutive lorsque il ya un premier contact entre une protéine étrangère « l'allergène » et des tissus corporels qui y sont sensibles , généralement ils sont bien tolérées, parfois l'allergie peut atteindre les tissus par les muqueuses, la circulation sanguine (par absorption) ou la peau provoquant des réactions allergiques sous forme de rhinite, d'urticaire, d'œdèmes ou encore de conjonctivite chez les personnes sensibilisées (80)(81).

La définition acceptée de l'allergie est « une réaction d'hypersensibilité déclenchée par des mécanismes immunologiques » (82).

La première phase de rencontre entre l'allergène et les cellules sensibles appelée la sensibilisation, c'est une réponse immunitaire Th2 caractérisée par la formation des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) polarisant la réponse immune.

Conduisant à la production d'immunoglobulines IgE qui sont spécifiques de l'allergène en cause.

Les IgE vont se fixer sur les RFcε I (récepteurs de haute affinité) exprimés par cellules spécialisées de la lignée hématopoïétique (basophiles, cellules circulantes, ou bien des mastocytes) contenant plusieurs granules intra cytoplasmiques.

Lors des réintroductions des allergènes, ils se lient sur les IgE spécifiques liées à leur récepteur membranaire. Ceci donne une cascade de signalisation arrivant à la dégranulation (libération des médiateurs immunitaires et de l'inflammation comme l'histamine). Ces médiateurs (amines biogènes et cytokines) ont des effets immédiats (vasodilatateurs, broncho constricteurs) et retardés de type inflammatoire.

L'allergie alimentaire c'est une maladie qui affecte les personnes prédisposés génétiquement, due à la consommation des allergènes alimentaires qui donne une réponse immunitaire inappropriée contre les allergènes, de causes multifactorielles.

L'allergie alimentaire « vraie » implique le mécanisme immuno-allergique suite à la consommation d'un allergène, dite « fausses » ne nécessitent pas le développement d'un mécanisme immunitaire sont appelées « intolérances alimentaires».

Les allergènes alimentaires sont soit des glycoprotéines (la famille d'albumines) ou des globulines, le risque de donner une allergie est lié à la concentration d'allergènes dans les aliments, le potentiel allergénique de ces allergènes est dû à la présence des épitopes (déterminants antigéniques), pouvant se lier avec les LB (lymphocytes B) ou les LT (lymphocytes T) ou aux IgE,

Certains épitopes sont thermostables (ovalbumine, caséines, allergènes de poisson), d'autres pouvant résister à des pH acides (allergènes de l'arachide) ou à la protéolyse (β-lactoglobuline) (81).

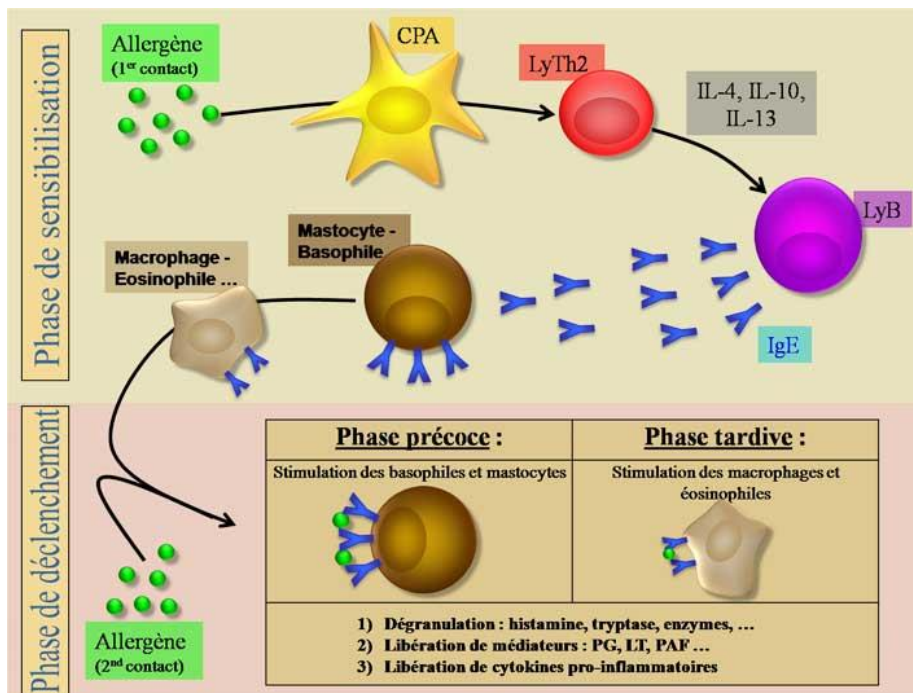


Figure 5 : les réactions allergiques (157)

1.2. Classification des types d'hypersensibilités

Selon Gell et Coombs 1968, il existe 4 types d'hypersensibilités (I, II, III et IV) :

1.2.1. Hypersensibilité type 1

C'est le type d'hypersensibilité immédiate (HSI), médiée par les anticorps (les immunoglobulines IgE) qui vont se fixer sur les mastocytes et les basophiles, l'allergie de type I ou d'**hypersensibilité immédiate, elle est très rapide généralement 10 à 20 minutes parfois moins.**

Les symptômes allergiques apparaissent quand les IgE sont fixées sur la surface des cellules (les mastocytes et les basophiles), ensuite vont entraîner la dégranulation qui dégage les médiateurs chimiques de l'allergie qui sont les amines vasoactives (histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes) dans la circulation sanguine, le mécanisme de cette réaction allergique se fait en deux étapes :

La sensibilisation : le premier contact de l'organisme avec l'allergène qui va produire ensuite les IgE, cette étape elle est silencieuse (aucun symptôme).

La réaction allergique proprement dite : lorsqu'il y a un second contact avec l'allergène l'organisme (le système immunitaire) va reconnaître l'allergène et défendre contre lui (83).

1.2.2. Hypersensibilité type 2

Dite cytotoxique ou cytolytique, dans cette étape l'antigène est lié sur la surface des cellules ou fait partie de la membrane cellulaire alors que les anticorps sont libres, le contacte des antigènes avec les anticorps donnent une activation du complément qui conduit à la détérioration de la cellule et sa lyse (83).

1.2.3. Hypersensibilité type 3

Dans ce type les anticorps circulants sont les IgG (les précipitines) et les réactions sont semi-retardée > 6h, le contact entre les antigènes et les anticorps active le système complémentaire qui entraîne ensuite l'accumulation de polynucléaires puis la libération d'histamine, aboutit finalement à des lésions (83).

1.2.4 Hypersensibilité type 4

La différence entre cette étape et les autres étapes c'est qu'elle est produite par les cellules immunocompétentes et les lymphocytes. Les réactions sont de délai 24 à 72h « l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire », elle est transmissible uniquement par l'injection des cellules vivantes (LT), les réactions forment des lésions tissulaires inflammatoires et l'infiltration de lymphocytes et macrophages (83).

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?) GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells (phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Figure 6 : classification de Gell et Coombs 1968 (158)

1.3 Principaux allergènes alimentaires :

1.3.1. Le lait de vache :

L'allergie aux protéines de lait de vache est au 4^{ème} rang (après l'œuf, l'arachide et le poisson) d'allergie alimentaire chez le nourrisson, elle atteint 2% à 3% de la population générale, les symptômes dans ce cas apparaissent avant 6 mois (des manifestations cutanées, digestives et respiratoires) (81).

1.3.2. Protéines des œufs :

Il existe 33 glycoprotéines au niveau du blanc d'œuf dont 4 qui sont allergènes majeurs (ovomucoïde [Gal d1], ovalbumine [Gal d2], ovotransferrine [Gal d3] et lysozyme [Gal d4]), c'est pourquoi il est plus allergisant que le jaune d'œuf, l'ovalbumine est thermo instable le reste est thermo stables (81).

1.3.3. Le poisson :

Les poissons de mer ont un fort potentiel allergisant, l'activité allergénique se déroule dans les constituants sarcoplasmiques (20 à 30% du tissu musculaire), elle est retrouvée dans les odeurs ou les vapeurs de cuisson ce qu'on appelle les allergènes aéroportés, elle résiste aux températures, le thon est riche en histamine et peut donner une fausse allergie.

Dans ce cas l'allergène spécifique est une protéine cytoplasmique accolée avec le calcium, le type parvalbumine, le poids moléculaire 12 kDa (« Gad c1 » chez les : cabillaud, saumon d'Atlantique, carpe, chinchard japonais), c'est pour cela l'allergie du poisson est très fréquente dans les pays côtiers (81).

1.3.4. L'arachide :

L'arachide appartient à la famille des légumineuse dont l'origine est le Brésil, et le producteur c'est l'Inde, le fruit de cette plante est une gousse (cacahuète), les graines constituent de 35 à 55% de matière grasse, et en protéines (L'arachine et la conarachine et leur sous unités Ara h I, Ara h II), sont résistants à la température ainsi que l'hydrolyse enzymatique dans le tube digestive, provoquant des réactions anaphylactiques (la principale cause parmi 31 réactions anaphylactiques).

C'est un allergène caché car il peut être ajouté à des fabrications culinaires, cosmétiques et pharmaceutiques, donnant des manifestations cliniques sévères (81).

1.3.5. Les fruits :

Les fruits responsable d'une allergie sont les rosacées (la pêche, la prune, l'abricot, la cerise, l'amande, la pomme, la poire, la framboise, la fraise), représentent une cause majeur d'allergie chez l'adulte, l'orange est plus fréquente lors de sa manipulation (agrumes) provoque l'eczéma au niveau des mains.

En Europe du Nord on trouve le syndrome pomme bouleau, c'est une sensibilité au pollen bouleau.

L'allergie aux fruits est plus élevée chez les enfants en Italie et en Espagne, les allergènes du jus de pomme disparaissent en quelque heurs, d'autres allergies apparaissent dans ces derniers années à la banane, le kiwi, l'ananas, la mangue et l'avocat (81).

2. Allergie aux protéines de lait de vache :

2.1. Définition

Dans les conditions normales le lait maternel offre la meilleure santé pour le nourrisson et aussi pour la mère, il contient tous les éléments nécessaires pendant les six mois de la vie, après cette période les bébés ont maintenant besoin en plus de l'allaitement le biberon formé de lait de vache qui contient les nutriments supplémentaires pour avoir une très bonne santé.

Une situation pathologique peut être identifiée lors d'utilisation de lait de vache due à l'allergène (les protéines de lait), qui ne sont pas acceptés par le système immunitaire

d'enfants, on parle d'APLV : L'Allergie aux protéines de lait de vache (protéines de lait de vache) (73).

L'APLV c'est la première allergie alimentaire pouvant apparaître chez un nourrisson, sa fréquence est d'ordre 2 à 7.5% du nourrisson allaité au biberon.

Quand le système immunitaire du nourrisson reconnaît les protéines du lait de vache en particulier les caséines, va déclencher une réaction immunologique (allergique), ensuite l'apparition des symptômes cliniques sont soit immédiats ou retardés cela dépend du type de la réaction allergique.

Il faut différencier entre les APLV, les coliques et l'intolérance au lactose, parfois ce sont les mêmes symptômes mais ce n'est pas la même maladie (84).

2.2. Classification

L'Allergie aux protéines de lait de vache peut être médiée par les IgE (HS I) ou non médiée (HS III et IV) ou un mélange entre les deux, selon le système immunitaire.

3. Différence entre atopie- intolérance et allergie

L'atopie est la propension d'un individu ou d'une famille à développer une hypersensibilité immédiate à l'immunoglobuline E (IgE) due à la production d'IgE en réponse à de petits antigènes environnementaux ou alimentaires tels que le lait de vache. Dans le cas de parents au premier degré comme le père, mère, frère et sœur l'atopie est retrouvée dans 67% des cas. Le facteur génétique est un facteur important dans le développement des allergies, et plusieurs études ont montré que les enfants de parents atopiques courent un risque accru de développer des allergies, notamment aux protéines de lait de vache (85). Avec 1 parent atopique, un enfant à 20% de risque de devenir atopique et ce risque passe à 50% avec 2 parents atopiques. (86)

Tableau 10 :Pourcentage du risque d'allergie par rapport aux antécédents familiaux (86)

% nourrissons concernés	70,7%	29,3%		
		23,1%	8,7%	3,8%
Antécédents familiaux	Aucun	1 parent allergique	Frère ou sœur allergique	2 parents allergiques
Risque d'allergie	12%	20%	32%	43% ou 72% si au moins une manifestation allergique commune aux deux parents

L'atopie familiale est un facteur associé au risque de développer une APLV chez le nourrisson. Il a également été démontré que l'allaitement maternel pendant les 6 premiers mois de la vie prévient le développement de cette maladie en réduisant l'exposition aux allergènes car il favorise les mécanismes de tolérance orale.

En l'absence d'allaitement, il existe des mesures de prévention. Si l'efficacité est prouvée, donner aux nouveau-nés à risque jusqu'à l'âge de 6 mois une préparation pour nourrissons hypoallergénique permet de réduire le risque de dermatite atopique. L'étude allemande Infant Nutrition Intervention (GINI), la plus grande étude mondiale de prévention des allergies, suggère que le phénotype atopique de la famille est un facteur de choix pour formuler des hydrolysats. L'atopie se manifeste le plus souvent par une rhinite, une conjonctivite voire un asthme. (85)

Une allergie alimentaire est une réaction anormale à un aliment que le corps considère comme étranger. Les intolérances ne sont pas causées par des mécanismes immunologiques et ne nécessitent pas de sensibilisation préalable, contrairement aux réactions allergiques qui font suite à une sensibilisation antérieure à un allergène et ne peuvent apparaître que lors d'une deuxième exposition à un allergène, plus fréquentes en cas de terrain atopique (87).

Les réactions d'intolérance alimentaires sont plus fréquentes et transitoires, elles se caractérisent par trois types de réactions :

-Pharmacologiques : Ce sont les plus courantes. Ils sont dus à une hyperréactivité à certaines substances présentes dans les aliments. En particulier, les aliments riches en amines vasoactives (fromages fermentés, poissons fumés, tomates, épinards...) ou facteurs déclenchants la libération d'histamine par des processus non immunitaires.

-Enzymatique : Ces réactions résultent d'un déficit enzymatique. L'enzyme la plus souvent impliquée est la lactase, qui déclenche l'intolérance au lactose.

-Idiosyncrasiques : Ce terme définit une réaction dont le mécanisme n'est pas bien compris. Il correspond au comportement atypique d'un individu vis-à-vis d'une substance particulière (126)

Les allergies se caractérisent par une réaction à de petites quantités d'apport alimentaire, tandis que l'intolérance se caractérise par une aggravation des symptômes à mesure que la quantité d'apport alimentaire augmente. La différence entre l'allergie alimentaire et l'intolérance alimentaire est la gravité de la réaction, les allergies ayant des conséquences bien plus graves que les intolérances. (89)

Les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire sont aléatoires et imprévisibles, celle de l'allergie alimentaire se développent systématiquement chaque fois qu'un patient préalablement sensibilisé est exposé à un allergène, quel que soit la dose d'allergène ingérée. Les réactions d'intolérance alimentaire peuvent être graves (œdème de Quincke, réactions anaphylactiques) mais ne touchent pas le pronostic vital contrairement aux réactions allergiques graves qui peuvent être mortelles (87).

4. Données Epidémiologiques

Diverses études épidémiologiques à travers le monde ont estimé la prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) à 1-4,9 % de la population chez les enfants âgés de 0 à 5 ans (90). C'est la troisième cause d'allergie alimentaire chez les enfants (8 %) et c'est souvent le premier pas vers l'allergie (91).

La prévalence a peu évolué au cours des deux dernières décennies et est estimée à 1 à 2 % dans la population pédiatrique. Dans les parties de la population qui ont déjà une cause allergique (constituant l'atopie), la prévalence est doublée, allant de 2 à 4 %.(92)

4.1 En Algérie

A Alger en 2010, Ibsaine a fait une étude sur une cohorte de 995 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge d'un an, dans un milieu urbain, a estimé une incidence d'APLV de 1,8% et d'APLV à IgE médiée à 1,1%.(117)

A Constantine, Boughellout en 2015 a estimé une prévalence de 3,64% suite à une étude menée sur 770 enfants âgés de 0 à 3ans. (118)

Plusieurs études de terrain ont été menées en Algérie pour évaluer la prévalence de l'APLV chez certains enfants dans plusieurs wilayas. L'une des plus récentes est une étude publiée en janvier 2014, menée par le service d'épidémiologie et de pédiatrie du CHU Hussein Dey Alger en collaboration avec le service d'immunologie de l'Institut Pasteur d'Alger. L'étude a été menée sur 995 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 1 an, dont 11 sur 18 avaient une APLV médiée par les IgE. L'incidence était de 1,1 %, dont 10 ont été allaités jusqu'au sevrage.

L'incidence de l'APLV médiée par les IgE atteint 4,4 % chez les enfants de parents atopiques, soit quatre fois plus. (93)

4.2 Dans le monde

4.2.1 En Europe

Avant 1950, l'incidence de l'aplv au cours de la première année de vie était estimée à 0,1-0,3 %. En France, les données du Cercle de recherche clinique et biologique et d'allergologie alimentaire (CICBAA) classent le lait parmi les aliments les plus fréquemment associés aux allergies chez les enfants, représentant 8 %. (94)

Scheinmann et coll, ont trouvé que le lait s'est avéré être la quatrième cause d'allergie alimentaire (12,6 %) après les œufs, les arachides et le poisson (95). Des études ont montré que dans la population générale, l'incidence de l'allergie aux protéines de lait de vache varie de 0,1 % à 7,5 % selon Host. (96, 97)

Aux Pays-Bas, schrandt et coll ont rapporté une fréquence d'aplv confirmée de 2,24% et de cas suspects de 18,2% dans une étude prospective d'une cohorte de 1158 nouveau-nés suivis pendant 12 mois pour intolérance aux protéines de lait de vache. (98)

En Angleterre, Venter a suivi une cohorte de 969 nouveau-nés pendant 12 mois et a rapporté que 2,16% avaient l'aplv et seulement 0,21% étaient en fait médiés par les IgE(99). Dans une étude norvégienne portant sur 555 enfants (193 prématurés et 416 nés à terme) suivis dès la naissance, 4,9 % ont eu une réaction allergique symptomatique au lait de vache avant l'âge de 6 mois. (100)

En Finlande, saarinen a trouvé parmi 6209 nouveaux nés suivis pendant 15 mois une prévalence de 1,9% d'aplv confirmée par test de provocation orale. (101)

4.2.2 En Asie

Au Japon, dans une étude menée entre 2004 et 2005, Miyazawa et al ont constaté que 0,21% des patients étaient allergiques au lait de vache parmi 69 796 nourrissons hospitalisés. (102)

La prévalence de l'APLV chez des nourrissons chinois de 0 à 12 mois a été estimée par chen en 2009 à 1,3%. (103)

En Corée une étude menée sur 1177 nourrissons, la prévalence de l'allergie alimentaire était de 5,3% dont 20 nourrissons sur 61 avaient une APLV. (104)

Dans une étude menée en Inde entre 2004 et 2007, Poddar a étudié 40 patients souffrant de diarrhée chronique. Le diagnostic d'allergie aux protéines de lait de vache est établi sur la base de biopsies intestinales caractéristiques (> 6 éosinophiles / HPF) (105). Yachha avait trouvé aussi que l'intolérance aux protéines de lait de vache était responsable de 13 des syndromes de malabsorption. (106)

En Thaïlande, Ngamphaiboon a étudiée de 1998 à 2007 382 dossiers médicaux d'enfants suivis pour APLV. Il a trouvé de nombreuses manifestations cliniques d'allergie aux protéines de lait de vache chez les enfants thaïlandais, en particulier des symptômes respiratoires. (107)

4.2.3 En Australie

En Australie, l'APLV était la deuxième allergie alimentaire la plus courante chez les nourrissons australiens après les œufs avec un taux d'incidence de 2% en 1999.

