

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 15/07/2026

Par Mme CARNET Manon

**L'allaitement peut-il être considéré comme un moyen de prévention des allergies et
de la marche atopique ?**

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur **DEMARET Julie** Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Immunologie, Université de Lille, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur **HERMANN Emmanuel** Maître de conférences des Universités, Immunologie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Mme **LAI Mélissa**, Docteur en pharmacie, Pharmacienne adjointe, Lille

Mme **CEYSSAC Virginie**, Docteur en pharmacie, Pharmacienne adjointe, Lille

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mr Hermann pour sa patience, ses conseils mais aussi l'écoute apportée tout au long de l'élaboration de ma thèse. Je me suis sentie vraiment écoutée, guidée et accompagnée tout du long. Je vous remercie d'être mon directeur de thèse sur un sujet qui m'affectionne tout particulièrement et dont j'ai pris un véritable plaisir à rechercher les informations, mais aussi à créer une fiche qui renforcera sans aucun doute les interactions au comptoir avec les parents et leur enfant.

Je remercie Mme Demaret de me faire l'honneur d'être ma présidente de thèse et de me tenir à ses côtés pour ce moment si important.

Merci à Melissa et Virginie, de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. J'ai évolué à vos côtés de la fin de ma deuxième année de pharmacie jusqu'à mon diplôme. Vous êtes toutes les deux très importantes à mes yeux. Vous êtes plus que de simples collègues, de véritables amies.

Melissa, un grand merci pour ton incroyable gentillesse, ta bienveillance et les journées à tes côtés. Merci d'avoir été à l'écoute de mes questions, de mes doutes, d'avoir été présente dans les moments difficiles rencontrés mais aussi pour ta bonne humeur ! Je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré !

Virginie, une seconde maman à mes yeux, merci d'avoir été présente au quotidien. Je n'ai jamais eu l'impression de te déranger lors de mon expérience à la pharmacie. Je retiens de toi une gentillesse incroyable, une bienveillance, ton humour et tes gâteaux (qui me manquent beaucoup !).

Merci à l'équipe de la pharmacie Babylone de m'avoir redonné confiance en moi, tiré vers le haut, mais aussi pour votre bienveillance. Vous m'avez aidée à évoluer vers la pharmacienne que je suis actuellement. Merci à vous, Mr GRZESKIEWICZ de m'avoir accepté dans votre officine et de m'avoir tant apporté.

Merci à l'équipe de la GPP, vous avez été comme une famille à mes yeux. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés et à évoluer en partant de 0 à maintenant. L'expérience a été plus qu'enrichissante en sortant avec un bagage de connaissances mais aussi en ayant rencontré de très belles personnes qui aujourd'hui sont devenues de véritables ami(e)s.

Ghenima, comment ne pas te citer, camarade de promotion mais aussi une très belle rencontre. Merci à toi, tu es une personne incroyable qui m'a soutenue sans cesse. Je

n'oublierai jamais notre expérience comme pharmaciennes de la nuit. Je te souhaite beaucoup de bonnes choses et de courage !

Maman, Charlotte et Mathéo

Vous êtes tout à mes yeux. J'ai réussi à arriver au bout de ce cursus et je sais à quel point vous avez été à mes côtés depuis la PACES jusqu'à ce jour si important. J'espère que parmi les anges papa nous regarde et est fier de tout ce que l'on a entrepris. Merci à vous trois, je vous aime de tout mon cœur ! Mathéo et Charlotte, je suis fier de vous. Continuez d'avancer. Je serai toujours à vos côtés, telle la grande sœur que vous avez toujours eue.

Alain, sans aucun doute le plus grand soutien que j'ai pu avoir tout du long. T'avoir rencontré a été la plus belle chose qui ait pu m'arriver en 2e année. Merci à toi de me tirer vers le haut, de me rendre heureuse, de me supporter malgré tout ce par quoi nous sommes passés. Tu n'as cessé de me motiver jusqu'à la dernière ligne de cette thèse. Aie confiance en toi, tu es une très belle personne. Je t'aime.

Un grand merci à mes ami(e)s,

Lucie, mon binôme de TP devenue une amie en or, tu sais à quel point tu es importante à mes yeux ! Tu sais déjà tout ! Merci mille fois pour ces merveilleuses années étudiantes et ces belles années à venir !

Mélina, Matthias, Marie D., un groupe de copains hors normes, je suis heureuse de continuer à évoluer à vos côtés dans la vie. Merci pour tous ces moments et ceux à venir. Les années en pharmacie ont été tellement intenses et géniales à vos côtés et encore aujourd'hui.

Marion et Marie P., mes plus anciennes amies, merci à vous deux. Vous comptez énormément à mes yeux. Je ne pourrai jamais être aussi reconnaissante d'avoir des amies comme vous.

Table des matières

Remerciements.....	14
Liste des figures	21
Liste des tableaux	22
Introduction	23
I. Etat des connaissances : la marche atopique et les maladies allergiques	25
A. Généralités	25
1. L'allergie et les allergènes.....	25
2. Définition de la marche atopique.....	26
3. Triade atopique	26
4. Etat des connaissances	28
a) Facteurs de risque	28
(1) Altération de la barrière cutanée et filaggrine	28
(2) Terrain génétique et environnemental	31
(3) Microbiome et son altération.....	32
(4) Théorie hygiéniste.....	33
(5) Dysfonctionnement "social" des cellules et des molécules	35
5. Mécanismes immunologiques.....	37
II. L'allaitement : moyen de prévention des maladies allergiques	45
A. L'allaitement	45
1. Définition et mécanisme.....	45
2. Epidémiologie	46
3. Composition du lait maternel	50
a) Composants nutritionnels	52
(1) L'eau	52
(2) Les protéines et substances azotées	52
(3) Les glucides	54
(4) Les lipides	54