L'étude Melbourne Milk Allergy Study a estimé la prévalence cumulée de l'APLV à 2% chez les enfants de 2ans pendant une durée de vingt ans. (108)

4.2.4 USA

Aux USA, Boyce et coll ont rapporté que L'APLV est fréquente chez l'enfant avec une prévalence de 3%. (109)

Entre 2009 et 2010, Waren fait une étude sur 3218 enfants qui ont une allergie alimentaire dont 657 (19,9%) avaient une allergie au lait de vache. (110)

4.2.5 Au moyen Orient

Kucukosmanoglu a étudié sur 1015 nourrissons turcs âgés de 8 à 18 mois nés entre 2001 et 2002 a estimé une prévalence de 0,59% d'hypersensibilité immédiate au lait de vache. (111)

Elizur a fait une étude de cohorte de 13019 enfants suivis dès leur naissance. Il a trouvé une incidence globale d'APLV à 2,92% et d'APLV IgE médiée a 0,41%. (112)

En Iran, Farjadian a montré que l'asthme chez les enfants de moins d'un an est le plus souvent incriminé par un allergène qui est le lait de vache. (113)

4.2.6 En Afrique

En Tunisie, à Sfax Aissa fait une étude sur une série hospitalière de 37 enfants APLV pendant 10 ans (2000-2009) en se basant sur l'évaluation naturelle et aux facteurs prédictifs de la persistance. (114)

Au Maroc, Abdellaoui a estimé une incidence hospitalière d'APLV de 0,6%. (115)

Au Sénégal, Diallo-Chauvin a fait une étude sur 106 patients âgés de 0 à 15ans subissant une allergie alimentaire en 2007 qui a duré 6ans. Il a trouvé que 35,8% étaient allergiques au lait de vache. (116)

Chapitre 03 :
PHYSIOPATHOLOGIE
DE L'APLV

L'intestin est considéré comme le premier organe immunitaire du corps humain car il présente une muqueuse intestinale (constitué de 60 à 70% de cellules immunitaires) qui est une liaison entre le milieu extérieur et l'organisme permettant le transport des nutriments et empêche l'entrée d'éléments nocifs.

L'APLV survient presque toujours dans la première année de vie, puisque les nourrissons sont exposés très tôt à des stimuli antigéniques étant donné que leur muqueuse intestinale est très perméable en raison de l'immaturation des systèmes digestifs et immunitaires. (126)

1. Physiopathologie

1.1. Structure du système immunitaire intestinale

Généralement les protéines étrangères absorbées sont acceptées par l'organisme, c'est le mécanisme de tolérance orale. Lorsque ce mécanisme est endommagé des signes d'allergies apparaissent comme l'APLV. (126).

Le système immunitaire intestinal est communément appelé « GALT » « GALT Associates Lymphoid Tissue », il regroupe les lymphocytes du tractus gastro-intestinal et possède trois éléments : Les plaques de Peyer, les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la lamina propria

-Plaques de Peyer : Sont des agrégats au nombre de 50 à 100 chez le nourrisson et 200 chez l'adulte, sont des groupes bien organisés de follicules lymphoïdes situés dans la partie distale de l'intestin grêle - la lamina propria et la sous-muqueuse de l'iléon et du jéjunum, et parfois du duodénum. Près de 50 % de ces plaques sont localisées dans l'iléon distal. Ces plaques constituent le système immunitaire privé de l'intestin et aident à identifier les antigènes et à produire des anticorps. Les plaques de Peyer sont organisées en follicules composés principalement de cellules B, mais d'autres cellules immunitaires comprennent les cellules T, les plasmocytes, les mastocytes, les éosinophiles, les macrophages et les basophiles. Dans la plaque de Peyer, les lymphocytes B sont situés dans le centre germinale où se produit la maturation folliculaire, et les lymphocytes T sont situés dans la zone parafolliculaire. Les plaques de Peyer à leur extrémité contiennent des cellules M (membraneous cells), des entérocytes qui expriment le CMH de classe II. Ils endocytosent les antigènes particuliers et les délivrent aux cellules présentatrices d'antigène (APC). (119)

-Les lymphocytes intra-épithéliaux : sont une population importante et diversifiée de cellules lymphoïdes qui résident entre les cellules épithéliales intestinales (CEI) qui forment la barrière muqueuse intestinale (favoris), contiennent uniquement des LT CD8, Ont une capacité inhibitrice ou cytotoxique. Leur concentration dépend de l'exposition aux antigènes (en particulier alimentaire).

-Les lymphocytes de la lamina propria : est la mince couche de tissu conjonctif sous l'épithélium d'un organe. La lamina propria soutient les cellules épithéliales et leur permet de se déplacer par rapport aux structures plus profondes. Ils sont peu présents aux premiers stades de la vie, puis vont se répartir uniformément entre les lymphocytes T qui sont principalement porteurs de CD4 et LB porteurs d'IgA. Contiennent aussi des mastocytes, macrophages et des cellules dendritiques. (126)

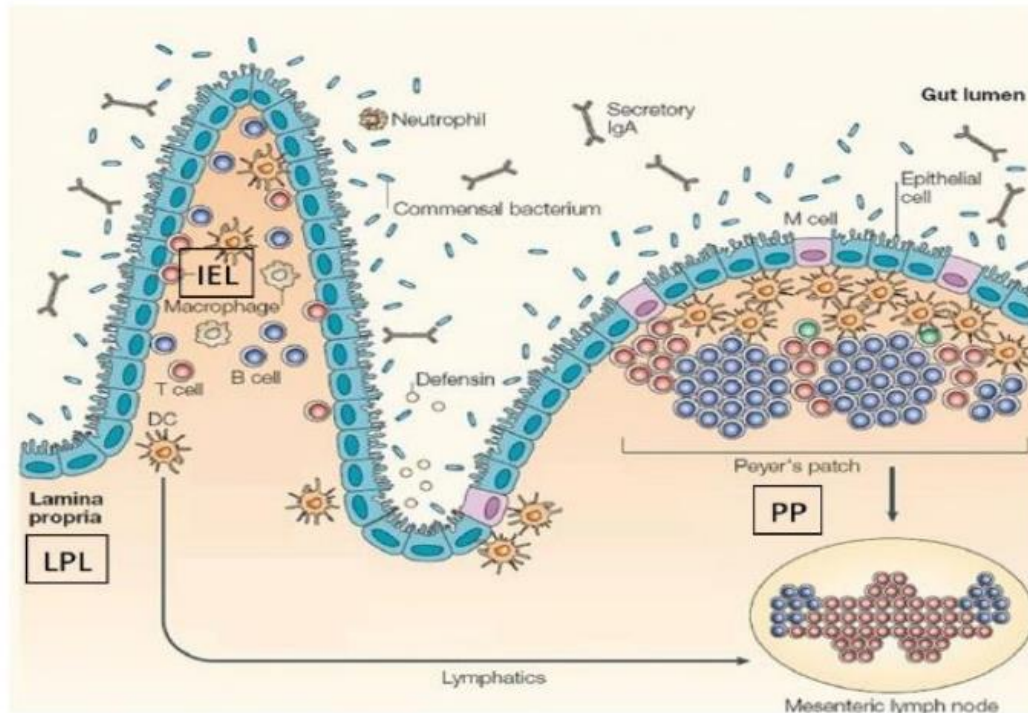


Figure 7 : Structure de GALT (120)

Ces 3 systèmes sont peu développés à la naissance, ils mûrissent vers 3 mois. Cette immaturité favorise la réaction allergique. (126)

1.2. Devenir des antigènes alimentaires

Les antigènes alimentaires ont 3 passages d'entrée pour traverser la barrière intestinale.

Premier passage (Transport par les cellules M) : Les cellules M se trouvant entre les cellules épithéliales permettant aux antigènes alimentaires et les particules présentes dans la lumière intestinale de traverser la muqueuse et de les acheminer vers les cellules dendritiques et macrophages. Ces cellules dendritiques présentes dans la lamina propria et les plaques Peyer activent les lymphocytes T dans la plaque Peyer.

Deuxième passage (Contact direct par les cellules dendritiques) : Les cellules dendritiques présentes dans la lamina propria sont chargées de surveiller et prélever les antigènes alimentaires contenus dans la lumière intestinale et des transporter soit vers les LT CD4 ou bien les ganglions mésentériques. Ce qui induit une réponse immunitaire.

Troisième passage (Endocytose des antigènes par les cellules épithéliales) : Les cellules épithéliales interviennent directement par phagocytose des antigènes alimentaires lors des réactions inflammatoires intestinales et les orienter aux cellules T intra-épithéliales. De plus ces cellules produisent des vésicules portant des peptides exogènes appelées exosomes qui aident les cellules dendritiques à potentialiser leur capacité de présentation antigéniques aux cellules T. (120)

2. Immunopathologie

Le mécanisme immunologique qui mène au développement de l'APLV n'est pas encore clarifié. Il existe différents mécanismes impliquant au préalable une sensibilisation à des protéines qui contribuent à la pathogenèse. Dans la majorité des cas c'est un mécanisme d'hypersensibilité à IgE dépendant dite immédiate (HSI) qui est responsable de l'APLV.

D'autres mécanismes peuvent intervenir qui sont l'hypersensibilité semi retardée (HSIII) et l'hypersensibilité retardée (HSIV) (121)

2.1. Classification des réactions immunologiques

Selon Gell et Coombs, il existe quatre types de réactions immunologiques qui diffèrent par la forme d'action mis en jeu (anticorps ou lymphocytes) et le temps de réponse. (121)

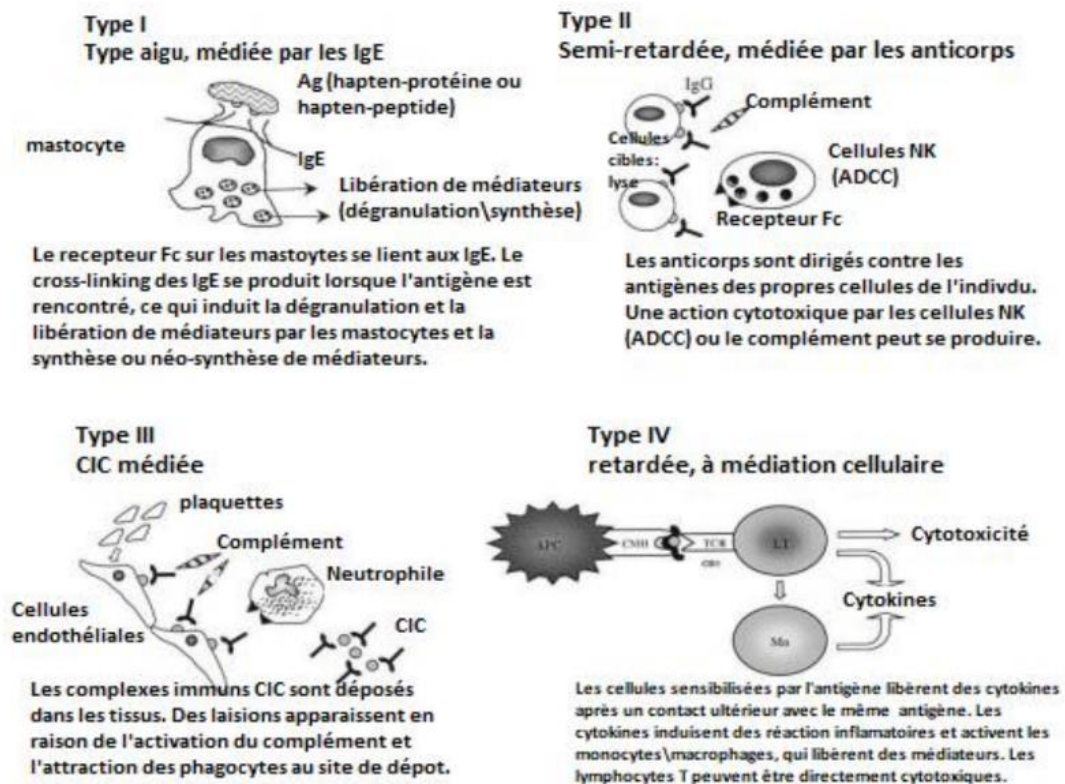


Figure 8 : Réactions d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs (148)

2.1.1. Mécanisme de l'allergie de type 1

Il s'agit de l'allergie aux protéines de lait de vache la plus caractéristique et la plus fréquente, peut provoquer un choc anaphylactique ou réaction cutanée (urticaire), digestif (vomissement, diarrhée), respiratoire (rhinite allergique...). Elle est caractérisée par des anticorps circulants, les IgE, qui peuvent se lier aux mastocytes tissulaires et aux basophiles du sang circulant. Ces IgE existent dans le sang à l'état libre, mais la cause des symptômes allergiques est la partie attachée à ces cellules. Ces symptômes apparaissent lorsque cette partie attachée aux cellules entre en contact avec l'allergène ce qui conduit à la dégranulation de ces cellules libérant dans la circulation des amines vasoactives appelés médiateurs chimiques de l'allergie (histamine, sérotonine, protéases, tryptase, prostaglandines, leucotriènes). Cette réaction débute 10 à 20 min après l'exposition à un allergène c'est pourquoi elle est dite immédiate.

Elle s'effectue en deux phases, phase de sensibilisation qui correspond au premier contact de l'organisme avec l'allergène et une phase de déclenchement qui correspond à un deuxième contact avec le même allergène. (122)

2.1.1.1. Phase de sensibilisation

Elle a lieu lorsque l'allergène (protéine de lait de vache) pénètre pour la première fois dans l'organisme, Ce caractérise par la production d'anticorps IgE. Ces IgE vont se fixer aux mastocytes (cellule clé de l'allergène) ou basophiles. Cette phase est asymptomatique. (Bentonni 2013). Les mécanismes de la sensibilisation impliquent une exposition minimale à l'allergène sensibilisant par contre il n'y a pas de relation dose-réponse bien déterminée pour provoquer une réaction allergique grave : parfois des signes graves peuvent apparaitre suite à l'exposition à une très faible quantité d'allergène. (123)

2.1.1.2. Phase d'état

Cette phase est déclenchée lorsque le même allergène pénètre à nouveau dans l'organisme (deuxième contact), puis va se fixer sur les IgE qui sont eux même fixés sur les mastocytes ou basophiles. Cette liaison entraine la libération de médiateurs préformés (histamine, sérotonine) et médiateurs néoformés (prostaglandine D2, leucotriène et PAF (facteur d'activation des plaquettes)). (123)

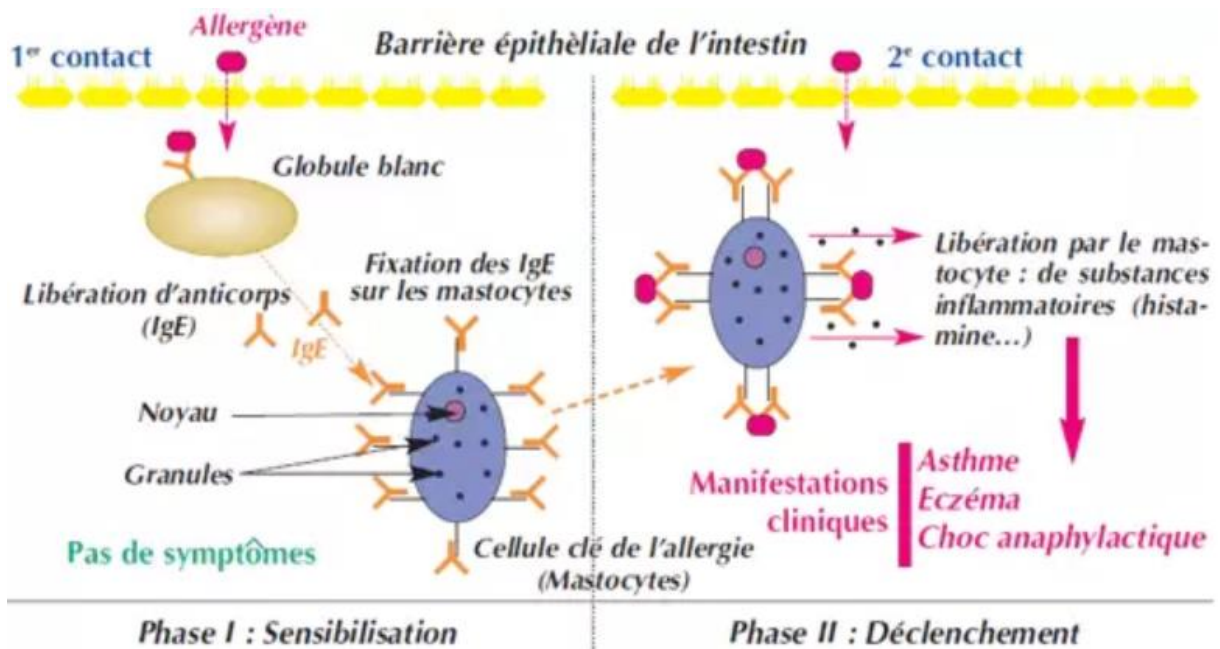


Figure 9 : Mécanisme de l'allergie alimentaire (151)

2.1.2. Types d'APLV

L'Aplv est divisée en deux types :

-IgE médiée : Réaction de type 1 .Il s'agit d'une réaction rapide et immédiate qui est la plus sérieuse, avec un intervalle de quelques minutes à quelques heures entre la consommation des protéines et l'apparition des symptômes.

-IgE non médiée : Réaction de type 3 et 4. Il s'agit de réactions de type semi retardé a retardé, avec un intervalle de quelques heures à quelques jours entre la consommation des protéines et l'apparition des symptômes. (124)

3. Les allergènes en cause :

La quantité des protéines dans le lait de vache est de 30 à 35 g par litre, cette fraction est supérieure par apport à celle du lait maternel. Presque 30 allergènes protéiques provoquant des réactions allergiques, l'obtention de ces allergènes se fait par la chymosine (l'acidification du lait dans un pH de 4.6), qui va donner ensuite : le coagulum (la partie solide après le caillage du lait) contient les caséines (les principaux allergènes) environ 80%, et le lactosérum qui contient la β -lactoglobuline (la principale protéine) environ 20%.

Le reste des protéines sont en faible quantité mais aussi pouvant provoquer une réaction allergique (la lactoferrine par exemple) comme les autres protéines majeurs.

Ces protéines ont une structure de plusieurs épitopes linéaires (ces épitopes sont les plus sévères et persistantes) ou conformationnels, responsable de manifestations allergiques (marqueur pour déterminer le pronostic de cette allergie), donc des études sont fait au niveau de ces épitopes pour prévenir l'allergie (73) (125).

3.1. Caséines :

Les caséines comportent 4 protéines : l' α S1-caséine (Bos d9, 32%) l'allergène le plus important, l' α S2-caséine (Bos d10, 10%), la β -caséine (Bos d11, 28%) et la κ -caséine (Bos d12, 10%), sont reconnues sous le nom des allergènes individuels.

Ce sont les résultats d'une liaison entre une phosphoprotéine et un calcium résultant des micelles en caséines, les deux fractions α et β comportent les principaux allergènes, les Bos d9-12 présentent une réactivité croisée avec les autres allergènes mais pas entre eux grâce à leur épitopes d'IgE. Parfois les personnes sensibles à toute ces fractions de la caséine résulte une co-sensibilisation, lorsque les micelles de caséines sont dégradées au niveau de tube digestive, la polysensibilisation peut être due en cas du mécanisme de la sensibilisation croisée, implique que les régions contenant les sites de phosphorylation.

Des études faites chez les patients qui présentent une forme d'APLV montre que les épitopes linéaires des deux caséines α et β ont un taux élevées des IgE spécifiques.

La caséine α S1 responsable d'une allergie persistante chez certaines personnes et ne sont pas possible de les guérir, un diagnostic précoce dans le cas d'allergie au lait de vache peut être possible par les anticorps spécifiques, quelques épitopes sont cachées au niveau des parties très hydrophobes de la caséine donc ne sont pas accessibles pour les anticorps, dès que la molécule est dégradée ils sont accessibles (125).

3.2. Protéines du lactosérum :

Ils sont les suivantes : l' α -lactalbumine (Bos d4), β -lactoglobuline (Bos d5), les immunoglobulines (Bos d7), albumine sérique bovine (BSA, Bos d6) et finalement des traces de lactoferrine (LF).

3.2.1. β -lactoglobuline :

La β -lactoglobuline est un allergène du lait de vache la plus allergisante c'est la principale protéine du lactosérum des mammifères, se présente sous forme d'une protéine globulaire (le monomère β -Lg). Constituée de 162 acides aminés avec un poids moléculaire de 18.3 kDa, il se forme de deux monomères pour obtenir un dimère de 36 kDa, cette protéine a deux ponts disulfures assurent la stabilité contre la dégradation protéolytique, et la cystéine qui est libre provoque la dimérisation de β -Lg, en revanche le lait maternel lorsque il est

constitué de la β -Lg peut donner des manifestations allergiques chez les nourrissons sensibles au lait de vache.

Des études amenées au niveau de la β -Lg (hydrolysat par un hydrolysate trypsique) pour évaluer les épitopes allergéniques, ils ont quantifier la capacité de chaque fragment de la β -Lg à se réunir avec les IgEs des sérums des personnes sensibles au lait de vache, on résulte cinq fragments de peptides allergéniques les suivants : (1-8), (25-40), (41-60), (102-124) et (149-162), renommé 58, 72, 92, 97 et 89 % des sérums testés des patients (125).

3.2.2. L' α -lactalbumine :

L' α -lactalbumine est une protéine globulaire monomère (L' α -lac) contient 123 acides aminés avec un poids moléculaire de 14,4 kDa, présente quatre ponts disulfures, se stabilise par le calcium qui se trouve dans un site de liaison spécifique avec une haute affinité

les résidus des acides aminés du lait de vache et le lait maternelle possèdent une grande équivalence, presque 74% sont identique et 6% sont chimiquement identique, malgré cette similarité L' α -lac est un allergène identifié, car l' α -lac constitué des épitopes IgEs spécifiques au lait qui pourront être exprimés par considération que les épitopes IgE sont rassemblés à l'extrémité N et à l'extrémité C-terminale de l' α -lac, qui est différent entre le lait maternelle et le lait de vache.

Les études chez les patients montrent que la dénaturation de la protéine ne supprime pas l'allergénicité, quelquefois la capacité de se lier aux IgE après la dénaturation est incomparable à celle évaluée sur les entités natives équivalentes, évoquant la présence d'épitopes séquentiels enfouis au niveau de la structure tertiaire et ils sont dégradés lors de la dénaturation enzymatique, donc ces études confirment l'importance des épitopes conformationnels (125).

3.2.3. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines (Igs) sont considérées comme des allergènes mineurs, mais il n'a aucune information concernant l'activité allergénique (125).

3.2.4. Albumine sérique bovine :

De similarité avec l' α -lactalbumine, l'albumine sérique bovine (BSA) est un allergène principale, de teneur 5% des protéines totales, la séquence d'acides aminés de la BSA est homologue avec celle de l'homme, cette protéine comporte 583 acides aminés et un poids moléculaire de 66,4 kDa, les caractéristiques antigéniques se changent entre les espèces, c'est pour cela les études ne sont pas en accord (125).

3.2.5. Lactoferrine :

La lactoferrine est une liaison entre une molécule de fer et une glycoprotéine, constitué de 703 acides aminés de poids moléculaire calculé de 80 kDa, fait partie de la famille « transferrine », de très faible quantité dans le lait de vache mais elle peut donner un pouvoir allergisant très intéressant, dans le lait maternelle elle a des concentrations plus élevées, le rôle se résume dans la défense bactérienne (une protéine antimicrobienne).

Les IgEs des personnes sensibles se lier avec la lactoferrine à des différents pourcentages de 5 à 66%, les effets clinique de cette protéine est mal connu, des études identifiées les anticorps spécifique du LF dans le sérum des personnes sensibles au lait de vache, mais aucun résultat trouvé sur le pouvoir allergisant (125).

4. Facteurs de risque associés à l'apparition de l'APLV :

Les Facteurs physiopathologiques favorisent l'apparition d'APLV chez le nouveau-né sont le manque transitoire en IgA, l'immaturation intestinale et le facteur génétique qui est un des facteurs les plus prédictifs d'APLV, lors de donner du premier biberon à la maternité ou l'allaitement, en cas des manifestations allergiques il faut savoir le moment de la sensibilisation à l'antigène pour déterminer le risque, cette sensibilisation peut se produire in utero.

Ces deux facteurs principaux ne sont pas suffisants à expliquer quelques allergies, pour cela d'autres facteurs comme ceux liés à un environnement néfaste et les effets immunosuppresseurs des infections virales qui sont moins connus (126).

4.1. Antécédents familiaux :

Dans l'allergie l'histoire familiale est une notion essentielle, ces antécédents peuvent être : une dermatite atopique, de l'asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire infantile, ces antécédents ont un impact sur la descendance et qui augmentent le risque d'allergie alimentaire dans la population générale.

Le risque des allergies alimentaires élevées en fonction du nombre de parents touchés, c'est-à-dire lorsqu'un parent a une allergie, le risque de donner une allergie alimentaire pour leur enfant est deux fois plus grand par rapport à celui dont les parents ne présentent pas d'allergie,

Le cas où les deux parents sont malades il y a 4 à 6 fois plus de risque, 7 fois plus s'ils présentent la même forme clinique, un tiers de ces enfants produiront la première manifestation allergique à l'âge de deux ans.

L'APLV est généralement trouvée chez les enfants ayant une histoire d'allergie familiale, Les enfants issus d'une famille atteinte ont un risque plus d'APLV augmenté, ce cas de risque pourrait exprimer 15% des enfants présentent une allergie, dans une fratrie le risque d'APLV est environ de 30% si un frère ou une sœur est déjà atteint de cette maladie (126).

Tableau 11 : Evaluation du risque allergique chez l'enfant (126)

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

4.2. La sensibilisation :

En dehors de la première sensibilisation par le biberon, le nouveau-né doit être capable d'atteindre les allergènes du lait de vache indirectement (dans le ventre ou l'allaitement).

4.2.1. La sensibilisation anténatale :

Les manifestations allergiques après la naissance qui peuvent être liés à la sensibilisation in utero est évalué comme exceptionnelle, les protéines du lait qui sont importées par la mère sont capables de passer le placenta.

Une étude réalisée par Heinrich et coll en Allemagne chez 1332 nouveau-nés à montrer chez un tiers d'entre eux l'existence d'IgE spécifiques d'allergènes auxquels la mère avait été mis en évidence durant la grossesse dans le sang du cordon, il paraît que le fœtus est qualifié à former une réponse immunitaire spécifique dès 16 à 20 semaines de gestation, il est établi que le fœtus est apte de former des IgE spécifiques du lait de vache dès la 11ème semaine de sa vie.

Ainsi pour 76% des nourrissons qui ont une forme d'APLV on a trouvé des IgE spécifiques des protéines lactées bovines dans le sang du cordon, on a surveillé pendant la grossesse un déséquilibre physiologique entre les lymphocytes Th1 et Th2.

L'allergie du fœtus aux protéines du lait de vache s'explique par une stimulation des lymphocytes Th2, dans le sang du cordon on peut apercevoir une réponse lympho-proliférative à de nombreuses protéines en particulier à l'albumine, la β -lactoglobuline et le sérum albumine bovine ainsi que la caséine,

Cette réaction allergique est possible chez tous les nourrissons, mais chez les nourrissons atopiques les lymphocytes de type Th2 vont s'accroître, alors que le balancement est plutôt en avantage de Th1 chez les non atopiques, ce balancement en avantage des Th2 va accroître la possibilité de la formation d'une réaction médiée par les IgE.

La démonstration de la sensibilisation in utero est approuvée par la manifestation brusque de l'APLV d'une façon aiguë et précoce dès la première ingestion du lait de vache, cela confirme une sensibilisation antérieure (126).

4.2.2. La sensibilisation par le lait maternel :

Parfois dans le lait maternel il y'a les antigènes alimentaires de la mère, ces antigènes se voient dans le lait 2 à 6 heures après leur absorption par la mère, leur existence peut durer jusqu'à 4 jours.

La caséine et la β -lactoglobuline ces deux protéines lactées sont retrouvées dans le lait maternel. Dans ce lait maternel la β -lactoglobuline est dosée par un dosage radio-immunologique, sa concentration varie entre les femmes, et il n'existe pas de cohérence entre les quantités de lait bues et les quantités de β -lactoglobuline dans le lait des femmes, en revanche une association a été faite entre l'existence des symptômes attestant d'une APLV et la quantité de β -lactoglobuline dans le lait maternel.

Chez les nourrissons nourris juste par le sein le déplacement des protéines dans le lait maternel a pour conséquence l'apparition d'APLV, des études affirment qu'une relation a été démontrée entre l'existence de ces protéines dans le régime alimentaire de la mère et les manifestations d'APLV chez le nourrisson, l'effacement de ces manifestations lorsque les mères abolissent toutes les protéines du lait de vache de leur alimentation, la proportion de ces cas est très faible.

Il est indispensable que le nouveau-né nourri seulement au sein accèdent en rapport dès les premiers jours de sa vie avec des faibles concentrations d'allergènes alimentaires existes dans le lait maternel.

Il n'est pas assuré que ces antigènes ont que des effets dangereux, les allergènes du lait de vache dont l'élimination de l'alimentation maternel est très discutée, il existe un risque de promouvoir l'APLV par l'allaitement qui est Plus grand chez les enfants issus d'un milieu familial atopique.

La restriction alimentaire du lait maternel n'est pas recommandée, mais qui peut donner des effets sur la croissance de l'enfant (dus à une carence en phosphore et en calcium) (126).

4.2.3. Autres :

Les enfants nés par césarienne, selon des informations récentes sont Deux fois plus susceptibles de développer l'APLV ou une intolérance au lait que les autres enfants, des études sont menées pour analyser le microbiote des nouveau-nés en vue d'associer son anomalie au mode de délivrance et de faire une liaison avec la formation d'une allergie alimentaire, Ces discussions récentes suggèrent des nouvelles approches de prévention du l'APLV primaire, principalement par l'utilisation de probiotique.

Des études récentes ont soulevé des questions sur le rôle de la chirurgie gastro-intestinale néonatale dans l'induction d'allergies alimentaires en raison de la forte prévalence de l'APLV.

Il a été rapporté chez des patients sans antécédents familiaux d'allergie opération chirurgicale, plusieurs hypothèses sont évoquées, la chirurgie peut être à l'origine des facteurs agressifs de la muqueuse intestinale, entraînant des modifications de la muqueuse intestinale (flore digestive), Il a été prouvé que le microbiote intestinal humain joue un rôle important, en plus de renforcer la défense intestinale, il peut réduire des réactions d'hypersensibilité.

La Possibilité d'une déficience immunitaire Peut être responsable de la perte de résistance associée à une chirurgie intestinale précoce aux protéines du lait de vache, ces observations restent anecdotiques et demandent d'être assurées par des recherches prospectives cas-témoins (126).

5. Les manifestations cliniques de l'APLV

L'APLV peut survenir dans diverses formes cliniques d'allergie alimentaire. Le temps nécessaire à l'apparition de ces symptômes varie de quelques heures à quelques jours. En effet, les manifestations cliniques de l'APLV sont liées à ses mécanismes physiologiques. En général, les formes IgE-médiées donnent des réactions immédiates et les non IgE-médiées des réactions semi-retardées ou retardées. L'APLV commence tôt, souvent avant l'âge de 6 mois. Les manifestations cliniques sont principalement gastro-intestinales, mais il existe également des manifestations non gastro-intestinales (cutanées, respiratoires et systémiques). Le schéma le plus classique est celui de l'urticaire aiguë qui survient chez le nourrisson allaité peu après le sevrage. Toutes ces affections peuvent coexister chez un même patient, et les formes aiguës et chroniques peuvent se succéder. (126)

5.1. Manifestations digestives

Ce sont les symptômes les plus fréquemment observés de l'APLV. Elle représente 50 à 60 % des cas. Ils peuvent se développer de manière aiguë peu de temps après la prise de biberons (principalement des réactions d'hypersensibilité immédiates, faisant intervenir les IgE), ou de façon chronique (les réactions ne font pas intervenir les IgE, ce sont des manifestations à forme retardée ou semi retardée très variées) rendant le diagnostic plus difficile. (127)

5.1.1. Les formes aiguës

Il s'agit principalement de réactions d'hypersensibilité immédiate impliquant des IgE. Les symptômes apparaissent 1 à 2 heures après avoir bu du lait. Des nausées, des douleurs abdominales et des vomissements sont présentes et accompagnent souvent une diarrhée. (128)

- La diarrhée est le symptôme gastro-intestinal le plus courant et souvent le premier signe d'APLV. Ses manifestations sont variables, elle peut être violente, liquide, voire sanglante, avec des météorites abdominales, ou simplement volumineuse et molle ou pâteuse.
- Les vomissements font partie des symptômes les plus fréquents et précèdent la diarrhée dans 25 % des cas. Ce sont généralement des jets, plus ou moins abondants.

Ces deux symptômes peuvent être accompagnés de douleurs abdominales. La déshydratation peut survenir dans les cas graves, hypotension voire acidose mais non associée à de la fièvre. (129)

5.1.2. Les formes chroniques

Contrairement à la forme aiguë, la réaction est indépendante des IgE. Ce sont des symptômes retardés ou semi-retardés très différents. Le diagnostic d'APLV est souvent tardif car ces formes sont souvent insidieuses et l'exposition aux protéines du lait n'est pas toujours évidente. (128)

- la constipation chronique est un schéma récemment décrit dans l'APLV. Elle pourrait être évoquée dans 68 % des cas chez des enfants traités avec une constipation résistante aux traitements, en particulier en cas de fistule anale. La détection d'IgE spécifiques du lait de vache est fréquente. Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni d'anémie, ni de vomissements. On observe des rectorragies constantes, une inflammation anale et un érythème périanal. (129)

- les coliques : Elles surviennent chez les nourrissons de moins de 4 mois. Ce sont des crises violentes, d'agitation et de météorisme. Les symptômes disparaissent lorsque le lait est retiré de l'alimentation de l'enfant ou de la mère si elle allaite. (129)

- l'entéropathie aux protéines du lait de vache : C'est une forme classique, mais sa fréquence a diminué ces dernières années. Le temps nécessaire pour que les symptômes apparaissent peut varier de quelques jours à quelques semaines. Elle se manifeste par une diarrhée progressive associée à un ralentissement de la croissance en taille et en poids avec apparition d'une malabsorption, de ballonnements et de vomissements. Ce tableau clinique peut indiquer une maladie cœliaque. (129,130)

- Gastro-entérite à éosinophiles : La muqueuse gastro-intestinale et la sous-muqueuse sont clairement infiltrées d'éosinophiles montrant des signes de dégranulation et d'activation. Le tableau clinique peut évoquer ceux précédemment décrits : on retrouve des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, un retard de croissance et également des signes de gastrite et d'œsophagite. (129,130)

- le reflux gastro-œsophagien : Une association entre le reflux gastro-œsophagien et l'APLV a été démontrée chez 42 % des enfants de moins de 1 an présentant un reflux indiqué par des mesures du pH œsophagien. Cette association doit être notée lorsque ce reflux ne répond pas au traitement conventionnel et est associé à une œsophagite avec vomissements, rétention de poids, refus alimentaire, diarrhée ou dermatite atopique. Cette conception récente est l'un des facteurs responsables de l'augmentation de l'incidence de l'APLV. Il y a un retard dans la vidange de l'estomac et une œsophagite à éosinophiles peut être détectée, ce qui conduit à un véritable "eczéma œsophagien". (128, 129, 130, 131)

5.2. Manifestations extra digestives

Moins fréquents que les symptômes gastro-intestinaux, observés dans 25 à 50 % des cas. Leur origine est liée à leur disparition lors de la suppression du lait de vache du régime alimentaire du nourrisson. (126)

5.2.1. Manifestations cutanées

Surviennent dans 10 à 39 % des cas. Les signes cutanés peuvent être immédiats : urticaire, œdème de Quincke, œdème des extrémités, érythème non spécifique, prurit généralisé ou atteinte des extrémités, surtout dans les formes sévères. Les signes cutanés chroniques sont représentés par l'eczéma. Un tiers des cas de dermatite atopique conduira à un diagnostic d'APLV, notamment en cas de pharmaco-résistance. Et 50% des nourrissons APLV de moins d'un an présentent un eczéma atopique (127)



Figure 10 : Les symptômes au niveau cutané (138)

5.2.2 Manifestations respiratoires

L'atteinte respiratoire représente 20 à 30 % des cas. Les manifestations respiratoires sont moins rencontrées lors d'allergie alimentaire, étant donné que la rhinite, la toux chronique et l'asthme sont plus liés aux pneumallergènes. Elles surviennent dans 19% des cas.