(5) Les enzymes, sels minéraux, vitamines et hormones	56
b) Composants immunologiques	57
(1) Les immunoglobulines et autres substances du système immunitaire	57
(2) Les protéines	59
(3) Les oligosaccharides du lait humain (HMO).....	59
(4) Le lactose et les peptides antimicrobiens (AMP).....	63
(5) Les cellules souches	63
c) Évolution temporelle de la composition.....	63
(1) Facteurs qui influencent la composition du lait maternel	63
4. Formules infantiles commerciales	65
a) Définition du lait infantile	65
b) Composition des laits infantiles commerciaux.....	65
5. Bénéfices reconnus de l'allaitement via les apports nutritionnels et immunologiques du lait maternel.....	66
a) Recommandations actuelles concernant allaitement.....	66
b) Recommandations et inégalités sociales/précarité.....	67
c) Les bienfaits pour le nourrisson.....	68
d) Les bienfaits pour la mère	69
(1) Les bénéfices à court terme	69
(2) Les bénéfices à long terme.....	70
6. Notion de risque chez le nourrisson	70
B. La dermatite atopique.....	72
1. Généralités	72
a) Définition.....	72
b) Clinique	72
c) Mécanisme immunologique	72
(1) Altération de la barrière cutanée.....	73

(2) La pénétration des allergènes et le dysfonctionnement immunitaire de la dermatite atopique.....	74
2. Les facteurs de risque de la dermatite atopique.....	75
a) Les facteurs génétiques.....	75
b) Les facteurs environnementaux.....	75
3. Epidémiologie.....	76
4. La dermatite atopique et sa prévention par l'allaitement.....	76
a) Études observationnelles.....	76
(1) Effet protecteur (ou partiellement protecteur).....	76
(2) Effet protecteur faible / aucun effet significatif.....	77
(3) Cohortes chez les nourrissons à risque atopique.....	77
b) L'intérêt par rapport au lait 1er âge.....	78
c) Études globales.....	78
d) Augmentation du risque et aggravation de la dermatite atopique.....	79
e) Étude interventionnelle.....	80
f) Conclusion des études.....	80
C. Les allergies alimentaires.....	81
1. Définition.....	81
2. Différents types d'allergie.....	82
3. Allergie et intolérance.....	83
4. Mécanisme immunologique.....	83
5. Facteur de risque de l'allergie alimentaire.....	85
6. Épidémiologie de l'allergie alimentaire.....	86
7. Alimentation du nourrisson.....	87
a) Nutrition de 0 à 4 mois.....	87
b) Nutrition entre 4 et 6 mois.....	88
c) Nutrition à partir de 6/8 mois.....	89
d) Nutrition de 1 an à 3 ans.....	90

8. Recommandations en termes d'allaitement	91
a) Alimentation de la mère pendant la grossesse en prévention des allergies alimentaires	91
b) L'allaitement comme moyen de prévention des allergies alimentaires	92
(1) Le passage des allergènes dans le lait maternel	92
9. Recommandations en termes de diversification alimentaire	94
a) Recommandations générales	94
b) Recommandations concernant le choix des préparations pour nourrisson	95
(1) Les laits hypoallergéniques (HA)	95
c) Études complémentaires	96
10. Désensibilisation ou immunothérapie	100
D. L'asthme	101
1. Généralités	101
a) Définition et clinique	101
b) Mécanisme biologique et immunologique	102
2. Les facteurs de risque de l'asthme	104
3. Épidémiologie de l'asthme	105
4. L'allaitement et l'asthme	106
a) Résultats des études observationnelles et de cohorte de naissances	106
(1) Études en faveur de l'allaitement comme moyen de prévention	106
(2) Allaitement et effets diminués voire néfastes	108
(3) Le sexe masculin comme facteur favorisant la respiration sifflante.	108
(4) L'introduction alimentaire et l'asthme	109
(5) La durée de protection de l'allaitement sur l'asthme	110
(6) Effets retrouvés au long cours en fonction de l'âge	110
(7) Méta-analyses	112

III. CONCLUSION	113
Annexes	118
Bibliographie.....	121

Liste des figures

Figure 1 : La marche atopique (4)	27
Figure 2 : Structure de la peau (7)	28
Figure 3 : La couche cornée (7).....	29
Figure 4 : Étiopathogénie multifactorielle et implication possible d'un stress oxydatif accru dans la marche atopique (46)	36
Figure 5 : Évolution générale de la marche atopique et séquence temporelle des principaux facteurs impliqués (46)	39
Figure 6 : Mécanismes immunologiques sous-jacents à la marche atopique (46).....	40
Figure 7 : Inflammation des voies respiratoires, un organe éloigné de la peau lors de la marche atopique (46)	43
Figure 8 : Anatomie de la poitrine (58).....	45
Figure 9 : Carte de la répartition mondiale de l'allaitement maternel à 12 mois (70).....	50
Figure 10 : Cellules présentes dans le lait maternel humain (79).....	58
Figure 11 : Structure des principaux oligosaccharides du lait maternel (87).....	60
Figure 12 : Schéma du bilan des effets bénéfiques des oligosaccharides du lait maternel sur la santé des nouveau-nés (87)	61
Figure 13 : Structure schématique de la barrière cutanée et modèle « brique et mortier » (153).....	73
Figure 14 : Les anomalies de la barrière cutanée et le dysfonctionnement immunitaire, principales caractéristiques de la dermatite atopique. (153)	74
Figure 15 : Mécanisme d'action immunologique de l'allergie. (179).....	84
Figure 16 : Carte mondiale estimant la prévalence des allergies alimentaires dans le monde selon le diagnostic clinique (en gras), et les allergies alimentaires auto-déclarées (entre parenthèses).Le diagnostic clinique des allergies alimentaires est défini comme une allergie alimentaire confirmée par un médecin sur la base d'antécédents évocateurs et d'IgE spécifiques à l'allergène, mises en évidence par des tests cutanés et/ou le dosage des IgE , ou sur la base d'une allergie alimentaire confirmée par un test de provocation. Les différents groupes d'âge sont représentés par différentes couleurs (adultes en bleu ; enfants en rouge ; et tous les groupes d'âge , y compris les adolescents en vert) (185).....	87
Figure 17 : Mécanisme d'action de l'asthme (231)	103

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition colostrum versus composition du lait mature (76).....	51
Tableau 2 : Tableau comparatif concernant les différences de composition entre le lait maternel et les formules infantiles commerciales. (110–117).....	65
Tableau 3 : L'allaitement maternel et les conséquences (selon des méta-analyses) (135)70	
Tableau 4 : La diversification alimentaire de l'enfant jusqu'à 3 ans (188).....	89
Tableau 5 : La diversification alimentaire de l'enfant jusqu'à 3 ans (188).....	91
Tableau 6 : Résumé des lignes directrices de l'addendum 1, 2 et 3 (217).....	96

Introduction

Au cours des dernières années, la prévalence des maladies atopiques telles que la dermatite atopique, l'asthme et les allergies alimentaires a considérablement augmenté tout particulièrement dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, la dermatite atopique touche 20% des enfants dans certaines populations occidentales (1), tandis que l'asthme demeure la maladie chronique la plus fréquente en pédiatrie(2,3). Les mille premiers jours constituent une période cruciale pour le développement du nourrisson et pour la maturation du système immunitaire où les interactions avec l'environnement, l'alimentation, le microbiote intestinal ou encore les facteurs génétiques viennent participer à l'équilibre immunitaire (4).

Le concept de « marche atopique » décrit l'évolution séquentielle des manifestations allergiques au cours de la petite enfance débutant par la dermatite atopique avant l'apparition secondaire d'allergies alimentaires, de la rhinite allergique et de l'asthme devenant un enjeu majeur de santé publique en pédiatrie. Cette évolution n'est toutefois pas systématique (5).

Les répercussions de ces pathologies, liées à leur fréquence croissante, entraînent des répercussions importantes sur la qualité de vie du patient, mais aussi sur le coût qu'elles engendrent pour les systèmes de soins. Ces pathologies sont le résultat de différents facteurs complexes entre prédispositions génétiques, facteurs environnementaux précoces et l'influence du développement du système immunitaire (6).

Parmi ces facteurs, l'alimentation du nourrisson occupe une place importante et préoccupe davantage les parents. L'Organisation mondiale de la Santé recommande l'allaitement comme mode d'alimentation exclusif pendant les six premiers mois de vie liés aux bénéfices que cela procure autant à la maman qu'au nourrisson (7).

En France, selon l'étude Epifane de 2021, près de 77% des enfants sont allaités à la maternité même si la durée d'allaitement reste inférieure aux recommandations (8). Dans ce contexte, l'allaitement maternel suscite un intérêt étant donné les propriétés nutritionnelles, immunologiques et microbiotiques. La question de la prévention primaire, ainsi que l'efficacité que celle-ci pourrait conférer, reste ainsi un sujet majeur de recherche.

Le pharmacien, un acteur majeur de santé publique, occupe une place importante et privilégiée dans l'accompagnement des parents et de leur nourrisson dans la promotion de l'allaitement maternel et la prévention des pathologies.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est d'analyser les données scientifiques et littéraires concernant l'impact que peut avoir l'allaitement maternel sur la prévention des maladies atopiques chez l'enfant.

Dans un premier temps, un état des connaissances sur la marche atopique sera présenté ainsi que les mécanismes immunologiques qui en découlent, suivi d'explications concernant l'allaitement puis de la description des pathologies immunologiques retrouvées dans la marche atopique.

Pour conclure, les études concernant l'allaitement et la prévention des pathologies allergiques seront présentées en lien avec les recommandations actuelles.

Afin de conclure l'ensemble des éléments ci-dessus, une fiche permettant au pharmacien d'officine de présenter les informations au patient concernant l'allaitement et les maladies atopiques est présente en annexe.

I. Etat des connaissances : la marche atopique et les maladies allergiques

A. Généralités

1. L'allergie et les allergènes

L'allergie est une hypersensibilité de l'organisme à des substances généralement inoffensives que l'on peut retrouver dans l'environnement, une réponse excessive et inappropriée de l'organisme à un antigène étranger.

L'atopie est une réponse immunitaire exagérée à médiation IgE, qui est un trouble d'hypersensibilité de type I. En d'autres termes, l'atopie est une prédisposition à développer des allergies.

Les allergènes sont d'origine naturelle (plantes, pollens, spores de moisissures, acariens, aliments,) ou chimiques (produits transformés de l'alimentation, produits d'hygiène et cosmétiques, ménagers, nettoyeurs, ...).

Pour ce faire, le corps va chercher à se protéger de cet allergène en produisant des anticorps ou en réagissant au niveau des cellules responsables des réactions allergiques (9).

Les réactions d'hypersensibilité sont retrouvées dans une subdivision en 4 types (I à IV) d'après la classification de Gell et Coombs (10).

Dans ce cadre, nous allons nous intéresser aux réactions d'hypersensibilité de type I.

Les réactions de type I (hypersensibilité immédiate) sont médiées par les IgE.

L'antigène se lie à des IgE préalablement fixées aux mastocytes tissulaires et aux basophiles sanguins, déclenchant la libération de médiateurs préformés (p. ex., histamine, protéases, facteurs chimiotactiques) et la synthèse d'autres médiateurs (p. ex., prostaglandines, leucotriènes, facteur d'activation plaquettaire [platelet-activating factor], cytokines). Ces médiateurs provoquent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire, une hypersécrétion de mucus, une contraction des muscles lisses et une infiltration tissulaire par des éosinophiles, des lymphocytes T de type 2 helper (TH2) et d'autres cellules inflammatoires.

Les réactions d'hypersensibilité de type I se développent en moins d'une heure après l'exposition à l'antigène.

Les réactions de type I sont à l'origine de toutes les manifestations atopiques telles que :

- La dermatite atopique

- La rhinite
- Asthme
- Allergie alimentaire

Les troubles atopiques affectent le plus souvent le nez, les yeux, la peau et les poumons. Ces pathologies comprennent la conjonctivite, l'eczéma atopique (le type d'eczéma le plus fréquent), les troubles pulmonaires allergiques (l'asthme allergique).

2. Définition de la marche atopique

Des études ont indiqué que les maladies allergiques surviennent dans un ordre temporel : de la dermatite atopique et de l'allergie alimentaire dans la petite enfance à l'évolution progressive vers l'asthme allergique et la rhinite allergique dans l'enfance. Ce phénomène est défini comme la « marche atopique ». La présence d'une affection allergique augmente le risque de développement d'autres affections. C'est le caractère additif de la marche atopique.