Les symptômes respiratoires aigus de type rhinoconjonctivite allergique sont médiés par les IgE. Elles se caractérisent par des démangeaisons périorbitaires, des larmoiements, des

rougeurs conjonctivales, une congestion nasale, des rhinorrhées, des éternuements... Les formes chroniques telles que l'asthme sont IgE-dépendantes et à médiation cellulaire. Les symptômes de l'asthme comprennent la toux, des difficultés respiratoires et une respiration sifflante. Une recherche d'APLV doit être effectuée devant un asthme avec dermatite atopique réfractaire, RGO ou maladie gastro-intestinale. (132)

5.2.3 Manifestations générales ou anaphylactiques

L'anaphylaxie correspond à l'atteinte sévère d'au moins 2 organes (cutané, digestif, respiratoire) et/ou à l'apparition d'un collapsus avec hypotension, quelques minutes ou heures après l'exposition à l'allergène. L'APLV peut se manifester par un choc anaphylactique dans 9 % des cas. Cela se produit généralement dans l'heure où les minutes suivant l'ingestion de l'allergène. Cette réaction est assez rare, surtout chez les enfants de moins de 3 ans. Elle surviendrait essentiellement au cours des réintroductions diagnostiques ou accidentelles.

Les réactions anaphylactiques correspondent souvent à des réactions systémiques sévères et moins souvent à de l'asthme ou à un angio-œdème laryngé isolé. Elle est plus fréquente chez les enfants de plus de 5 ans, mais des symptômes d'hypotension artérielle peuvent survenir chez les nourrissons.

Exceptionnellement, l'APLV peut se présenter sous la forme du syndrome de mort subite du nourrisson ou du syndrome dit de « rescapé de mort subite ». La mort subite du nouveau-né due à l'anaphylaxie du lait de vache a également été signalée. (127)

Tableau 12 : Récapitulatif des manifestations clinique de l'allergie aux protéines de lait de vache (148)

SYMPTOMES	IGE-MEDIEE	IGE-NON MEDIEE
GASTRO- INTESTINAUX	Nausées, Vomissements, Diarrhées, Coliques	Constipation prolongée, RGO, Rectorragie, Coliques
CUTANES	Angiodème, Dermatite atopique, Urticaire	Démangeaisons, Dermatite atopique
RESPIRATOIRES	Toux, Ronflement, Asthme, Rhinoconjunctivite, Œdème laryngé	Hémosidérose pulmonaire (Syndrome de Heiner)
GENERALES	Réaction anaphylactique	

5.3. Conséquences nutritionnelles des APLV :

L'impact nutritionnel résulte à la fois d'angoisse causé par les alertes de cette allergie et l'exigence de vigilance permanente pour éliminer les allergènes, ceci peut avoir des conséquences sur la qualité de vie des personnes sensibles aux allergènes ainsi que leur entourage entraînant un stress et des insomnies lorsque leurs enfants pleurent.

Le cas d'APLV varie par rapport à son intensité et son expression mais doit toujours être évaluée systématiquement. Un risque de sous-nutrition lorsque le diagnostic fait en retard, les implications dépendent de l'amplitude et la persistance des réactions inflammatoires à l'échelon de la muqueuse intestinale qui peut diminuer l'absorption nutritionnelle c'est-à-dire l'augmentation des besoins des nutriments.

Les diarrhées, les régurgitations ou les vomissements tous ces symptômes ainsi que leurs persistances peuvent donner un déficit hydrique et alimentaire, les vomissements aggravent la menace de carence nutritionnelle, une anémie ferriprive peut affirmer une APLV, l'allergie chez les nourrissons peut donner un retard de croissance.

La cotisation calcique de l'enfant en période de croissance doit maintenir une minéralisation parfaite de l'os avant l'âge adulte, car le capital osseux doit s'élaborer au cours de l'enfance et l'adolescence, les nourrissons souffrent d'APLV ont un risque d'apporter une quantité très faible du calcium par apport à celle nécessaire, en revanche un faible apport calcique, calorique et les nutriments est liée à l'abaissement du remodelage osseux.

Un signe de dénutrition peut apparaître lorsque le régime d'éviction est non contrôlé, excessif ou inadapté, le risque du mal nutrition chez les enfants devient critique en cas de poly allergie, la substitution d'un hydrolysé poussé de protéines de lait de vache inappropriée chez les nourrissons sensibles va déclencher une réaction inflammatoire persistante à faible bruit et une réaction allergique continue.

En pratique un suivi diététique et la prise en charge des nourrissons doivent assurer un apport nutritionnel suffisant et une bonne croissance (73).

Chapitre 4 : Stratégies **Diagnostic de l'APLV**

Le diagnostic doit commencer dès l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'APLV grâce à un interrogatoire approfondi visant à rechercher des signes d'allergie en commençant par l'anamnèse qui consiste à préciser les circonstances d'apparition des symptômes, la fréquence et la sévérité des signes en rapport avec les prises de repas, l'existence ou non d'antécédents familiaux d'atopie associée à un examen physique fait par le médecin. Ce diagnostic sera complété par des examens qui sont des tests cutanés (prick test, patch test), des tests biologiques (dosage des IgE totaux et spécifiques) ainsi que des tests de provocation (test de provocation orale et labiale et le test d'exclusion des PLV).

4.1. Interrogatoire et examen clinique

Cette étude représente une première étape dans le diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache. Il s'agit en effet de prendre les antécédents médicaux d'un patient et de souligner les caractéristiques cliniques pouvant indiquer une APLV, cela permet d'orienter le diagnostic selon le mécanisme immunologique en cause. Le diagnostic des formes IgE-médiées est orienté par les prick tests et le dosage des IgE spécifiques, celui des formes non IgE-médiées par les patchs tests. (133)

En plus de l'interrogatoire et de l'examen clinique, il est indispensable de faire une enquête alimentaire catégorielle qui permet d'identifier les « fausses allergies » et étudier le journal alimentaire sur deux semaines permettant de classer les aliments par catégories. L'étiquetage des aliments est important pour identifier les allergènes masqués dans les produits industriels. (134)

Tableau 13 : Tests d'exploration d'une APLV évoquée cliniquement (73)

Tests d'exploration	APLV IgE médiée	APLV Non IgE médiée
Test cutané (prick test)	+	-
Dosage IgE spécifiques	+	-
Test épicutané (patch test)	-	+
Régime d'éviction d'épreuve	+	+
Test de provocation orale (TPO)	+*	+

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

4.2. Les éléments cliniques du bilan allergologique :

4.2.1. Les tests cutanés :

Il existe plusieurs moyen pour effectuer les tests cutanés, les plus intéressant sont les pricks test et les tests épicutanés, en générale ces tests provoquant une réactivité cutanée en

affirmant l'existence des IgEs fixées sur la paroi du mastocytes cutanée, un résultat positif confirme une sensibilisation ou une allergie authentique (135).

4.2.1.1. Prick-tests :

La réalisation des prick tests donne lieu à une standardisation, ils désignent une technique de référence pour les enquêtes allergologiques.

Sur une peau saine et désinfectée (généralement la partie antérieure de l'avant-bras), les prick tests sont effectués par une méthode rapide, simple et peu douloureuse, les tests témoins sont préparés en parallèle pour comparer avec le témoin positif (réactivité cutanée) et rejeter le témoin négatif (dermographisme).

Depuis que les extraits d'allergènes bovins (dont le lait de vache) ont été retirés du marché, les tests cutanés sont réalisés à l'aide d'une lancette en plastique (en métal anciennement), prélevant une petite goutte de lait ingérée pour l'enfant sur la partie superficielle du derme.

L'indication positif est définis par le diamètre de l'induration, l'Association européenne des associations d'allergies (EAACI) définit un test positif comme une papule supérieure ou égale à 3 mm par rapport à un témoin négatif et au moins la moitié de celle d'un témoin positif, il n'y avait pas d'analogie entre le diamètre de l'induration et la sévérité de l'allergie.

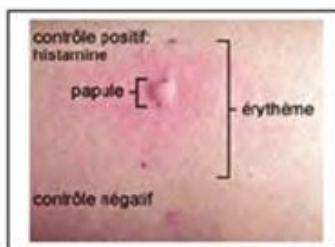
Calvani en 2007 a montré que des diamètres d'induration du lait supérieurs à 15 mm (caséine), 12 mm (α -lactalbumine), 10 mm (bêta-lactoglobuline) et 9 mm étaient associés à une valeur prédictive positive de 95 %, rendant l'OPT inutile, une grande variété d'hydrolysats peut être testée pour guider leur prescription (135).



1^{ère} étape : Dépôt de la goutte



2^{ème} étape : Prickage, ponction de la goutte



3^{ème} étape : Interprétation

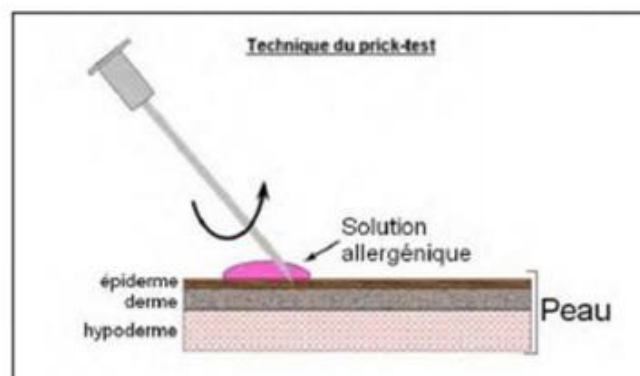


Figure 11: Déroulement du prick-test (126)

4.2.1.2 Test épicutané (patch test) :

4.2.1.2.1. Patch-tests :

La première utilisation du patch test est effectuée chez des patients atteints d'eczéma atopique à l'aide de la poussière de maison, réalisée par Mitchell et al aux États-Unis en 1982, et son rôle dans l'anaphylaxie alimentaire à médiation cellulaire a été démontré dès 1989 par Breneman et al, en 1996 Isolauri et Turjanmaa ont eu l'idée d'introduire un patch de test de lait dans le cadre de l'APLV indépendante des IgE.

Le patch test est un composant du diagnostic de l'eczéma atopique, d'allergie de professionnelle et de l'eczéma de contact, il est aussi utilisé pour les allergies respiratoires, maintenant utilisé pour les allergies alimentaires chez les enfants.

Le groupe finlandais a été le premier à s'intéresser aux patches tests (pour le lait de vache) en 1997.

Le patch test est réalisé dans des conditions occluses en appliquant des patchs adhésifs, une goutte de lait imprégnée de papier buvard a été placée dans des gobelets normalisés (Finn Chambers) d'un diamètre de 12 mm.

Ces gobelets sont destinés à être utilisés sur des zones de peau saine, les lectures ont été prises à 48 et 72 heures, comme recommandé par l'International Contact Dermatitis Research Group.



Figure 12 : Illustration de la pose de patch-test (138)

Le test cutané au lait peut être utilisé pour diagnostiquer l'APLV chez les enfants atteints de dermatite atopique ou de symptômes digestifs, les tests cutanés sont effectués après l'arrêt des antihistaminiques (la plupart 48 heures après l'arrêt), des corticostéroïdes oraux, des corticostéroïdes topiques et une crème immuno-modulatrice ont été appliqués sur la zone de test pendant une semaine (135).

L'aspect des différentes réactions positives et négatives est illustré par les figures ci-dessous. Le test est positif si la marque sur le patch-test contenant le lait est plus visible que dans le témoin. (126)

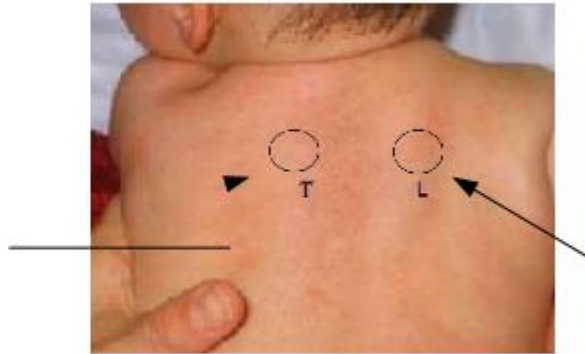


Figure 13 : Exemple de tests négatifs, test négatif à 72 heures (126)



Figure 14 : Exemple de tests positifs, test positif à 72 heures. (126)

4.2.1.2.2. Le Diallertest :

Il s'agit d'un test de dépistage des allergies au lait prêt à l'emploi, disponible pour les pédiatres et les médecins généralistes, c'est aussi un outil amusant pour les besoins des parents, il n'est pas disponible en Algérie.

Les conditions pour le coller sont les mêmes que pour le patch de test, le Diallertest se compose d'un patch témoin et d'un autre patch contenant des protéines de lait, placez les deux patches sur le haut du dos de votre enfant au niveau de la peau saine au niveau des omoplates, après 48 heures, retirez-les et effectuez une lecture après 24 heures,

Le résultat est positif si la lésion au niveau de la tache laiteuse est significativement plus importante, avec érythème et induration, voire vésicules, les faux positifs pour ce test sont rares, mais des faux négatifs ont été signalés chez de très jeunes nourrissons, auquel cas il faut envisager de tester un régime d'exclusion. (135).

4.2.1.3. Le choix du test cutané :

Le test à utiliser en premier dépend des symptômes de l'enfant, l'interprétation doit être basée sur l'âge. En effet, les enfants plus jeunes ont plus de faux négatifs, quel que soit le test utilisé.

Des tests cutanés par piqûre ou des tests d'IgE spécifiques doivent être effectués si des réactions immédiates (par exemple, urticaire, vomissements) se produisent.

Pour les affections chroniques (gastro-intestinales, cutanées, etc.), la méthode du patch de lait est utilisée depuis longtemps par certains auteurs, une combinaison de prick de lait de vache et de patch test cutané indique clairement un régime sans lait de vache.

En 1999, Vanto a montré dans son étude que les taux positifs d'IgE et de tests cutanés étaient plus élevés chez les répondeurs immédiats que chez les répondeurs retardés. Par ailleurs, la complémentarité des prick-tests et des patch tests chez les enfants atteints de dermatite atopique (pathologie mixte) et d'allergie au lait a été clairement démontrée par Isolauri et Niggemann en 1996 et 2000 respectivement.

Selon Roehr et coll, un patch de lait positif avec un taux d'IgE dans le lait $> 0,35$ kUA/L est associé à 100 % à un diagnostic d'allergie au lait et n'est pas indicatif de TPO.

Selon Majamaa et De Boissieu, face aux symptômes gastro-intestinaux chroniques, le patch-test est beaucoup plus sensible que le prick-test cutané ou les IgE spécifiques, avec des résultats positifs chez 80 enfants avant l'APLV.

Après un premier engouement, l'intérêt de ce test pour le diagnostic de l'APLV non IgE médiée a été remis en cause du fait de la fréquence élevée des résultats faux positifs et faux négatifs.

En 2006, l'équipe de Mehl et Berlin a évalué l'intérêt du patch test atopique (APT) et a tiré les conclusions sérieuses suivantes :

Ils ont découvert que l'APT du lait a une spécificité élevée mais une sensibilité très faible, de plus, lorsqu'il est combiné avec des tests cutanés et des IgE, le TPO n'est évité que dans 0,5 à 14 % des cas (99 % prédit).

Ces auteurs soulignent que ces tests sont très chronophages et nécessitent des médecins très expérimentés pour leur interprétation, ce qui les rend peu utiles.

Selon une étude publiée par Kalach en 2005, à partir de 2006, l'utilisation des APT dans le diagnostic des allergies alimentaires est en déclin dans le monde, à l'exception de la France.

Selon Martin Blondel et coll, à partir de 2009, la réalisation d'APT en combinaison avec des tests cutanés et certains tests d'IgE a amélioré le pouvoir prédictif.

Nocerino et son équipe ont découvert que dans une étude portant sur 172 enfants atteints d'APLV non IgE-médiée présentant des symptômes gastro-intestinaux, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du test cutané au lait étaient respectivement de 67,95 %, 88,3 % et 82,8 %. Par conséquent, 76,95 % ont déclaré que les tests épicutanés avaient une bonne valeur prédictive pour l'acquisition de la résistance.

Enfin, en 2014, l'APT n'était plus recommandée pour le diagnostic d'allergie alimentaire car elle n'était pas standardisée. En revanche, il peut être utile pour l'œsophagite à éosinophiles (EO) associée à des prick tests cutanés et à des IgE spécifiques sans validation (135).

4.2.2 Les tests biologiques

4.2.2.1 IgE sériques totaux et IgE spécifiques

Les tests IgE sont utilisés en seconde intention pour confirmer les résultats des tests cutanés et pour déterminer le type d'IgE médiée ou non de la réaction allergique. Un taux élevé d'IgE totales peut indiquer un terrain atopique, mais un taux bas n'exclut pas l'allergie. Par conséquent, la valeur diagnostique du test des IgE totales dans l'allergie est très controversée car elle reflète l'atopie de manière incomplète. (126)

Le dosage des IgE spécifiques est possible pour le lait de vache et ses protéines (alpha-lactalbumine, beta lactoglobuline et la caséine), Certains auteurs suggèrent une valeur prédictive positive de 95 % de chances d'une réaction allergique immédiate(134). Ces IgE sont dosées essentiellement par le test RAST (Radio Allergo Sorbent Test) qui n'est utilisé qu'en cas de contradiction entre les tests cutanés et l'histoire clinique ou en raison de dermatite atopique importante(136). Dans ce test la protéine alimentaire est incubée sur des microplaques par adsorption passive avec le sérum des patients allergiques. Après lavage la liaison de l'IgE spécifique à l'antigène monoclonal anti-IgE humaine est détectée par de l'Irradium 125 radioactif. (137)

Les tests IgE spécifiques ne peuvent pas être utilisés en routine en raison de leurs concentrations qui varient avec l'âge et les signes cliniques donc il n'est pas possible de retenir une valeur seuil pour le lait de vache. Néanmoins le suivi dans le temps des concentrations IgE spécifiques reste important pour guider l'âge de la réintroduction du lait de vache. (138)

La positivité spécifique des IgE peut avoir des dimensions diagnostiques ou pronostiques, cependant leur négatif n'exclut pas le diagnostic d'allergie (134)

4.2.2.2 Test d'activation des basophiles par cytométrie en flux

Le but de cette étude est de reproduire in vitro les conditions qui ont provoqué le phénomène allergique in vivo. Elle consiste à mettre en contact les polynucléaires basophiles du patient avec l'allergène suspecté(139). Lorsque les basophiles portent à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène, l'allergène contourne le récepteur Fc RI, provoquant l'activation cellulaire. Cette activation déclenche la sécrétion de médiateurs responsables de symptômes allergiques et/ou de modifications phénotypiques mesurables par cytométrie en flux. (140)

En pratique, ce test se fait en deux étapes. La première étape identifie les basophiles parmi toutes les cellules du sang total par marquage avec un anticorps anti-CCR3, et la deuxième étape identifie les basophiles activés. L'activation entraîne de profondes modifications du phénotype de la membrane basophile. Grâce à ces altérations phénotypiques, notamment la surexpression du marqueur CD203c ou l'expression de CD63 que les basophiles activés sont identifiés par cytométrie en flux. (140)

La cytométrie en flux est une méthode d'analyse qui permet, à grande vitesse de caractériser et compter des cellules ou des particules en suspension dans un flux liquidien et ceci à travers un faisceau lumineux focalisé en utilisant des fluorochromes qui absorbent des lumières de longueurs d'ondes correspondant à celle du faisceau et de réémettre une fluorescence mesurable. (141)

4.2.2.3 Dosage des allergènes recombinants

Les allergènes recombinants sont des séquences d'acides aminés clonées dans des bactéries ou des levures, contrairement aux allergènes naturels, qui sont dérivés de sources d'allergènes purifiées à partir desquelles différentes protéines ont été isolées. (135)

L'objectif principal de ce test est d'améliorer le diagnostic sans recourir à un test de provocation orale. L'avènement de cet outil de diagnostic a permis de prédire la sévérité de l'allergie, d'identifier les formes persistantes, de définir le risque de réactivité croisée et enfin d'améliorer les conseils d'éviction alimentaire. (142)

4.2.3. Tests de provocation :

4.2.3.1. Test diagnostique d'exclusion des PLV :

En pratique, la mise en place d'un régime d'éviction chez l'enfant atteint d'APLV dépend des objectifs à atteindre, un régime d'élimination à plusieurs objectifs, dont le premier est le diagnostic, l'étape suivante consiste à prévenir les réactions allergiques.