La marche atopique se rapporte à la progression des manifestations allergiques dans un ordre précis, à commencer par la plus courante : l'eczéma, que l'on retrouve souvent en première ligne — pas systématiquement — dans les premiers mois de vie de l'enfant, suivi des allergies alimentaires, de la rhinite allergique et de l'asthme (11).

Une personne qui est atteinte d'eczéma ne souffrira pas nécessairement d'asthme et d'allergies, mais ces affections sont très courantes chez les personnes eczémateuses. Cela reste une notion intéressante mais il n'y a rien d'obligatoire.

Au cours de la progression des manifestations de l'atopie, un individu souffrant d'eczéma pourra être plus susceptible d'être atteint d'asthme ou encore de rhinite par exemple. On retrouve les trois affections telles que l'eczéma, l'asthme ou encore les allergies, nommées « la triade atopique ».

3. Triade atopique

Le Dr Aaron Drucker (dermatologue torontois) explique cette triade et la marche atopique, mais surtout dans quelle séquence ces affections se manifestent habituellement. « *Des chercheurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle l'altération de la barrière cutanée associée à l'eczéma fait en sorte que les allergènes pénètrent la peau, ce qui rend les patients plus*

susceptibles d'avoir une réaction immunitaire touchant les poumons ou l'appareil digestif. De nombreuses preuves scientifiques appuient ce concept de progression de l'eczéma vers d'autres affections atopiques. Quoi qu'il en soit, il ne s'applique pas à tous : les personnes atteintes d'eczéma ne souffriront pas toutes d'allergies ou d'asthme, et si elles présentent effectivement plusieurs affections atopiques, celles-ci n'apparaissent pas toujours dans cet ordre. » (12)

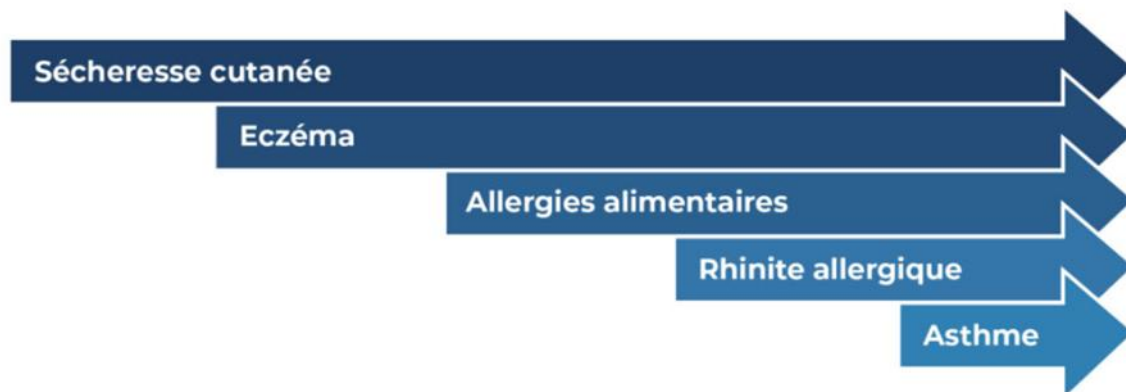


Figure 1 : La marche atopique (12)

La sécheresse de la peau est le point de départ de la marche atopique et évolue vers la dermatite atopique. Les symptômes de certains patients persistent pendant plusieurs années, tandis que d'autres peuvent disparaître avec le vieillissement.

« Les comorbidités sont des affections qui coexistent chez une même personne. On les étudie en observant quelles affections tendent à se regrouper chez les patients. Mis à part les comorbidités atopiques connues (asthme et allergies), d'autres ont été associées à l'eczéma, comme certains **troubles de santé mentale**, par exemple la **dépression et l'anxiété**. » (12).

D'autres facteurs sont associés à l'apparition du premier point de départ qui est la dermatite atopique. À cela, nous pouvons associer des facteurs internes et externes à l'apparition de la triade atopique. Des études récentes mettent en cause la gravité et la persistance de la maladie, l'âge d'apparition, les antécédents atopiques parentaux, les mutations de la filaggrine (*FLG*), la polysensibilisation et l'environnement non rural parmi les facteurs de

risque de développement de comorbidités atopiques multiples chez les jeunes enfants atteints de maladies allergiques (13).

4. Etat des connaissances

a) Facteurs de risque

(1) Altération de la barrière cutanée et filaggrine

Le défaut de la barrière cutanée est la principale déficience dans les affections atopiques (14).

Les mécanismes de développement de comorbidités atopiques après l'apparition de la maladie allergique sont mal compris, mais peuvent impliquer l'altération de la barrière cutanée, ce qui facilite la sensibilisation et une perméabilité cutanée.

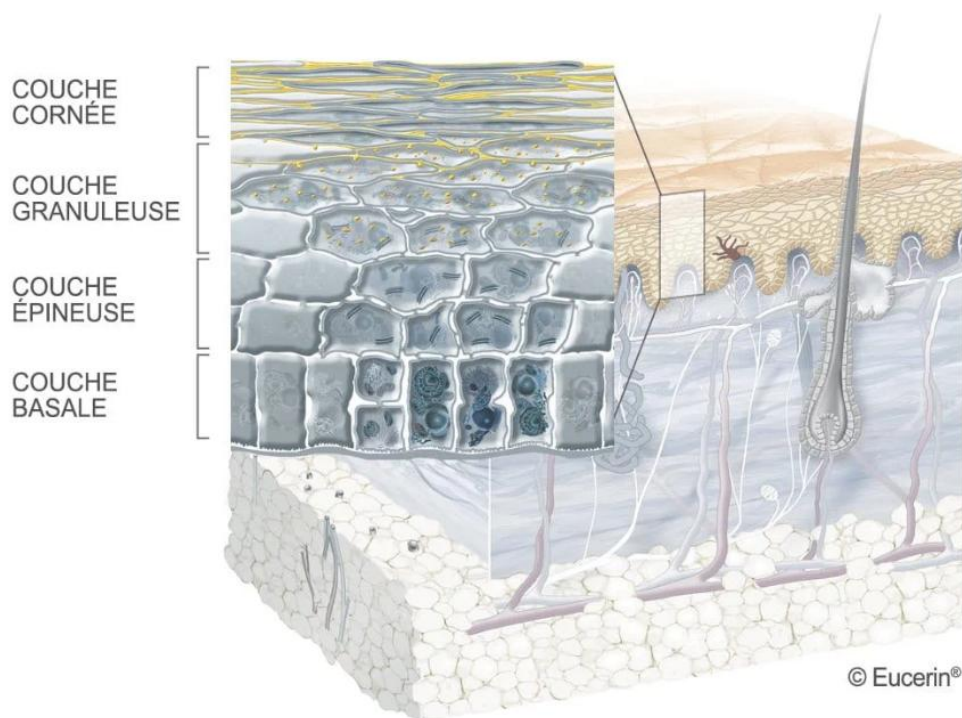


Figure 2 : Structure de la peau (15)