Obtention de la tolérance aux allergies et prévention primaire.

La pratique des régimes d'élimination comme test de diagnostic a longtemps été utilisée en l'absence d'autres options de diagnostic.

Les tests d'exclusion et de réintroduction restent le test diagnostique de référence de l'allergie alimentaire, sans lequel les régimes d'exclusion forcée sont injustifiés voire nocifs.

Un régime sans PLV est prescrit en cas de suspicion d'APLV non IgE-dépendante, qui se présente le plus souvent sous forme d'eczéma ou de manifestations gastro-intestinales chroniques.

Le manque d'efficacité du régime nécessite son arrêt et justifie un nouveau test (135).

4.2.3.2. Test de provocation orale :

Le test de provocation orale (OPT), parfois appelé réintroduction, est l'étalon-or pour diagnostiquer l'allergie aux protéines du lait de vache.

Le DRACMA (The Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) place la TPO dans l'approche diagnostique, souvent comme traitement de première intention sans test préalable d'allergie (test cutané et test spécifique d'IgE).

L'ESPGHAN a publié des recommandations pour le diagnostic et le traitement des suspicions d'allergie aux protéines de lait de vache en 2012, le diagnostic d'APLV peut être posé avec ou sans provocation au lait, les patients doivent être réévalués tous les 6 à 12 mois pour évaluer leur tolérance à la PLV.

D'autres objectifs sont d'évaluer les doses induisant des symptômes cliniques (doses réactogènes) et d'évaluer la tolérance au lait de vache chez les enfants sensibilisés ou ayant déjà été allergiques.

La recommandation pédiatrique de la Société Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) est de réaliser la TPO dans une structure hospitalière capable de prendre en charge les réactions allergiques sévères à proximité du service de réanimation.

L'absence de réaction immédiate pendant la TPO ne confirme pas la tolérance au lait, les enfants doivent être surveillés cliniquement pendant des jours ou des semaines pour s'assurer que la réponse n'est pas retardée par l'augmentation de la quantité ou de la consommation quotidienne de lait de vache.

Morissette et coll, ils ont signalé la dose réactogène la plus faible (0,1 ml) pendant le TPO dans le lait qu'ils ont observée.

Le moment de la première réintroduction varie selon l'auteur recommande 6 mois après le retrait des protéines du lait de vache, d'autres auteurs l'ont fait en moyenne 12 à 15 mois après le diagnostic d'APLV.

Selon Navarro, cet échec de réinstallation entraîne des refoulements et des tentatives de nouvelles réinstallations six mois plus tard.

De plus, la combinaison du seuil positif du test cutané au lait et du seuil d'IgE peut également limiter l'utilisation de la TPO pour détecter une allergie aux protéines de lait de vache (135).

4.2.3.3. Test de provocation labiale :

Le test de provocation labiale (LPT) est de plus en plus abandonné à cause de sa faible spécificité et sensibilité, l'avantage de ce test est de réduire les indications de test de provocation orale (OPT) en confirmant l'allergie sans risque.

Il est noté sur une échelle de 5 points, en plaçant une goutte de lait sur la lèvre inférieure et en le lisant en 15 minutes.

Stade I : Aplatissement de la lèvre inférieure.

Stade 2 : Érythème des lèvres.

Stade 3 : Urticaire sur les joues et le menton.

Stade 4 : L'œdème prévaut sur les joues, la rhinite, le larmolement.

Stade 5 : Réaction systémique, démangeaisons dans la zone eczémateuse, toux.

Dutau et Rancé ont évalué la sensibilité du TPL à 77,2 % dans une étude portant sur 141 enfants, avec 266 TPL réalisés sur différents aliments (œufs, cacahuètes, moutarde, lait, etc.), des réactions systémiques telles qu'une urticaire généralisée ont été observées chez 4,5 %.

Un inconvénient de ce test est qu'il n'indique pas les doses qui induisent des réactions ou les types de symptômes cliniques qui peuvent survenir lors de la consommation de cet aliment. Pour les allergies sévères, il est recommandé de faire d'abord le BPD à l'hôpital puis de le réintroduire progressivement avec du lait dilué. TPL pourrait rendre TPO inutile (135).

4.2.4. Autres examens

4.2.4.1. Biopsie digestive

La biopsie digestive est une composante importante du diagnostic différentiel dans les formes chroniques du tractus gastro-intestinal et peut révéler une atrophie villositaire partielle ou totale au cours d'une entéropathie digestive. Dans les lésions inflammatoires (œsophagite ou gastrite) il existe un infiltrat d'éosinophile qui indique des phénomènes allergiques. (136)

4.2.4.2. Test de perméabilité intestinale

Ce test permet l'analyse des maladies gastro-intestinales. Celle-ci est réalisée à l'aide de deux marqueurs, le lactulose et le mannitol dont on va mesurer l'élimination, après leur ingestion par le patient. Ces deux marqueurs ont la particularité de ne pas être métabolisés.

Le rapport de l'excrétion urinaire des deux marqueurs est réalisé avant et après ingestion de l'aliment incriminé. L'augmentation de la perméabilité intestinale en cas d'allergie alimentaire est objectivée par une diminution du rapport mannitol/lactulose.(126)

Chapitre 05 : Prise en charge de L'APLV

1. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge de l'APLV peut être abordée de deux façons

Premièrement consiste à mettre en place un plan diététique précis pour éviter de développer une APLV. Recommandé pour les nouveau-nés à haut risque c'est-à-dire ayant des antécédents familiaux d'atopie. Dans ce cadre, il est recommandé d'encourager l'allaitement maternel car il apporte tous les éléments supplémentaires nécessaires à la maturation du nourrisson et réduit le risque de développer une maladie atopique. Cependant, le rôle de l'allaitement dans la prise en charge primaire est débattu, car le lait maternel peut transporter et transmettre des antigènes. Si l'allaitement n'est pas prévu, il convient d'utiliser un lait hypoallergénique et d'éviter l'introduction des aliments les plus allergènes lors de la diversification alimentaire.

Lorsque le diagnostic d'APLV est confirmé, on procède à l'exclusion complète du lait de vache et son remplacement immédiat par des aliments alternatifs aux propriétés nutritionnelles comparables. Les régimes d'éviction évitent l'inflammation allergique causée par des aliments responsables, mais peuvent nuire à l'état nutritionnel, à la croissance et à la prise de poids d'un enfant. Pendant ce régime et jusqu'à ce que la tolérance soit atteinte, des laits de remplacement qui fournissent suffisamment d'énergie et de vitamines calciques doivent être utilisés pour permettre un gain de taille et de poids adéquat. (126)

1.1. Si l'enfant allergique est allaité

Si le diagnostic d'APLV a été posé chez un nourrisson encore allaité lors de l'administration d'un des premiers biberons de préparation pour nourrissons, l'idéal est de poursuivre l'allaitement exclusif sans régime d'exclusion chez la mère, puisque le lait maternel était jusqu'alors parfaitement toléré. Si des symptômes d'allergie apparaissent chez un enfant allaité de façon exclusive, on propose à la mère de suivre un régime sans PLV pendant 2 à 3 semaines en association avec une supplémentation en calcium 0,5 à 1g/j et de vitamine D. Si les résultats symptomatiques de l'enfant sont significatifs, le régime alimentaire de la mère peut être progressivement augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée par le nourrisson, en cas d'échec, il est important de rechercher un autre diagnostic et d'arrêter le régime d'exclusion chez la mère. (143)

1.2. Si l'enfant allergique n'est pas allaité

Si l'enfant n'est pas allaité ou si la mère ne peut pas ou ne veut pas suivre un régime sans protéines de lait, différents types de préparations pour nourrissons sont disponibles, des hydrolysats poussés de protéines de lait de vache sont proposés en première intention, ils contiennent de petits peptides et des acides aminés provenant de la caséine ou de la protéine de lactosérum. Plus de 90 % des nourrissons atteints d'APLV sont tolérés mais leur seul inconvénient est leur coût très élevé. Il existe aussi d'autres options comme par exemple les hydrolysats poussés de protéines de riz, les préparations à base d'acides aminés sans aucune protéine ni fragment de protéine et enfin les préparations à base de protéine de soja qui ne sont utilisés qu'après l'âge de 6 mois et après vérification de la tolérance clinique de soja en raison de l'existence de réactions croisées avec les PLV qui peut se voir dans 10 à 14 % des cas avant 6 mois.(143)

1.3. Diète d'éviction et régime alimentaire

1.3.1. Chez le Nourrisson plus de 4 mois (diversification alimentaire)

La diversification alimentaire est une « fenêtre d'opportunité » qui favorise l'induction de la tolérance alimentaire et doit donc débuter entre 4 et 6 mois pour prévenir les allergies. Les aliments sont introduits si l'enfant les tolère et les accepte de manière à pouvoir guetter toute réaction allergique éventuelle. (138)

Le fait qu'un enfant soit atteint d'APLV ne change pas la façon dont les aliments autres que le lait sont introduits. Si l'APLV est confirmée, les changements alimentaires doivent être apportés progressivement, en prenant les précautions nécessaires. (144)

Tableau 14 : Les grandes étapes d'introduction de nouveaux aliments dans les repas de bébé (144)

Age de l'enfant	Introduction des aliments	Mode d'administration
5 mois	1 ^{ere} céréales de bébé sans gluten Légumes cuits mixés	Au biberon Puis progressivement à la cuillère
6 mois	Fruits cuits mixés, Pomme de terre, huile variée (olive, colza...), céréales infantiles avec gluten	Au biberon A la cuillère
7 mois	Viande, puis poisson puis ¼ œuf dur entier	Dans des purées à la cuillère
9 mois	Proposer un croûton de pain Conserver des petits morceaux fondants dans les purées	A la cuillère
12 mois	Fruits crus bien murs, légumes secs Proposer des petits morceaux dans les purées	A la cuillère
Vers 15 mois	Début des crudités	A la cuillère

L'introduction d'arachides entières et de fruits secs doit être retardée jusqu'à l'âge de 5-6 ans en raison du risque important d'aspiration bronchique plutôt que du risque d'allergie.

L'éviction systématique des allergènes majeurs (œufs, poisson, kiwi, etc.) n'est plus recommandée chez les nourrissons atopiques parcequ'elle n'a pas permis de réduire l'incidence de l'allergie alimentaire de l'eczéma ou de l'asthme chez ces nourrissons. Une surveillance attentive de la tolérance alimentaire est recommandée lors de la diversification. En cas d'allergie, effectuez une évaluation de l'allergie et déterminez l'expulsion en fonction des résultats.

Les parents d'enfants atteints d'APLV devraient être plus prudents avec la diversification en raison du risque accru d'allergies alimentaires. Ils doivent être en mesure de détecter la

présence de lait dans les plats cuisinés et d'exclure les produits laitiers tels que le beurre et la crème fraîche. (138)

1.3.2 Les différents types de laits infantiles proposés en cas d'APLV

1.3.2.1. Hydrolysats de protéines de lait de vache

Les hydrolysats sont principalement obtenus par hydrolyse enzymatique des protéines de lactosérum avec plus ou moins de traitement thermique. Les protéines allergènes sont clivées en chaînes protéiques de faible poids moléculaire donnant des mélanges de peptides et/ou d'acides aminés simples. On distingue les hydrolysats partiels (PHF), dits « hypoallergéniques », et les hydrolysats poussés (EHF), dits « extensifs ». Il n'y a pas de critères physico-chimiques, immunologiques ou réglementaires pour distinguer les hydrolysats partiels des poussés. (88)

Les hydrolysats partiels sont contre-indiqués dans l'APLV, du fait d'une trop forte similitude dans leur composition protéique de base tandis que les hydrolysats poussés nécessitent une prescription médicale et sont vendus uniquement en pharmacie, sont pris en charge par l'assurance maladie en cas d'APLV. (138)

Il existe 2 types d'hydrolysats poussés commercialisés : les hydrolysats de caséine et les hydrolysats de lactosérum (127)

Le goût et l'odeur de ces laits sont souvent peu agréables (goût amer lié à l'hydrolyse poussée) et ceux-ci sont donc parfois difficilement acceptés. Il conviendra donc de choisir le lait dont le goût convient le mieux à l'enfant. Dans de rares cas, que le nourrisson fasse une allergie à l'hydrolysat même poussé. Dans cette situation, les hydrolysats de caséine sont en cause dans plus de la moitié des cas. (88)

1.3.2.2. Hydrolysats d'acides aminés

Les hydrolysats poussés de caséine et de protéines du lactosérum sont tolérés par 90 % des enfants, ce qui sous-entend que 10 % des enfants restent allergiques à ces hydrolysats. Dans ce cas, le choix est orienté vers un hydrolysat d'acides aminés (AAF). Il s'agit de formulations constituées d'un mélange d'acides aminés, caractérisées par l'absence totale de peptides et une suppression complète de l'allergénicité. Chaque ingrédient est ajouté séparément, ce qui explique en grande partie le coût particulièrement élevé de ces formulations. Dans ces conditions de prescription, il s'agit de préparations remboursées par la sécurité sociale. (88)

Une étude récente a démontré que l'utilisation des AAF pendant plus de 6 mois chez les enfants provoque une maladie osseuse hypophosphatémique surtout chez les personnes présentant des troubles gastro-intestinaux complexes.(146)

1.3.2.3. Préparations à base de riz

Les préparations à base de riz sont uniquement d'origine végétale. La fraction protéique de ces préparations est constituée d'un hydrolysat partiel de protéines de riz. Les hydrolysats de riz sont enrichis en lysine, tryptophane et thréonine. Contrairement au lait de soja, il n'existe pas d'allergie croisée avec le lait de vache. Malgré le fait qu'il ne s'agisse que d'un hydrolysat partiel, la tolérance chez les enfants allergiques est relativement bonne.

Le goût est bien meilleur que celui de l'hydrolysat poussé. Par conséquent, les préparations de riz constituent une alternative intéressante dans les cas où les hydrolysats poussés sont difficilement acceptables, ils sont aujourd'hui référencés en première intention par de nombreux médecins. (88)

1.3.2.4. Préparations à base de protéines de soja

Il s'agit de préparations enrichies en méthionine, carnitine, fer et zinc. Elles contiennent aussi des phytates, de l'aluminium et des phytoestrogènes qui sont mal connus chez l'enfant. Avant l'âge de 6 mois elles peuvent provoquer des allergies croisées avec les PLV, par contre après l'âge de 6 mois elles peuvent être proposées après vérification de leur bonne tolérance clinique. Elles ne sont pas utilisées en première intention du fait de leur tolérance qui doit être attestée avant leur introduction. (145)

1.3.3. Les aliments à ne pas utiliser en cas d'APLV

Si un bébé allaité est diagnostiqué avec une allergie au lait de vache, un médecin peut recommander d'éliminer tous les produits laitiers de l'alimentation de la mère, pour éviter les protéines qui peuvent être transmises par le lait il faut un savoir plus sur le soutien alimentaire recommandé pour les bébés allergiques au lait.

Il existe deux formules hypoallergéniques spécialement conçues pour les bébés allergiques aux protéines de lait de vache :

Formule Advanced Hydrolyzed Protein (HPP) avec des protéines de lait coupées en petits morceaux.

Une formule dans laquelle les protéines du lait sont complètement absentes et remplacées par des acides aminés, appelées formules d'acides aminés (FAA).

L'HPP (protéine hydrolysée) est recommandée dans les cas d'APLV modérée, tandis que les formulations à base d'acides aminés (AAF) sont généralement recommandées pour les allergies graves.

Les formules hypoallergéniques destinées à la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache doivent être utilisées sous stricte surveillance médicale (84).

Tableau 15 : Liste des aliments autorisés en cas d'APLV (88)

<p>Produits sucrés et desserts</p>	<p>Pâtisseries, viennoiseries, brioches, pain au lait, crêpes, gaufres...</p> <p>Céréales du petit déjeuner.</p> <p>Crèmes desserts, flans, gratins, glaces...</p> <p>Chocolat au lait, chocolat blanc, chocolat fourré, barres chocolatées, poudres chocolatées, pâte à tartiner chocolatée...</p> <p>Confiseries : caramel, nougat, dragées...</p>
<p>Lait et produits laitiers</p>	<p>Lait pour bébé : 1er âge, 2e âge, hypoallergéniques</p> <p>Formules infantiles à base d'acides aminés</p> <p>Lait de vache sous toutes ses formes (liquide, en poudre, concentré)</p> <p>Produits de substitution du lait (selon prescription médicale)</p> <p>Yaourts, fromages blancs, petits suisse, fromages... et tous les desserts à base de lait (entremets, flans, crèmes, mousses...)</p> <p>Lait de chèvre, de brebis, de jument, d'ânesse...et leurs fromages</p> <p>Lait, yaourt et fromage de soja.</p>
<p>Viandes, poissons.</p>	<p>Bœuf, veau</p> <p>Tous les poissons frais.</p>
<p>Féculeux et céréales</p>	<p>Pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons Farine infantile non lactée Plats cuisinés à base de céréales ou de légumes secs : lasagnes, raviolis, gratins, gnocchis, quiches, pizza... Toutes les céréales non cuisinées.</p> <p>Les purées du commerce.</p>
<p>Matières grasses</p>	<p>Crème fraîche.</p> <p>Beurre.</p> <p>Margarines.</p>

1.3.4. Réintroduction des Protéines du lait de vache :

L'APLV se développe bien avec l'alimentation et a un bon pronostic d'évolution sous un régime d'éviction, la majorité des nourrissons développent une tolérance immunité avec le temps, on estime que 57% des nourrissons ont des allergies Tolérant à 1 an, >90% à 5 ans.

L'objectif est d'avoir une alimentation normale le plus rapidement possible, car les expulsions plus longues peuvent avoir des conséquences négatives.

Plusieurs prédateurs ont été rapportés pour l'acquisition d'une résistance au PLV comme preuve, plus l'allergie alimentaire développe dans la vie d'un enfant, plus elle est susceptible de gérer, la résistance augmente avec le temps.