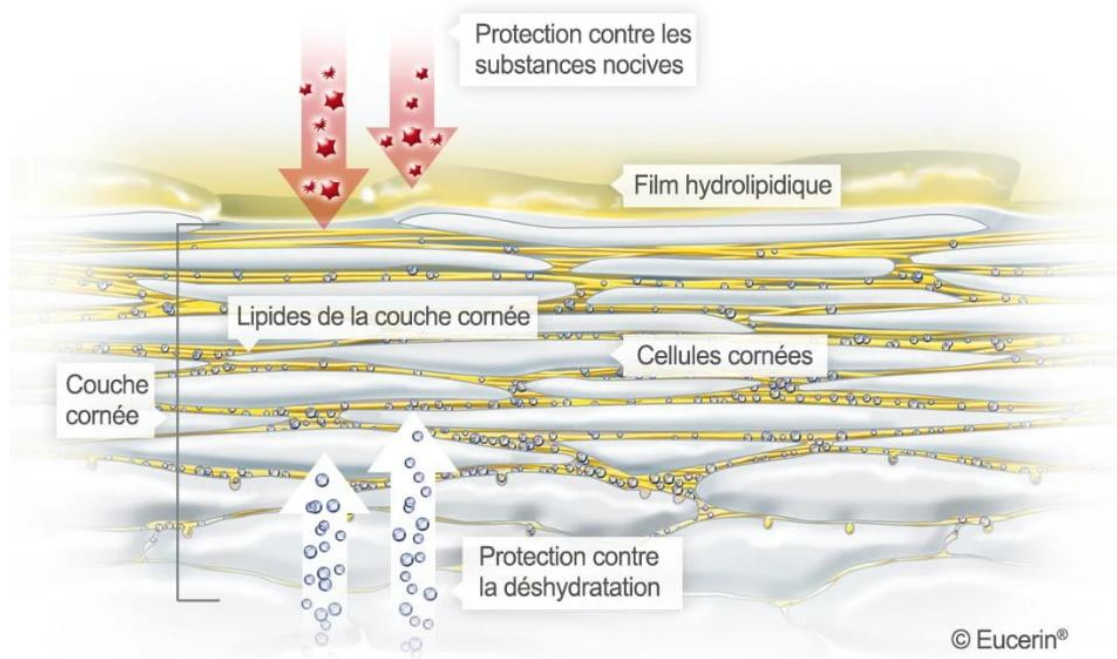


Figure 3: La couche cornée (15)

La barrière épidermique comporte trois éléments majeurs :

- La couche la plus externe : le stratum corneum appelé la couche cornée, qui assure en superficie une barrière air-liquide recouverte d'un film hydrolipidique, les jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse (barrière liquide-liquide), et les cellules de Langerhans qui captent les antigènes (barrière immunologique) (16).

Cette barrière altérée chez de nombreux patients est liée à un facteur prédisposant.

La filaggrine est une protéine majeure de la couche cornée et permet une agrégation des cellules de la couche cornée entre elles, principalement par les filaments de kératine. Elle permet un maintien de la barrière cutanée. Cette protéine est essentielle à la construction de la barrière hygroscopique de la couche cornée (aussi appelée facteur hydratant naturel). En résumé, la filaggrine est une protéine majeure qui remplit le cytoplasme des cornéocytes. Il agrège les fibres de kératine et ses produits de dégradation servent de facteurs d'hydratation, indiquant que la filaggrine joue un rôle important dans le maintien de la fonction de barrière cutanée, la rétention de l'humidité et l'abaissement du pH (17).

Le film protecteur peut être altéré par le biais de certaines anomalies telles que des mutations du gène de la filaggrine :

- La peau devient alors poreuse, laissant s'échapper l'eau responsable de la sécheresse cutanée.
- La fragilité de la barrière cutanée laisse pénétrer des substances de l'environnement extérieurs agressives.
- La peau est sensibilisée aux allergènes et autres irritants.

Génétiquement, certaines personnes vont avoir un dérèglement du système immunitaire. Cette barrière cutanée fragilisée et perméable laisse entrer des substances qui déclencheront des réactions inflammatoires qui n'ont pas lieu d'être chez une personne dite normale.

Dès lors que l'on retrouve une mutation dans le gène qui code la filaggrine et que le patient développe une dermatite atopique, le risque d'être atteint d'une pathologie qui suit le schéma de l'atopie est plus élevé.

Une mutation du gène de la filaggrine est détectée chez près de 30% des patients atteints de dermatite atopique.(18) À partir de la cohorte Breathe, il a été montré que les patients porteurs de la mutation nulle R501X à la filaggrine et développant une dermatite atopique, étaient à risque d'asthme, dont la sévérité était de surcroît plus importante (19).

Des polymorphismes du gène CLDN-1 codant pour la claudine-1 sont associés à la dermatite atopique, et une diminution de l'expression des claudines-1, -4 et -23 a été observée dans la peau des patients atteints de dermatite atopique (20–22).

Parmi les autres facteurs contribuant à l'altération de l'épiderme figure une diminution du taux de céramides dans la couche cornée, entraînant une perte insensible en eau (23). Chez les patients atteints de dermatite atopique, le taux de céramides à chaîne très courte est significativement augmenté, tandis que le nombre de céramides à chaîne longue diminue.

Les auteurs ont montré, chez les enfants présentant une dermatite atopique avant trois ans, que l'association d'une mutation nulle pour la filaggrine et d'une sensibilisation alimentaire (< trois ans) était associée à un risque d'asthme de 100 %, plus sévère (VEMS/CV à 13 ans significativement abaissé).

Cette population, engagée dans la maladie atopique, pourrait donc potentiellement bénéficier de mesures préventives. La dermatite atopique est devenue un prototype des maladies inflammatoires de la barrière épithéliale.

La clarification des événements moléculaires qui sous-tendent la fonction barrière épidermique et son dysfonctionnement dans la dermatite atopique devrait à terme modifier les attitudes thérapeutiques préventives et curatives, avec un fort impact en santé publique.

(2) Terrain génétique et environnemental

L'environnement en tant que tel influence une prédisposition génétique.

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le développement de la dermatite atopique en comprenant les changements climatiques, les polluants atmosphériques, les irritants, la dureté de l'eau, l'alimentation, la vie urbaine et d'autres facteurs.(18)

Les conditions socio-économiques associées à un style de vie plutôt urbain « occidentalisé » marqué par un « trop d'hygiène » ont été impliquées par beaucoup d'auteurs (24).

La dermatite atopique touche principalement les enfants vivant en zone urbaine ou dans les pays à haut revenu et la prévalence a augmenté au cours des 30 dernières années; jusqu'à 20% des enfants et 10% des adultes dans les pays à haut revenu sont touchés (25,26).

Bien que la dermatite atopique se développe généralement avant l'âge de 5 ans, dès l'âge de 3 mois, la dermatite atopique peut également débuter à l'âge adulte avancé.

Cependant, le fait que les facteurs d'environnement irritants/allergéniques puissent modifier les barrières épithéliales, notamment la peau, était mal pris en compte (27). En effet, la plupart des recherches étiologiques étaient focalisées sur les perturbations immunologiques « centrales » (non associées aux barrières épithéliales), surtout depuis la découverte des immunoglobulines E et leur élévation, parfois extrême, au cours de la dermatite atopique (28).

Des travaux illustrent l'importance des interactions entre le terrain génétique et l'environnement. Une étude a évalué le risque de maladie respiratoire allergique au regard de l'exposition aux acariens et aux endotoxines (premier trimestre de vie)(29). Si l'exposition à des concentrations élevées d'acariens augmente le risque d'asthme, de façon significative, les auteurs ont montré que la charge en endotoxines agissait comme facteur protecteur,

rejoignant la théorie hygiéniste. De nombreux gènes ont été associés à des pathologies, comme dans le cadre de la dermatite atopique : des gènes de la barrière épidermique, associés à la filaggrine, comme des gènes de la protéase épidermique (kallikréines, cathepsines, caspase 14) et leurs inhibiteurs (SPINK5, cystatine A), OVOL1, qui est un répresseur transcriptionnel de type ovo (ovo-like transcriptional repressor) — facteur de transcription qui régule l'expression de FLG (30–32).

(3) Microbiome et son altération

La peau constitue la principale barrière entre notre organisme et l'extérieur ; ainsi, la diversité des environnements influence la diversité microbienne de la peau.

Celle-ci comporte une diversité bactérienne riche avec des souches comme des Actinobactéries, des Firmicutes, des Protéobactéries et des Bactériodètes, en particulier les genres *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*.(33)

Certains mécanismes permettent à ces bactéries commensales cutanées de contribuer à la fonction immunitaire. En occupant une niche écologique, elles évitent que des bactéries pathogènes s'investissent, tandis que d'autres luttent contre les pathogènes en ayant des propriétés antibactériennes, par exemple (34).

Cependant, tout change en cas de dysbiose, un déséquilibre de la composition quantitative et qualitative du microbiote cutané dû à des facteurs internes ou externes défavorables. La dermatite atopique est l'une des maladies de peau dont on suppose qu'elle est associée à l'apparition de cette dysbiose.

Le microbiote intestinal entre en jeu par le biais de l'axe intestin-peau dans l'apparition et l'exacerbation de la dermatite atopique(35). Cette modification de la composition du microbiote digestif serait associée à des symptômes d'allergie mais aussi d'asthme.(36,37) Le microbiote intestinal est le plus grand organe endocrinien, source de nombreux métabolites de type hormonal et de molécules de signalisation (38–40). Sa grande diversité constitue un facteur protecteur régulant les réponses immunitaires de l'hôte (41). Il module l'homéostasie du système immunitaire inné et adaptatif via ses métabolites, tels que les acides gras à chaîne courte, les acides aminés, les vitamines et les produits du métabolisme des acides biliaires (42).

La formation du microbiote intestinal est un processus dynamique qui débute in utero, où le tractus intestinal fœtal est stérile à la naissance, et dont la composition s'équilibre plus ou

moins au moment de l'arrêt définitif de l'allaitement et du passage à l'alimentation solide, vers l'âge de 2 à 3 ans, lorsque le microbiote de l'organisme adopte la composition qu'il conservera dans des conditions physiologiques jusqu'à l'âge adulte (43). Notre contact avec les bactéries commensales a permis au système immunitaire de les distinguer des pathogènes. Il est donc recommandé de favoriser le développement de la flore intestinale physiologique dès l'enfance et jusqu'à un âge minimum de 2 à 3 ans.

Les micro-organismes en symbiose avec l'hôte sont essentiels au développement et au maintien de kératinocytes et d'un épiderme sain. Les communautés microbiennes contribuent significativement à l'homéostasie et à la régulation de la fonction immunitaire. Les altérations du microbiote entraînent des répercussions.

Plusieurs études ont montré que le développement de la colonisation de la microflore dans la petite enfance pourrait affecter le développement d'une maladie allergique ou la désensibilisation alimentaire. Par conséquent, une exposition massive aux allergènes à un dysfonctionnement génétique de la peau dans la petite enfance et un déséquilibre de la microflore pourraient être nécessaires au développement de la marche atopique.

En effet, la dysbiose a été étudiée et retrouvée comme un facteur majeur contribuant au développement des maladies atopiques telles que la dermatite atopique par l'influence du microbiote intestinal qui aurait un impact sur la composition du microbiote cutané.

Le microbiote cutané renforce la barrière cutanée et régule la réponse immunitaire via l'implication de métabolites bactériens (acides gras à chaîne courte, voie de signalisation de l'axe intestin-peau).

La dermatite atopique peut être modifiée par la prise d'antibiotiques, des modifications alimentaires ou encore le mode de vie et l'hygiène(18).