Diverses études montrent des taux de résistance selon l'âge nourrissons atteints d'APLV, pour les réactions médiées par les IgE, le niveau d'IgE détermine le pronostic après la réintroduction plus précisément, cette réduction est directement liée à l'acquisition de la tolérance.

Par conséquent, il peut être déterminé en fonction de la cinétique de décroissance, les nourrissons atteints d'APLV présentent des réactions non médiées par les IgE dans l'ensemble, une réinstallation plutôt réussie, imprévisible en raison de la réactivité persistante des tests cutanés (échec de la réinstallation) (148).

1.3.4.1. Principes de la réintroduction :

La réintégration se fera chez les enfants qui sont cliniquement et nutritionnellement prêts, il est recommandé d'effectuer la réintroduction environ Six mois après le régime d'élimination du PLV.

Le format immédiat ou retardée affecte la méthode de réintroduction :

La première libération dans la nature peut avoir lieu à partir de 9 ou 12 mois selon le cas.

Si l'enfant est atteint d'APLV médiée par les IgE, la réintroduction sera la même comme le TPO, le plus souvent en milieu hospitalier sous étroite surveillance médicale pour des raisons pratiques dans les cliniques de jour.

Diminution de la valeur de la négativité des IgE confirmées à l'avance c'est un facteur pronostique important.

Des quantités de lait de vache sont ingérées aux enfants d'une façon croissante, en faisant attention à son apparence symptômes immédiats.

La surveillance hospitalière pendant au moins 4 heures (Il est recommandé de prendre après la dernière dose).

S'il n'y a pas de réponse immédiate, l'enfant rentre chez lui, avec instructions de surveillance pour les parents.

Dans les 24-48h du temps, s'il n'y a pas de réponse, la réintroduction a réussi et l'enfant est devenu tolérant au lait de vache.

A l'inverse, si l'enfant présente des réactions immédiates ou différées,

Le régime d'exclusion sera maintenu.

La tolérance augmente avec l'âge de nouvelles tentatives de libération sont faites régulièrement.

Une réintroduction peut se produire si l'enfant a une APLV non médiée par les IgE, après avoir pris soin de contrôler les tests de piqure négatifs (prick-tests), assurant l'absence de transition morphologique médiée par les IgE.

Si le test cutané est positif, l'enfant est de nouveau hospitalisé (148).

1.3.4.2. Induction de tolérance :

En cas d'échec consécutifs de la réintroduction du PLV dans l'allergie persiste au-delà de 4 ans ou présentent des symptômes cliniques sévères, un protocole d'induction de tolérance peut être envisagé.

C'est une Immunothérapie orale consistant à réintroduire l'allergène sous forme de gouttes, augmentez la dose très progressivement chaque jour, les soins ensuite ont lieu dans des centres spécialisés, l'immunothérapie aboutit soit à la tolérance (état définitif de non-réactivité aux allergènes) soit à une augmentation simple pour prise régulière ou désensibilisation seuil de réactivité, l'objectif principal est de protéger les enfants allergiques des réactions graves par ingestion accidentelle de lait induit une tolérance orale à long terme.

Les indications sont principalement liées aux allergies médiées par les IgE, depuis il existe de nombreux protocoles de progression différents, l'élection est selon les symptômes cliniques et la dose provoquant, le but d'une dose de 150-250 ml de lait doit être atteinte sans provoquer de réaction, en cas de succès, il est important de maintenir cette induction de tolérance une consommation régulière de lait. (148)

2. Prise en charge pharmacologique et traitement de fond de l'APLV

La prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires dont APLV dépendant de l'alimentation, la thérapie d'APLV consiste à éliminer le lait produit localement et les produits qui en sont dérivés, la prescription d'un régime d'éviction strict associé à un substitut content de gérer l'APLV.

Si l'enfant a une réaction sévère après avoir ingéré l'allergène, une prise en charge symptomatique urgente est requise (131).

2.1 Prise en charge pharmacologique

Les personnes allergiques doivent avoir une trousse d'urgence en cas de survenue des symptômes anaphylactiques, le choc anaphylactique est jeu de prédiction de vie.

Un traitement efficace est basé sur la reconnaissance des symptômes immédiatement après l'ingestion d'un allergène alimentaire, L'épinéphrine est le traitement de première intention de l'anaphylaxie, l'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes, surtout l'adrénaline sous forme de stylos injecteurs (Anapen®, EpiPen® et leurs génériques Emerade®, Jext®), divers dosages distribués selon la prescription d'un médecin, ils sont indiqués pour le traitement d'urgence d'une réaction allergique aiguë sévère, en particulier à la nourriture.

L'utilisation d'adrénaline est réservée à l'APLV médiée par les IgE susceptibles d'engendrer un choc anaphylactique, les doses efficaces typiques vont de 0,005 à 0,01 mg/kg, mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires dans certains cas.

Ces stylos sont disponibles pour les enfants par deux dosages, la dose recommandée est 150 microgrammes pour les enfants entre 15 et 30 kg et 300 microgrammes pour les enfants de plus de 30 kg,

L'utilisation de ces spécialités pharmaceutiques dans la population pédiatrique et non recommandé pour les enfants de moins de 15 kg en raison de l'impossibilité d'obtenir un dosage précis, à moins qu'il n'y ait un risque vital ou un avis médical, pour la voie intraveineuse et sous-cutanée l'administration permet d'utiliser des doses plus faibles chez les nourrissons, Le remplacement vasculaire est indispensable en raison de l'hypovolémie due au choc anaphylactique.

L'oxygénothérapie peut être associée à un bronchospasme, bronchodilatateur forme de pulvérisation agonistes β_2 adrénergiques, en chambre d'inhalation en cas de bronchospasme concomitant, une administration sous-cutanée est recommandée, les corticostéroïdes et les antihistaminiques injectables ou oraux sont fréquemment associés.

L'autorité suprême de santé nous rappelle aussi que les antihistaminiques ne sont pas le premier traitement d'intention de réactions allergiques sévères et leur utilisation peut retarder l'injection d'adrénaline et ses effets sur les réponses, le traitement des antihistaminiques pour les symptômes allergiques ne mettant pas en jeu la vie du patient.

Enfin, la formation thérapeutique fait partie intégrante des soins, prévention de l'APLV et de ses risques, notamment l'anaphylaxie (131).

3.1. Traitement de fond de l'APLV

Des tentatives ont été faites pour induire une tolérance, en particulier chez les enfants plus âgés APLV persistante, l'induction de la tolérance ou immunothérapie orale, Viser à induire une tolérance orale spécifique à l'anglais (specific oral tolérance induction) et à réintroduire des allergènes alimentaires «augmentez progressivement la dose jusqu'à ce que la quantité soit consommée Normal et insensible », le protocole identifie la durée de la phase d'induction, une phrase de maintenance suit la variable

Différents types d'immunothérapie tels que Immunothérapie orale ou sublinguale (pneumoniae) a été testé avec des résultats contradictoires, l'amélioration de la tolérance au lait ou, au contraire, abaissement du seuil réactogène, des stratégies spécifiques basées sur l'immunothérapie sont toujours en attente Plusieurs centres spécialisés avec des indications très limitées (131).

4. Rôle du pharmacien dans la prise en charge et conseil à l'officine

L'APLV, si elle est diagnostiquée, peut causer la peur et l'angoisses parentales, la formation de ces dernières est donc très importante pour minimiser cette peur et permettre de mieux la gérer.

Les pharmaciens sont des experts de santé et des partenaires des équipes médicales et de soins d'urgence, ils jouent donc un rôle majeur de conseil et d'orientation ce sont un guide pour les familles.

Si une manifestation d'allergie alimentaire est diagnostiquée, toute explication au parent doit être alertée, en particulier concernant l'état de l'enfant et le régime d'élimination, les compétences identifiées et la façon de faire face aux urgences.

La première étape est d'expliquer le mécanisme de la maladie aux parents, les manifestations cliniques majeures associées, la deuxième étape consiste à enseigner les gestes appropriés aux différentes situations cliniques : maîtriser le régime d'élimination, connaissance des symptômes aigus des réactions allergiques, sensibilisation aux urgences connaissez les signes vitaux et comment les gérer, notamment en appelant les services d'urgence et en s'occupant des stylos auto-injecteurs d'adrénaline, apprendre aux parents à lire composition des ingrédients systématiquement des préparations industrielles.

Enfin la troisième génération le niveau d'apprentissage consiste à fournir des compétences aux parents sous forme de savoir-faire (Laissez les parents s'occuper de lui-même les stylos (auto-injecteur d'adrénaline) et les compétences de vie, c'est-à-dire les compétences d'adaptation à la maladie.

Dans des pays comme : la France, le cadre de la loi sur la réforme de l'hôpital pertinent pour les patients, la santé et la communauté (HPST), dotent les pharmaciens d'officine de nouvelles missions telles que l'information patient traitement (TPE), cela lui permet de travailler dans un cadre interdisciplinaire et structuré selon la HAS pour un accompagnement optimal du patient. La HAS définit une RTD comme suit : destiné à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences nécessaires pour gérer et améliorer la vie avec des maladies chroniques ». Elle s'adresse pour les patients et leurs familles, et aussi dans le cas d'APLV chez les nourrissons, les parents sont directement touchés.

Ensuite, la démarche pédagogique est une équipe pluridisciplinaire (pédiatre, allergologue, nutritionniste, psychologue, infirmière...), formé pédagogiquement une thérapie structurée comme formulée par la HAS.

L'éducation est alors dispensée sous forme de programmes des compétences acquises par les parents sont évaluées, plusieurs équipes sont actives dans la région des allergies alimentaires françaises sont impliquées dans l'ETP.

Cependant, si l'ETP est introduit progressivement surtout en attendant de pouvoir à l'hôpital en intégrant de tels programmes, les pharmaciens contribuent à cette l'éducation des patients dans les opérations de pharmacie, former une « attitude éducative ».

En effet, l'éducation fait partie intégrante du traitement et de la prévention

L'APLV et ses risques, c'est un complément indispensable à l'amélioration des patients et de leurs familles tous les jours, minimiser l'anxiété des parents ainsi que pour éviter les erreurs nutritionnelles et thérapeutiques cela peut être fatal.

Les clubs auxquels les parents peuvent adhérer jouent également un rôle important et peuvent participer activement à l'éducation dans le but d'informer, de guider et d'éduquer, aide et soutien aux patients et à leurs familles.

Conclusion

L'APLV est une pathologie fréquente et croissante chez les nourrissons, c'est une réaction d'hypersensibilité à l'ingestion de protéines du lait dont les plus allergènes sont la β lactoglobuline et la caséine. Ses manifestations cliniques et sa pathogenèse varient et selon les mécanismes immunologiques sont soit IgE médiés ou non médiés.

Le diagnostic est souvent difficile à établir car les symptômes ne sont pas toujours caractéristiques. Il repose sur plusieurs démarches : l'interrogatoire, l'examen clinique, les tests cutanés, le dosage des IgE et les tests de provocation.

La prise en charge et le traitement diététique reposent sur un régime excluant tout aliment lacté ainsi les besoins nutritionnels peuvent être assurés par des formules de substitution à base d'hydrolysats poussés de protéines, d'AA, préparation à base de protéines de soja et de riz.

Le contexte des allergies alimentaires est souvent associé à l'appréhension et à une sorte d'anxiété chez les parents de l'enfant affecté. Ces préoccupations sont d'autant plus grandes que l'enfant est jeune et que l'aliment en question revêt pour lui une importance primordiale. Le pharmacien doit alors expliquer la solution et les traitements alternatifs possibles et rassurer les parents qu'il existe de nombreuses formules adaptées aux enfants atteints d'APLV.

L'objectif n'est pas d'éliminer à vie les protéines du lait de vache, mais de les tolérer de façon habituelle afin d'obtenir une guérison complète. En fait, contrairement à d'autres allergies alimentaires, l'APLV est de courte durée et, dans la grande majorité des cas, elle disparaît vers l'âge de 3 ans.

Pour conclure, L'APLV est une allergie qui reste bien prise en charge une fois diagnostiquée et qui a un bon pronostic, à condition d'appliquer les consignes à la lettre.

- Si un enfant développe des signes cliniques d'allergie aux PLV pendant l'allaitement exclusif, il est conseillé à la mère de suivre un régime strict sans PLV afin que les symptômes disparaissent rapidement en 1 semaine. Après la guérison, la réintroduction progressive des PLV dans l'alimentation de la mère permet de tester le niveau de tolérance de l'enfant.
- Si des manifestations surviennent pendant le sevrage, la meilleure option est de reprendre l'allaitement maternel exclusif (la mère ne fait pas de régime)
- Si l'enfant n'est pas allaité, ou si la mère ne peut ou ne souhaite plus allaiter, les EHF sont préférées.
- En cas d'échec de l'EHF, les AAF sont utilisées en deuxième intention
- A ce jour, parmi les produits qui sont les plus utilisés en raison de leurs efficacités sont Neocate, Nutramigen.
- Les préparations à base de riz peuvent être utilisées à la place des EHF d'origine animale.
- Les préparations à base de protéines de soja ne peuvent être utilisées qu'après l'âge de 6 mois, Après confirmation de la tolérance clinique au soja.

- En cas d'anaphylaxie, de gastro-entéropathie à éosinophiles, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, les EHF et AAF peuvent être utilisées en première intention.
- Les régimes doivent être soigneusement expliqués, et cela inclut d'apprendre à lire les étiquettes. Dans un premier temps, il est conseillé de demander l'aide d'un nutritionniste.
- La plupart des enfants atteints d'APLV peuvent tolérer la viande de bœuf et de veau.
- Les aliments autres que le lait et ses dérivés ne sont pas exclus sauf si une allergie poly-alimentaire est avérée.
- Le respect des recommandations diététiques, la tolérance et l'efficacité (disparition des symptômes, croissance) doivent être vérifiées régulièrement.
- Des suppléments médicamenteux peuvent être nécessaires (fer, calcium, vitamine D).
- L'APLV est plus susceptible de se résoudre spontanément, et des tests de provocation oraux répétés évitent de prolonger inutilement le régime.
- La guérison spontanée de l'APLV n'est pas toujours complète et peut limiter la quantité de lait ou de produits laitiers qu'un enfant peut tolérer. Si un régime prolongé sans PLV est proposé, il doit être adapté individuellement à la posologie tolérée par l'enfant.

Références bibliographiques

- 1 - Larpent J. Microbiologie alimentaire : Lavoisier, Paris 1997.
- 2 - Aqib A., Ijaz M., Anjum A., Kulyar M., Shoaib M. et Farooqi S. Reconnoitering milk constituents of different species, probing and soliciting factors to its soundness. In Book : Milk Production, Processing and Marketing (2019). [Consulté le 22 Décembre2022] disponible sur : <https://www.intechopen.com> .
- 3 - Codex Alimentarius. Norme générale codex pour l'utilisation de termes de laiterie. codex stan 206-1999. P : 1.
- 4 - Aboutayeb R (2009). Technologie du lait et dérivés laitiers [consulté le 22 Décembre2022] disponible sur : <http://www.azaquar.com> .
- 5 – Vignola Cl. Science et Technologie du Lait : Transformation du Lait (2002).
- 6 - Aboutayeb R (2011). Technologie du lait et dérivés laitiers [consulté le 22 Décembre2022] disponible sur : <http://www.azaquar.com> .
- 7 - Neville MC., Zhang P et Allen JC (1995). Minerals ions and trace elements in milk. A-ionic interactions in milk. In : Jensen RG. Handbook of milk composition. Academic Press, San Diego, 577-592.
- 8 - Debry G. Lait : nutrition et santé. Paris : Lavoisier, p 566 (2001).
- 9 - Amiot J., Fournier S., Lebeufy., Paquin, P., Simpson R et Turgeon, H. Composition, propriétés physicochimiques, valeur nutritive, qualité (2002).
- 10 - Chevallier, L. Nutrition : principes et conseils. Elsevier Masson (2005).
- 11 - Debry G. et al. (2001). Lebeuf. et al. (2002). Cayot, P. and Lorient, D. (1998). Brodeur, C., 2000. Mathieu J., 1998. Wal J., 2001. [Consulté le 22 Décembre2022]. Disponible sur : <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/le-lait/composition-et-proprietes-du-lait-de-vache.com> .
- 12 - Ancellin, R. Glucides et santé : Etat des lieux, évaluation et recommandations. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (2004).
- 13 - Le Robert [en ligne]. [Consulté le 22 Décembre2022]. Disponible sur : <https://dictionnaire.lerobert.com> .
- 14 - 60 Millions de consommateurs. [consulté le 22 Décembre2022] .disponible sur : <https://www.60millions-mag.com> .
- 15 – Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail : Equilibre entre les macronutriments - Contribution des macronutriments à l'apport énergétique. Rapport d'expertise collective. (2016).

16 – Marine C. armor proteines. (2023). [consulté le 22 janvier 2023]. Disponible sur : <https://blog.armor-proteines.com> .

17 - Pougheon S. Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse : Contribution à l'étude des variations de la composition du lait et ses conséquences en technologie laitière. P : 102. France (2001).

18 - Jouan P. Lactoprotéines et lactopeptides, propriétés biologiques [Thèse]. Paris : INRA UNIVERSITÉ DE LIMOGES ; 2011. Disponible sur : <https://aurore.unilim.fr>

19 - Guillou H, J.P. Pelissier, R Grappin. Méthodes de dosage des protéines du lait de vache [En ligne]. 1986[Consulté le 26 décembre 2022] ; 66 (2), pp.143-175. Disponible sur : <https://hal.science/hal-00929062/document>

20 - WHO/IUIS. Allergen nomenclature [En ligne]. 2011 [Consulté le 25 décembre 2022]. Disponible sur : <http://www.allergen.org/>

21 - Allergy Data Laboratories. Allergome – a database of allergenic molecules [En ligne]. 2019[Consulté le 25 décembre 2022]. Disponible sur : <https://allergome.org/script/about.php>

22 - Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens : A Comprehensive Review. Compr Rev Food Sci Food Saf [En ligne]. 2018[Consulté le 25 décembre 2022] ; 17(1) :137-164. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12318>.

DOI : 10.1111/1541-4337.12318

23 - Hernell O. Human milk vs. Cow's milk and the evolution of infant formulas. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program[En ligne]. 2011[Consulté le 25 décembre 2022] ; 67: 17-28. Disponible sur : <https://doi.org/10.1159/000325572>.

DOI : 10.1159/000325572

24 - Treweek T. Alpha-casein as a molecular chaperone. In : Hurley W, Ed. Milk Protein. Rijeka, Croatia : InTech[En ligne]. 2012[Consulté le 25 décembre 2022] ; 85-119. Disponible sur : <http://doi.org/10.5772/48348>.

DOI : 10.5772/48348

25 - Kalyankar SD, Khedkar CD, Patil AM, Deosarkar SS. Milk : Sources and composition. In : Caballero B, Finglas P, Toldrá F, Eds. Encyclopedia of Food and Health. Oxford, Academic Press[En ligne]. 2016[Consulté le 25 décembre 2022] ; 741-747. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00463-3>.