(4) Théorie hygiéniste

Dans le cadre des maladies allergiques (les allergies alimentaires, la dermatite atopique ou encore l'asthme), l'idée de l'environnement et de l'hygiène aurait un impact sur le dysfonctionnement du système immunitaire, responsable de l'apparition des pathologies telles que les maladies allergiques citées. En effet, la propreté serait associée au développement d'allergies puisqu'un environnement dit "trop propre" serait responsable de ce dysfonctionnement comme le proposait Strachan en 1989 et donc plus susceptible d'être concerné par l'allergie. On parle de théorie hygiéniste. Une hypothèse non prouvée

concernant l'hygiène suggère que la diminution de l'exposition au cours de la petite enfance à des agents infectieux (c'est-à-dire, en raison d'une hygiène plus rigoureuse à la maison) peut conduire à une augmentation de l'auto-immunité contre des protéines du soi et au développement des maladies atopiques (44).

Les chercheurs ont inclus dans cette théorie une autre hypothèse : la diversification de la flore bactérienne.

Plus la diversification bactérienne est importante (en famille, en genres bactériens), plus nous diminuons le risque d'être atteints d'une maladie allergique. Une exposition environnementale à ces bactéries permet un enrichissement de cette flore. Une fois diversifiée dans la petite enfance, la flore est dite stable dans le temps.

L'individu se retrouve confronté à certaines étapes du début de la vie qui affectent la diversité et la composition de la flore intestinale : la grossesse, l'accouchement et l'alimentation du nourrisson/bébé.

Lors de la grossesse, la maman est contrainte par différents facteurs tels que le stress, la prise de probiotiques ou encore l'administration d'antibiotiques. Les chercheurs pensaient qu'en période prénatale, l'environnement intra-utérin était stérile jusqu'à la découverte, dans le méconium, d'un certain nombre de bactéries, permettant de supposer la colonisation intestinale du bébé lors de la grossesse, mais aussi l'impact en cas de facteurs extérieurs qui interagissaient avec la maman et la flore du bébé.

Le type d'accouchement

Lors d'un accouchement dit vaginal, le bébé entre en contact avec la flore bactérienne intestinale et vaginale de la maman. La flore est plus riche pour un bébé né par voie basse que pour un bébé né par césarienne, contraint à un environnement stérile.

L'allaitement

L'allaitement apporte une grande diversité de bactéries et enrichit la flore intestinale du bébé par rapport à celle des bébés nourris au lait maternisé. De plus, l'allaitement assurerait l'établissement d'une flore intestinale spécifique assurant une certaine protection dans le cas spécifique de la maladie coéliquue (45).

On ne peut dire avec certitude quels facteurs influencent le développement des maladies allergiques. Les conclusions des recherches sont parfois contradictoires, et d'autres études devront être effectuées pour que l'on puisse confirmer l'hypothèse hygiénique dans son

ensemble. La flore intestinale et l'exposition aux microbes durant les périodes prénatales et postnatales jouent un rôle déterminant dans le développement des maladies allergiques.

L'exposition environnementale aux acariens, par exemple, illustre l'importance des interactions entre le terrain génétique et l'environnement comme illustré dans des travaux qui ont évalué le risque de maladie respiratoire allergique en regard de l'exposition aux acariens et aux endotoxines durant le premier trimestre de vie (29). Une exposition à des concentrations élevées d'acariens augmente le risque d'asthme ; de façon significative, les auteurs ont montré que la charge en endotoxines agit comme facteur protecteur rejoignant la théorie hygiéniste.

(5) Dysfonctionnement “social” des cellules et des molécules

(a) Implication potentielle du stress oxydatif

Les facteurs environnementaux, génétiques et le dérèglement du système immunitaire sont impliqués dans la progression de la marche atopique ainsi que les espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Les espèces réactives de l'oxygène vont favoriser l'inflammation tissulaire, altérer la barrière cutanée, la surexpression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires.

On retrouve le cas du stress oxydatif qui est un déséquilibre entre la manifestation des ERO (= espèces réactives de l'oxygène) et la capacité du système biologique à détoxifier facilement les intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages qui en résultent.

Ces ERO sont produites par différents types de cellules telles que les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes cytotoxiques, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et d'autres cellules résidentes (46–48).

En perturbant l'état redox normal des cellules, on induit des effets toxiques qui endommagent tous les composants cellulaires dont particulièrement les lipides, les protéines et l'ADN (49,50).

Par conséquent, le stress oxydatif peut provoquer des perturbations dans les mécanismes de signalisation redox qui contrôlent diverses fonctions cellulaires, telles que l'activation/inhibition enzymatique, la transduction du signal membranaire, la liaison au

facteur de transcription/l'expression génique, la prolifération/apoptose et l'ontogenèse des cellules précurseurs.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) favorisant l'inflammation tissulaire, les altérations de la barrière cutanée et la surexpression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif contribue probablement à la progression de la marche atopique (51–53).