DOI : 10.1111/1541-4337.12318

26 - Halavach TN, Kurchenko VP. Allergenicity of milk proteins and ways of its decrease. Proceedings of the Belarusian State University. 2010[Consulté le 26 décembre 2022] ; 5(1) : 9-55. Disponible sur : <https://elibrary.ru/item.asp?id=37308844>.

27 - Horne DS. Casein micelle structure : Models and muddles. Curr Opin Coll Interf Sci[En ligne]. 2006[Consulté le 26 décembre 2022] ; 11(2-3) : 148-153. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.004>.

DOI : 10.1016/j.cocis.2005.11.004

28 – Wal J. Structure and function of milk allergens. Allergy[En ligne]. 2001[Consulté le 26 décembre 2022] ; 56 (67) : 35-38. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298005>.

29 - Savelkina NA. Biochemistry and microbiology of milk and dairy products. Part 1. Bryansk, Russia : Michurinsk Branch of Bryansk State Agricultural University. 2015 ; p 129

30 - Encyclopædia Universalis[En ligne]. [Consulté le 27 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/caseine/>

31 - Głąb TK, Boratyński J. Potential of Casein as a Carrier for Biologically Active Agents. Top Curr Chem (Cham) [En ligne]. 2017[Consulté le 27 décembre 2022] ; 375(4) : 71. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s41061-017-0158-z>.

DOI : 10.1007/s41061-017-0158-z

32 - Maity S, Bhat AH, Giri K, Ambatipudi K. BoMiProt : A database of bovine milk proteins. J Proteomics[En ligne]. 2020[Consulté le 27 décembre 2022] ; 215 (103648). Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103648>.

DOI : 10.1016/j.jprot.2020.103648

33 - Huppertz T, Fox PF, Kelly AL. The caseins : Structure, stability, and functionality. In : Yada RY, Ed. Proteins in Food Processing. 2nd Ed. Cambridge, Woodhead Publishing[En ligne]. 2018[Consulté le 27 décembre 2022] : 49-92. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100722-8.00004-8>

DOI : 10.1016/B978-0-08-100722-8.00004-8

34 - Kovalyuk NV, Yakusheva LI, Shakhnazarova YuYu, Kesem AA. Use of site-specific PCR for identification of animals, carriers of allele of $\alpha 1$ locus of beta-casein. Sbornik Nauchnyh Trudov Krasnodarskogo Nauchnogo Centra po Zootehnii Veterinarii [En ligne]. 2019[Consulté le 27 décembre 2022] ; 8(2) : 4-8. Disponible sur : <https://doi.org/10.34617/4a9q-wn62>

DOI : 10.34617/4a9q-wn62

35 - Stanislava Yu. Petrova, Svetlana V. Khlgtian, Olga Yu. Emelyanova, Larisa A. Pishulina, Valentina M. Berzhets. Structure And Biological Functions Of Milk Caseins [En ligne]. 2022[Consulté le 27 décembre 2022] ; 11 (2) 3 Disponible sur : <https://romj.org/files/pdf/2022/romj-2022-0209.pdf>

36 - O'Regan J. Ennis MP, Mulvihill DM. Milk proteins. In : Phillips GO, Williams PA, Eds. Handbook of Hydrocolloids. 2nd Ed. Cambridge, Woodhead Publishing[En ligne]. 2009[Consulté le 27 décembre 2022] ; 298-358. Disponible sur : <https://doi.org/10.1533/9781845695873.298>.

DOI : 10.1533/9781845695873.298

37 - Portnaya I, Ben-Shoshan E, Cogan U, Khalfin R, Fass D, Ramon O, et al. Self-assembly of bovine β -casein below the isoelectric pH. J Agric Food Chem[En ligne]. 2008[Consulté le 27 décembre 2022] ; 56(6) : 2192-2198. Disponible sur : <https://doi.org/10.1021/jf072630r>.

DOI : 10.1021/jf072630r

38 - Sood SM, Erickson G, Slattery CW. Kappa-casein interactions in the suspension of the two major calcium-sensitive human beta-caseins. J Dairy Sci[En ligne].

2003[Consulté le 27 décembre 2022] ; 86(7) : 2269-2275. Disponible sur : [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(03\)73818-1](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(03)73818-1)

DOI : 10.3168/jds.s0022-0302(03)73818-1

39 - Shlyapnikova SV, Batyrova ER. Features of coagulation of milk. Rennet enzyme preparation and its analogues. *Biomimics*[En ligne]. 2017[Consulté le 27 décembre 2022] ; 9(1) : 33-41. Disponible sur : <https://elibrary.ru/item.asp?id=29745011>.

40 - Dümpler J. On the heat stability of concentrated milk systems. Kinetics of the Dissociation and Aggregation in High Heated Concentrated Milk Systems. Dissertation at TUM School of Life Sciences Weihenstephan of the Technical University of Munich. Heidelberg : Springer Spektrum[En ligne]. 2017[Consulté le 27 décembre 2022] ; 143-179. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/978-3-658-19696-7>.

DOI : 10.1007/978-3-658-19696-7.

41 - Farrell HM, Malin EL, Brown EM, Qi PX. Casein micelle structure: What can be learned from milk synthesis and structural biology? *Current Opinion in Colloid and Interface Science*[En ligne]. 2006[Consulté le 27 décembre 2022] ; 11(2-3) : 135-147. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.005>.

DOI : 10.1016/j.cocis.2005.11.005.

42 - Livney YD. Milk proteins as vehicles for bioactives. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*[En ligne]. 2010[Consulté le 27 décembre 2022] ; 15(1-2) : 73-83. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.11.002>.

DOI : 10.1016/j.cocis.2009.11.002.

43 - Mirdha L, Chakraborty H. Characterization of structural conformers of κ -casein utilizing fluorescence spectroscopy. *Int J Biol Macromol*[En ligne]. 2019[Consulté le 27 décembre 2022] ; 131: 89-96. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.040>.

DOI : 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.040

44 - Miciński J, Kowalski IM, Zwierzchowski G, Szarek J, Pierożyński B, Zabłocka E. Characteristics of cow's milk proteins including allergenic properties and methods for its reduction. *Polish Annals of Medicine*[En ligne]. 2013[Consulté le 30 décembre 2022] ; 20:69-76. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.poamed.2013.07.006>

DOI : 10.1016/j.poamed.2013.07.006

45 - Agronomie. Aperçu sur les protéines du lait[En ligne]. [Consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://agronomie.info/fr/aperçu-proteines-lait/>

46 - Permyakov EA, Berliner LJ. α -Lactalbumin : Structure and function. *FEBS Letters* [En ligne]. 2000[Consulté le 30 décembre 2022] ; 473:269-274. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01546-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01546-5)

DOI : 10.1016/S0014-5793(00)01546-5

47 - McGuffey MK, Otter DE, van Zanten JH, Allen Foegeding E. Solubility and aggregation of commercial α -lactalbumin at neutral pH. *International Dairy Journal*[En ligne]. 2007[Consulté le 30 décembre 2022] ; 17: 1168-1178. Disponible sur : <https://www.intechopen.com/chapters/80325>

48 - Roua Lajnaf, Sawsan Feki, Hamadi Attia, Mohamed Ali Ayadi and Hatem Masmoudi. Characteristics of Cow Milk Proteins and the Effect of Processing on Their Allergenicity [En ligne]. 2022[Consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.intechopen.com/chapters/80325>

49 - Alais C, Linden G, Miclo L. Biochimie alimentaire. 5e édition [Thèse]. Paris : INRA Université de limoges ; 2011. Disponible sur : <https://aurore.unilim.fr>

50 - De Wit JN. Nutritional and functional characteristics of whey proteins in food products. Journal of Dairy Science[En ligne]. 1998[Consulté le 30 décembre 2022] ; 81:597-608. Disponible sur : [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75613-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75613-9)

DOI : 10.3168/jds.S0022-0302(98)75613-9

51 - Sawyer L, Brownlow S, Polikarpov I, Wu S-Y. β -Lactoglobulin : Structural studies, biological clues. International Dairy Journal[En ligne]. 1998[Consulté le 30 décembre 2022] ; 8:65-72. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(98\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(98)00021-1)

DOI : 10.1016/S0958-6946(98)00021-1

52 - Hazebrouck S. Laits de chèvre, d'ânesse et de chamelle : Une alternative en cas d'allergie au lait de vache ? Innovations Agronomiques[En ligne]. 2016[Consulté le 30 décembre 2022] ; 52: 73-84. Disponible sur : <https://hal.science/hal-01652912/>

53 - D'Auria E, Mameli C, Piras C, Cococcioni L, Urbani A, Zuccotti GV, et al. Precision medicine in cow's milk allergy : Proteomics perspectives from allergens to patients. Journal of Proteomics[En ligne]. 2018[Consulté le 30 décembre 2022] ; 188:173-180. . Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.01.018>

DOI : 10.1016/j.jprot.2018.01.018

54 - Bernatowicz E, Reklewska B. Bioaktywne składniki białkowej frakcji mleka. Przegląd Hodowlany[En ligne]. 2003[Consulté le 30 décembre 2022] ; 71:1-10. Disponible sur : <https://www.intechopen.com/chapters/80325>

55 - Ana R. Madureira, Cláudia I. Pereira, Ana M.P. Gomes, Manuela E. Pintado, F. Xavier Malcata. Bovine whey proteins – Overview on their main biological properties[En ligne]. 2007[Consulté le 02 janvier 2023] ; 40(10) : 1197–1211. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.005>

DOI : 10.1016/j.foodres.2007.07.005

56 - ribadeau-dumas B. Protéines du lait : structure et fonctions. In Biologie de la lactation [Thèse]. Paris : INRA UNIVERSITÉ DE LIMOGES ; 2011. Disponible sur : <https://aurore.unilim.fr/>

57 - Campione E, Cosio T, Rosa L, Lanna C, Di Girolamo S, Gaziano R, et al. Lactoferrin as protective natural barrier of respiratory and intestinal mucosa against coronavirus infection and inflammation. International Journal of Molecular Sciences[En ligne]. 2020[Consulté le 02 janvier 2023] ; 21:4903. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/ijms21144903>

DOI : 10.3390/ijms21144903

58 - Kappeler SR, Ackermann M, Farah Z, Puhon Z. Sequence analysis of camel (*Camelus dromedarius*) lactoferrin. *International Dairy Journal*[En ligne]. 1999[Consulté le 02 janvier 2023] ; 9:481-486. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(99\)00117-X](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(99)00117-X)

DOI : 10.1016/S0958-6946(99)00117-X

59 - Hirayama K, Akashi S, Furuya M, Fukuhara K. Rapid confirmation and revision of the primary structure of bovine serum albumin by ESIMS and Frit-FAB LC/MS. *Biochemical and Biophysical Research Communications*[En ligne]. 1990[Consulté le 03 janvier 2023] ; 173:639-646. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)80083-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(05)80083-X)

DOI : 10.1016/S0006-291X(05)80083-X

60 - Miciński J, Kowalski IM, Zwierzchowski G, Szarek J, Pjerożyński B, Zabłocka E. Characteristics of cow's milk proteins including allergenic properties and methods for its reduction. *Polish Annals of Medicine*[En ligne]. 2013[Consulté le 02 janvier 2023] ; 20:69-76. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.poamed.2013.07.006>

DOI : 10.1016/j.poamed.2013.07.006

61 - Allaitement maternel, *Archives de Pédiatrie*[En ligne]. 2013[Consulté le 04 janvier 2023] ; 20 : S29-S48. Disponible sur : <https://www.nutripro.nestle.fr/article/difference-lait-maternel-lait-de-vache>

62 - Infant nutrition and feeding. Nutritional needs of infants[En ligne]. [Consulté le 04 janvier 2023]. Disponible sur : https://www.chla.org/sites/default/files/migrated/Chapter1_NutritionalNeeds.pdf

63 - Bryan Le. What Are The Differences Between Human Milk and Cow Milk ? [En ligne]. 2021[Consulté le 04 janvier 2023]. Disponible sur : <https://turtletree.com/>

64 - Cécile Follain. Les laits infantiles : analyse comparatives et rôle du pharmacien [Thèse]. Université de rouen.2015 Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01264820/document>

65 - Bensizerara. M. Qualité physico-chimique et microbiologique du lait de vache pasteurisé au cours de la chaîne de production.[thème]. Oum el-bouagh. universite larbi ben m'hidi d'oum el-bouaghi faculte des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie departement des sciences de la nature et de la vie.2021. Disponible sur : <http://bib.univ-oeb.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/10835/1/Qualit%C3%A9%20physico-chimique%20et%20microbiologique%20du%20lait%20de%20vache.pdf>

66 - Dana Peters, Gina M. Jansheski. When can babies drink water and how to offer it[En ligne]. 2022[Consulté le 04 janvier 2023]. Disponible sur : <https://huckleberrycare.com/blog/when-can-babies-drink-water>

67 - Jourdain H. Besoins nutritionnels et alimentation de 0 à 12 mois la place du pharmacien d'officine [Thèse]. Université de rouen normandie UFR SANTE. 2020. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03208313/document>

68 - Ziegler EE. Milk and formulas for older infants. *Journal of Pediatrics*[En ligne]. 1990[Consulté le 04 janvier 2023] ; 117:576-579. Disponible sur : https://www.chla.org/sites/default/files/migrated/Chapter1_NutritionalNeeds.pdf

69 - Benarab Z. Alimentation du nourrisson et de l'enfant[En ligne]. 2020[Consulté le 04 janvier 2023] p 2. Disponible sur : <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/08.04.Di%C3%A9t%C3%A9tique%20cours.pdf>

70 - Gaining and growing assuring nutritional care of preterm infants.Energy Needs of Very Low Birth Weight Infants[En ligne]. 2015 [Consulté le 06 janvier 2023]. Disponible sur : <https://depts.washington.edu/>

71 - Gabriel Nicolas.Pratique de la diversification alimentaire chez le nourrisson : étude transversale descriptive auprès de parents d'enfants de 4 à 24 mois. Université de caen – normandie ufr de santé. 2019. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02502795/document>

72 - Frédéric Gottrand, Pr Dominique Turck. Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant[En ligne]. 2006 [Consulté le 06 janvier 2023]. Disponible sur : http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Mod_3_Maturation_et_Vulnerabilite_files/RDP_2006%20alimentation%20de%20l'enfant%2034.pdf.

73 – Caneva I. L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson : physiopathologie, diagnostic et règlementation des denrées alimentaires pour la prise en charge [Thèse].France. Université de Marseille faculté de pharmacie ; 2018. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02170029/document> .

74 - Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency : new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 2003 ; 111(4) : 908-910

75 - Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C. : National Academy Press, 1997.

76 - Solange Lecoeur. La vie naturelle[en ligne]. 2021 [consulté le 10 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/vitamines-pour-bebes#:~:text=On%20recommande%20300%20%CE%BCg%2Fjour,entre%201%20et%203%20ans>

77 - Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [En ligne]. 2022 [consulté le 10 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/diet-and-micronutrients/vitamin-k.html>

78 - University of Rochester Medical Center Rochester, NY. [Consulté le 14 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=19&contentid=vitamine>

79 - Jens Lykkesfeldt, Alexander J Michels, Balz Frei. Vitamin C[En ligne]. 2014[Consulté le 14 janvier 2023] ; 5(1) :16-8. Disponible sur : <https://doi.org/10.3945/an.113.005157>

DOI : 10.3945/an.113.005157

80 - Elagamy E. I. Milk Protein Allergy : Reference Module in Food Science. [Consulté le 29 janvier 2023] (2016). Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/314703334_Milk_Protein_Allergy

81 – Layazid A. les allergies alimentaires [thème]. Université Mouloud Mammeri .Tizi Ouzou (2018). Disponible sur : <https://www.ummo.dz/dspace/bitstream/handle/ummo/10106/Layazid%20Afaf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

82 - Lifschitz C. et Szajewska H. Cow's milk allergy : evidence-based diagnosis and management for the practitioner. European Journal of Pediatrics. (2014). Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/266242864_Cow's_milk_allergy_Evidence-based_diagnosis_and_management_for_the_practitioner.com .

83 – Meurice R&D asbl.CIRIHA : Centre d'Information et de Recherche sur les Intolérances et l'Hygiène Alimentaires. [Consulté le 30 janvier 2023]. Disponible sur : <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs.com> .

84 – Aplv : Allergie aux protéines de lait de vache. (2019). [Consulté le 30 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.allergieaulaitdevache.fr>

85 - Assia Bouchetara, Kamel El Mecherfi, Nesrine Rahmoun, Amel Laredj, Ghazalia Boudraa, Mahmoud Touhami. Atopie familiale et allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons dans l'Ouest Algérien [En ligne]. 2018 [Consulté le 12 février 2023]) : Disponible sur : <https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine/article/view/59/46>

86 - Nestlé nutrition institute. L'allergie aux protéines de lait de vache : épidémiologie et prévention. [En ligne]. [Consulté le 12 février 2023]. Disponible sur : https://francophone.nestlenutrition-institute.org/actualites/article/2017/04/14/lallergie-aux-proteines-de-lait-de-vache-epidemiologie-et-prevention?fbclid=IwAR3QzmQkkRZntkuJppTwWWC362gAmRIbrzGp2jDjfp4aSStCzIJt_6mcZQM

87 - Stéphane Nancey, Gilles Boschetti, Bernard Flourié. Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte[En ligne]. 2013 [consulté le 12 février 2023]. 165-176. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/allergie-intolerance-alimentaire.pdf>

88 Rouellea C, Arionb A, Prevost V. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine : contribution du pharmacien d'officine. Ann Pharm Fr [En ligne]. 2017[Consulté le 09 mai 2023]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.01.001>

Doi : 10.1016/j.pharma.2017.01.001

89 - Africa Studio. Alimentarium [En ligne]. [Consulté le 12 février 2023]. Disponible sur : <https://www.alimentarium.org/fr/savoir/que-sont-l%E2%80%99allergie-et-l%E2%80%99into%C3%A9rance-alimentaires>

90 - Halima Boughellout, Afaf Kheroufi, Abdelghani Mouzai, Mohamed Nasreddine Zidoune. Étude épidémiologique et difficultés du régime de l'allergie aux protéines du lait de vache dans le Nord Est algérien Epidemiological study and diet difficulties of cow's milk allergy in the Northern east of Algeria [En ligne].2021 [Consulté le 12 février 2023] ; 56(3) : 162-169. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2021.03.002>

DOI : 10.1016/j.cnd.2021.03.002

91 - « APLV / Allergie aux protéines de lait de vache / Nutri pro » [En ligne]. [Consulté le 12 février 2023] Disponible sur : <https://www.allergie-lait.fr/l-aplv/laplv-en-detail/>.

92 - Pr- DA Moneret vautrin, allergie aux proteines de lait de vache chez l'adulte ET L'Enfant. , (2013)

93 - R, N, N & Santé, « incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache IgE médiée au cours de la première année de vie », Revue NS Nutrition & Santé [En ligne]. [Consulté le 12 février 2023]. Disponible sur : <http://www.nutrition-sante.dz/>

94 - Moneret vautrin DA. Epidémiologie de l'allergie alimentaire. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique[En ligne]. 2008 [Consulté le 12 février 2023]; 48:171-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.01.018>

DOI : 10.1016/j.allerg.2008.01.018

95 - F. Rancé, G. Kanny, G. Dutau, D. -A. Moneret-Vautrin. Food hypersensitivity in children : clinical aspects and distribution of allergens. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European society of Pediatric allergy and immunology[En ligne]. 2002[Consulté le 12 février 2023] ; 10(1) : 33-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.1999.101008.x>

DOI: 10.1034/j.1399-3038.1999.101008.x

96 - Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy Some clinical, epidemiological and immunological aspects[En ligne]. 1994[Consulté le 12 février 2023]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1994.tb00352.x>

DOI: 10.1111/j.1399-3038.1994.tb00352.x

97 - Host A, halkan S, Jacobsen HP, Chrstensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric allergy and immunology[En ligne]. 2002[Consulté le 12 février 2023] ; 13(15) :23-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x>

DOI : 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x

98 - J Schrandt ,J P van den Bogart, P Forget, C T Schrandt-Stumpel, R H Kuijten, A D Kester. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age : a prospective epidemiological study. European journal of pediatrics[En ligne]. 1993 [Consulté le 12 février 2023] ; 152(8) : 640-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/BF01955238>

DOI : 10.1007/BF01955238

99 - Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. [En ligne]. 2006 [Consulté le 12 février 2023] ; 117(5) :1118-24. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1352>

DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352

100 - Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M, Adverse reactions to milk in infants. Acta paediatr. [En ligne]. 2008 [Consulté le 12 février 2023] ; 200-196(2)97. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00599.x>

DOI : 10.1111/j.1651-2227.2007.00599.x

101 - Saarinen KM Juntunen Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy : A prospective study of 6209 infants. The journal of allergy and clinical immunology [En ligne]. 1999 [Consulté le 12 février 2023] ; 104(2) : 457-61. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70393-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70393-3)

DOI : 10.1016/S0091-6749(99)70393-3

102 - Tokuo Miyazawa , Kazuo Itahashi, Takanori Imai. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. Pediatrics international : official journal of the japan pediatric society[En ligne]. 2009 [Consulté le 13 février 2023] ; 51(4) : 544-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02811.x>

DOI : 10.1111/j.1442-200X.2009.02811.x

103 - Jing Chen , Yan Hu, Katrina J Allen, Marco H K Ho, Haiqi Li. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of pediatric Allergy and immunology. [En ligne]. 2011 [Consulté le 13 février 2023] ; 22(4) : 356-60. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01139.x>

DOI : 10.1111/j.1399-3038.2011.01139.x

104 - Jihyun Kim , Eunyoung Chang, Youngshin Han, Kangmo Ahn, Sang-Il Lee. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants : à birth cohort study. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology[En ligne]. 2011 [Consulté le 13 février 2023] ; 22(7) : 715-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x>

DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x

105 - Ujjal Poddar , Surender Kumar Yachha, Narendra Krishnani, Anshu Srivastava. Cow's milk protein allergy : an entity for recognition in developing countries. Journal of gastroenterology and hepatology[En ligne]. 2010 [Consulté le 13 février 2023] ; 25(1) : 178-82. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06017.x>

DOI : 10.1111/j.1440-1746.2009.06017.x

106 - S K Yachha , S Misra, A K Malik, B Nagi, S Mehta. Spectrum of malabsorption syndrome in north Indian children. Indian journal of gastroenterology : official journal of the indian society of gastroenterology[En ligne]. 1993 [Consulté le 13 février 2023] ; 12(4) : 120-5.

107 - Jarungchit Ngamphaiboon , Pantipa Chatchatee, Thaneya Thongkaew. Cow's milk allergy in Thai children. Asian pacific journal of allergy and immunology / launched by the allergy and immunology society of thailand[En ligne]. 2008 [Consulté le 13 février 2023] 26(4) : 199-204

108 - D J Hill , C S Hosking, R G Heine. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia : identification and targets for treatment. Annals of

medicine[En ligne]. 1999 [Consulté le 13 février 2023] 31(4) : 272-81. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/07853899908995890>

DOI : 10.3109/07853899908995890

109 - Boys JA, Ass'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. The journal of allergy and clinical immunology [En ligne]. 2010 [Consulté le 13 février 2023] 126(6) : 1-58. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>

DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007

110 - Warren CM, Jhaveri S, Warrier MR, Smith B, Gupta RS. The epidemiology of milk allergy in US children. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the american college of allergy, Asthma & Immunology [En ligne]. 2013 [Consulté le 13 février 2023] 110(5) : 370-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.02.016>

DOI: 10.1016/j.anai.2013.02.016

111 - E Kucukosmanoglu, D Yazici, O Yesil, T Akkoc, M Gezer, C Ozdemir, N Bakirci, N N Bahceciler, I B Barlan. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. Allergologia et immunopathologia[En ligne]. 2008 [Consulté le 13 février 2023] 36(5) : 254-8. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/s0301-0546\(08\)75219-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0546(08)75219-4)

DOI : 10.1016/s0301-0546(08)75219-4

112 - Elizur A, Rajuan N, Goldberg M, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. The journal of pediatrics. [En ligne]. 2012 [Consulté le 13 février 2023] 36(5) : 254-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.028>

DOI : 10.1016/j.jpeds.2012.02.028

113 - Farjadian S, Moghtaderi M, Kashef S, Alyasin S. Sensitization to food allergens in Iranian children with mild to moderate persistent asthma. World journal of pediatrics : WJP. [En ligne]. 2012 [Consulté le 13 février 2023] 8(4) : 317-20. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12519-012-0375-z>

DOI : 10.1007/s12519-012-0375-z

114 - K. Aissa, S. Ben Ameer, F. Kamoun, S. Feki, S. Kmiha, H. Aloulou et al. Allergie aux protéines du lait de vache : histoire naturelle et facteurs de persistance. Elsevier Masson SAS [En ligne]. 2016 [Consulté le 13 février 2023]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.09.009>

DOI : 10.1016/j.reval.2016.09.009

115 - Abdellaoui K. L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson (a propos de 20 cas) [Thèse]. Université Sidi Mihammed Ben Abdellah. Faculté de médecine ET de pharmacie. 2010.

116 - Diallo-Chauvin M. Allergie alimentaire chez L'Enfant au Sénégal. Revue française d'allergologie 2014; 54 : 227-32

117 - Ibsaine O. Incidence et facteurs de risque de l'allergie aux protéines du lait de vache en milieu urbain [Thèse]. Alger 2010

118 - Boughellout H, Benatallah L, Zidoune MNI. Prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache chez des enfants agés de moins de 3 ans de la ville de Constantine (Algérie). Rev Fr Allergo Elsevier Masson SAS 2015; 182: 1-5. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.reval.2015.02.182>

DOI: 10.1016/j.reval.2015.02.182

119 - Deepan Panneerselvam, Sarosh Vaqar. Peyer Patches [En ligne]. 2022 [consulté le 14 février 2023]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557457/>

120 - Bouhouia khawla, Ramdane maroua. Etude comparative de la composition physico-chimique du lait bovin et camelin cru / fermenté et leurs effet sur la réaction allergique chez les souris [Thèse].Algérie. Université des frères mentouri-constantine 2020.

121 - D. de boissieu « Allergie aux protéines du lait de vache » réalités pédiatriques n 179, 2013

122 - Jean-Michel Wal. Allergies alimentaires : mécanismes physiopathologiques, identification des allergènes alimentaires[En ligne]. 2004 [consulté le 14 février 2023] ; 18(1) 15-19. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2004.01.008>

DOI : 10.1016/j.nupar.2004.01.008

123 - F Bérard. Hypersensibilité Immédiate[En ligne]. 2004 [consulté le 14 février 2023]. Disponible sur : https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/04/M1_03-Berard_HSI_clinique.pdf

124 – Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève : Medecine et hygiène, Medecine et enfance, 2000, 2-157

125 – Hammami.A, Chala.K. L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) : la place du lait de chamelle comme une nouvelle alternative à la nutrition des personnes allergiques. [Thèse]. Tizi-Ouzou. Université Mouloud Mammeri.2020. Disponible sur :

<https://www.ummtto.dz/dspace/bitstream/handle/ummtto/15236/Hamami%20Amira%20&%20Chala%20Kenza.pdf?sequence=1>

126- Metioui.S. Allergie aux proteines lait de vache. [Thèse].Tlemcen. Université abou bekr belkaid de tlemcen.2017. Disponible sur : <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/10274>

127 - Boukerboua R, Boudarsa R. La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache chez les enfants de 0 à 3 ans dans la Wilaya De Constantine. [Thèse].Algérie. Universite des frères mentouri-constantine 2018.

128 - Dupont C., De Boissieu D. Lait et atopie. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique[En ligne]. 2002 [consulté le 14 février 2023] ; 42(6) 574-582. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(02\)00196-X](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(02)00196-X)

DOI : 10.1016/S0335-7457(02)00196-X

129 - L. Guénard-Bilbault, D.-A. Moneret-Vautrin. Allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant[En ligne]. 2003 [consulté le 14 février 2023] ; 16(1) 36-42. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0987-7983\(03\)90052-1](https://doi.org/10.1016/S0987-7983(03)90052-1)

DOI : 10.1016/S0987-7983(03)90052-1

130 - Alain Morali. Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie[En ligne]. 2004 [consulté le 14 février 2023] ; 47-55. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(04\)80070-2](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(04)80070-2)

DOI : 10.1016/S0338-9898(04)80070-2

131 - Faber C. De nouvelles données sur l'allergie aux protéines du lait de vache. Le quotidien du médecin 2005, 7686.

132 - Aurélie lafitedupont. Les différents laits et leur complexité. Les protéines du lait de vache : aspect nutritionnel et allergie alimentaire. [Thèse].France. Université de limoges 2011

133 D de Boissieu. Allergie aux protéines du lait de vache[En ligne]. 2013 [consulté le 24 mars 2023].Disponible sur http://www.jirp.info/wp-content/uploads/sites/3/2013/06/11_13.pdf

134 - Ancellin, Raphaëlle, France. direction générale de la santé, Berta, Jean-Louis, et al. Allergies alimentaires : connaissances, clinique et prévention. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, 2004.

135 - Bouchetera A. L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson. Epidémiologie clinique et prise en charge. Etude de recrutement de l'ouest algérien [Thèse]. Algérie. Université d'Oran Ahmed ben Bella. 2018

136 - C Dupont, D de Boissieu. Lait et atopie. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique[En ligne]. 2002 [consulté le 24 mars 2023] ; 42(6) 574-582. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(02\)00196-X](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(02)00196-X)

DOI : 10.1016/S0335-7457(02)00196-X

137 - Lignon L, Chiny P. Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutiques ? [Thèse]. France. Université François-Rabelais ; 2013. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734327/document>

138 - Diabi fatima zohra, Diboun khawla. Allergie aux protéines lait de vache [Thèse]. Algérie. Université abou bekr belkaid ; 2014.

139 - C Beauvillain, M Drouet, et G Renier, « Le test d'activation des basophiles », Revue Francophone des Laboratoires[En ligne]. 2008 [consulté le 24 mars 2023]. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)71562-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(08)71562-4)

DOI : 10.1016/S1773-035X(08)71562-4

140 - Eurofins Biomnis, « Test d'activation des basophiles » [consulté le 26 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/test-dactivation-basophiles/>

141 - Katherine M. McKinnon. Flow Cytometry : An Overview[En ligne]. 2018 [consulté le 26 mars 2023]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/cpim.40>

DOI : 10.1002/cpim.40

142 - M. Morisset, F. Codreanu. Intérêt des allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie alimentaire[En ligne]. 2008 [consulté le 26 mars 2023]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.01.02>

DOI : 10.1016/j.allerg.2008.01.02

143 - Vidal. Patricia Thelliez. Allergie aux protéines de lait de vache : quelle prise en charge diététique ? [En ligne]. 2019 [Consulté le 09 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/24002-allergie-aux-proteines-de-lait-de-vache-quelle-prise-en-charge-dietetique.html?fbclid=IwAR1dCx2X29qUc7qrCcxysu0CLwkU2CXKIzaVpb0BVB0IRTXVQdCAI-PvqDA>

144 - Modilac. Diversification alimentaire et APLV chez l'enfant [En ligne]. 2019 [Consulté le 09 mai 2023]. Disponible sur : https://www.modilac.fr/notre-expertise-nutrition/lallergie/diversification-alimentaire-et-aplv-chez-lenfant?fbclid=IwAR1tWewncX8ABZND-Tp2XdMmhj9YDEvzhQMa_Y5mXo_z3AsEqo2d9e9ymQ

145 - S. Viola. Traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache [En ligne]. 2014 [Consulté le 09 mai 2023] ; 27(3) p 122-126. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2014.03.006>

DOI : 10.1016/j.jpp.2014.03.006

146 - B Zepeda-Ortega et al, Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy [En ligne]. 2021 [Consulté le 09 mai 2023]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.608372>

DOI : 10.3389/fimmu.2021.608372

147 - RégalezBébé. Liste des aliments autorisés et interdits en cas d'allergie aux protéines du lait de vache. Disponible sur : <http://www.regalez-bebe.com/uploads/medias/articles/documents/44-liste-des-aliments-autorises-et-interdits-allergie-aux-proteines-du-lait-de-vache.pdf>

148 - Ouaret.M. Taroujit.R. Bourabha.S. Rahmani.L. allergie aux proteines de lait de vache. Université ferhat abbas setif. 2022.

149 - Bouquelet S. Protéine alimentaire. 2016 [Consulté le 09 mai 2023]. Disponible sur : https://biochim-agro.univ-lille.fr/proteines/co/ch4_II_e.html

150 - Hélène Jourdain. Besoins nutritionnels et alimentation de 0 à 12 mois : la place du pharmacien d'officine [Thèse]. UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE 2020. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03208313/document>

151 - Phyto soins. Traitement naturel des allergies par les plantes médicinales. [Consulté le 09 mai 2023] Disponible sur : <https://www.phyto-soins.com/content/12-allergie>

152 - Maret G Traber , Jan F Stevens. Vitamins C and E : beneficial effects from a mechanistic perspective. 2011 [Consulté le 14 janvier 2023] ; 51(5) :1000-13. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>

DOI : 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017

153 – DOU.M, ZERIG.H. Etude comparative entre les différents laits cru « lait de vache et lait de chèvre » dans la région d'El oued. [Thème]. El OUED. Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED.2020. Disponible sur : <http://dspace.univ-eloued.dz/bitstream/123456789/7470/1/589.01.033.pdf>

154– Université Msila. Disponible sur : <http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/8608/3.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

155 – AMROUN.C. Production laitière et qualité physico-chimique du lait de vache dans une exploitation privée de la région d'Ifarhou région d'Ifarhou Ifarhounene (Tizi-Ouzou). [Thème]. Université Mouloud MAMMERRI de TIZI-OUZOU Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques Département Des Sciences Agronomique.2016. Disponible sur : <https://www.ummtto.dz/dspace/bitstream/handle/ummtto/10306/Amroun%20Chafiaa.pdf?sequence=1>

156 – Techno-Science.net. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Sucre-page-4.html>

157 – MemoBio. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible sur : https://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html

158 – Audrey.N, Florence.H, Coline.J, Benoit.B, Aurore.R, Marc.V, Frédéric.B, Jean-François.N. Physiopathologie des Hypersensibilités, Effets indésirables immunologiques des médicaments : aspects cliniques. Université Lyon1, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI. Disponible sur : <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/03/25.02.21-Hypersensibilite-Allergies-medicaments-JF.NICOLAS.pdf>

Résumé

L'APLV est la quatrième allergie alimentaire de l'enfant. C'est une réaction d'hypersensibilité suite à l'ingestion de protéines de lait de vache dont les plus allergisantes sont la β -lactoglobuline et les caséines. L'APLV est responsable d'une variété de symptômes non spécifiques touchant la peau, le tractus digestif et respiratoire. Les mécanismes immunologiques peuvent être médiés ou non par les IgE. Le diagnostic est facilement évoqué en présence de symptômes cliniques immédiats mais devient plus difficile en présence de symptômes digestifs ou cutanés chroniques. Il repose sur plusieurs démarches : l'interrogatoire, l'examen clinique, les tests cutanés, le dosage des IgE et les tests de provocation. Les différents examens dépendent du mécanisme immunologique en cause. Un diagnostic précoce est un facteur de bon pronostic. L'évolution se fait généralement vers l'acquisition d'une tolérance aux PLV. Le traitement diététique de l'APLV repose sur un régime d'exclusion de tout aliment lacté. Si le nourrisson n'est pas allaité, les besoins nutritionnels spécifiques de son âge sont assurés par des formules de substitution à base d'hydrolysats de protéines ou d'acides aminés libres.

Mots clés : L'APLV, β -lactoglobuline, caséines, mécanismes immunologiques, symptômes, diagnostic, traitement diététique.

Abstract

CMPA is the child's fourth food allergy. It's a hypersensitivity reaction following the ingestion of cow's milk proteins whose most allergenic are β -lactoglobulins and caseins. CMPA is responsible for a variety of non-specific symptoms affecting the skin, digestive and respiratory tract. Immunological mechanisms may or may not be mediated by IgE. The diagnosis is easily evoked in the presence of immediate clinical symptoms but becomes more difficult in the presence of digestive or chronic skin symptoms. It's based on several demarches : interrogation, clinical examination, skin tests, IgE assays and provocation tests. The different examinations depend on the immunological mechanism involved. Early diagnosis is a factor in good prognosis. The evolution is generally towards the acquisition of CMP tolerance. The dietary treatment of CMPA is based on an exclusion diet of any dairy food. If the infant is not breastfed, the specific nutritional needs of his age are ensured by substitution formulas based on advanced hydrolysate of proteins or free amino acids.

Keywords : CMPA, β -lactoglobulins, caseins, immunological mechanisms, symptoms, diagnosis, dietary treatment

Annexe 1. Recommandations du comité de nutrition de la société Algérienne de Pédiatrie relatives à la prise en charge diététique de l'APLV

- L'allergie alimentaire plus particulièrement l'APLV, peut se manifester par différents symptômes digestifs, cutanés et respiratoires. Un diagnostic précoce et un régime d'exclusion bien mené sont nécessaires.
- Au cours de la diversification alimentaire, les parents devraient être précisément et régulièrement conseillés afin de choisir correctement les produits de substitutions adéquats. Ils devraient être informés de la non nécessité de limiter d'avantage la diversification.
- Une évaluation nutritionnelle des apports en calcium et vitamine D devrait être nécessaire chez tous les enfants APLV et donc les conseils aux équipes soignantes et aux familles devraient inclure l'importance de ces apports adéquats.
- L'évaluation du métabolisme osseux est recommandée chez un petit sous-groupe de patients APLV et présentant une suspicion de fragilité osseuse à savoir la survenue de fractures, rachitisme, APLV associé à d'autres maladies chroniques, un faible apport en calcium ou en vitamine D, un faible apport énergétique, une période de croissance rapide et une persistance de l'APLV.