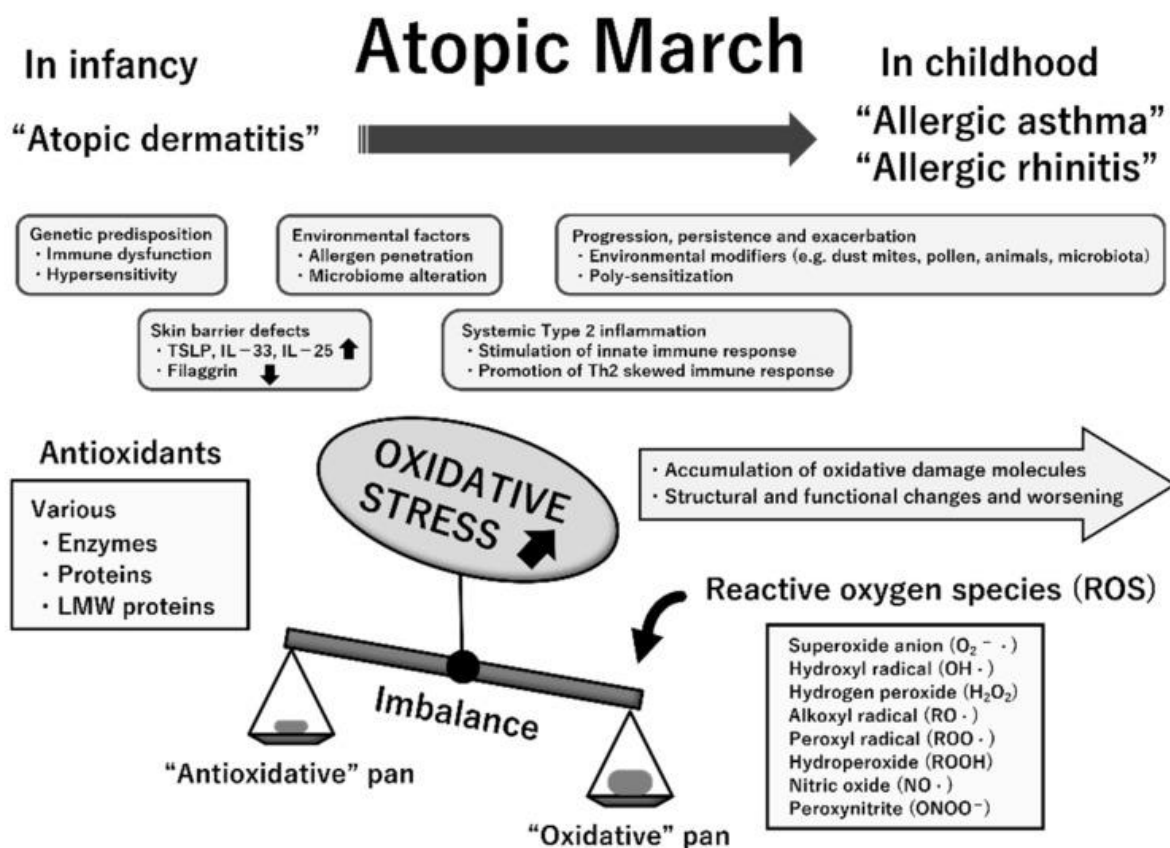


Figure 4 : Étiopathogénie multifactorielle et implication possible d'un stress oxydatif accru dans la marche atopique (54)

(TSLP, lymphopoïétine stromale thymique ; IL, interleukine. LMW, faible poids moléculaire.)

À droite du schéma, les ERO sont des entités chimiquement réactives contenant de l'oxygène, sous forme de radicaux oxygénés ou non radicalaires, comme les radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) , hydroxyle ($OH^{\cdot}$), alcoxyle ($RO^{\cdot}$), peroxyde ($ROO^{\cdot}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) , l'oxyde nitrique ($NO^{\cdot}$) et le peroxynitrite ($ONOO^-$) .

Le stress oxydatif est accru, créant un déséquilibre entre la production d'ERO et le mécanisme de défense antioxydant, responsable de lésions et d'un dysfonctionnement macromoléculaire. Les mécanismes de défense antioxydants endogènes, qui limitent l'excès d'ERO, contiennent diverses enzymes, protéines et molécules de faible poids moléculaire (46).

Un stress oxydatif chroniquement accru peut contribuer à la progression, à la persistance et à l'exacerbation de l'inflammation allergique, conduisant ainsi à la marche atopique. Cette hypothèse repose principalement sur des études cliniques antérieures ayant mis en évidence le lien entre les lésions oxydatives attribuables aux ERO (quantifiées par la mesure de biomarqueurs spécifiques) et la pathogenèse et la progression de ces maladies atopiques.

La dermatite atopique n'est donc pas qu'une maladie cutanée mais aussi systémique.

Pour appuyer les éléments précédents, au cours d'études antérieures, des biomarqueurs du stress oxydatif ont été dosés dans des échantillons de sang, d'urine, de liquide de lavage nasal, de liquide de lavage broncho-alvéolaire et de condensat d'air expiré (CAE) chez des enfants atteints de diverses affections allergiques (46,49,55).

Les études ont caractérisé les enfants à haut risque de marche atopique à l'aide de biomarqueurs oxydatifs spécifiques (par exemple, les taux sanguins ou urinaires de 8-OHdG ou de 8-isoprostane, les taux sanguins de MDA, les hydroperoxydes totaux, l'équilibre thiol-disulfure dynamique ou les enzymes antioxydantes dans le plasma ou les érythrocytes) (54,56–58).

5. Mécanismes immunologiques

L'histoire naturelle des maladies allergiques que l'on rencontre au cours de la petite enfance et de l'enfance est une progression d'affections allergiques qui ont tout de même des facteurs

génétiques et environnementaux prédisposants communs. Ce phénomène associé à l'atopie se réfère, d'un point de vue immunologique, étroitement à un médiateur : l'IgE, porteuse de l'hypersensibilité.

Dans le contexte des allergies, il est à noter que l'IgE n'est pas présente dans toutes les maladies dites "atopiques".

La caractéristique immunologique qui est retrouvée correspond à un ou plusieurs T auxiliaires de type 2 (TH2), spécifiques aux allergènes, caractérisés par une phase effectrice de type 2 produisant des cytokines comme l'IL-4, l'IL-5 ou l'IL-13 conduisant à la génération d'IgE spécifiques, l'activation de granulocytes et d'autres caractéristiques innées (production de mucus, œdème).

L'atopie est donc reconnue actuellement comme un facteur prédisposant au développement des maladies allergiques, comme vu précédemment.

Pour simplifier, l'atopie correspond à un ensemble d'affections allergiques qui ont un fondement génétique selon la Société canadienne de l'eczéma.

L'atopie est considérée comme une hypersensibilité que certains individus peuvent avoir à des substances retrouvées dans l'environnement.

Elle est définie comme une propension personnelle et/ou familiale à produire des anticorps IgE et une sensibilisation en réponse à des déclencheurs environnementaux.

Lors du développement de la marche atopique chez les personnes vulnérables, l'allergie alimentaire peut être associée à un asthme allergique et à une rhinite allergique.

La marche atopique est causée par de multiples voies immunologiques, notamment l'exposition aux allergènes, les polluants environnementaux, le dysfonctionnement de la barrière cutanée, l'inflammation de type 2 et le stress oxydatif, qui favorisent la progression de la marche atopique.

La marche atopique se développe en général avant l'âge de 6 mois et 5 ans (59). La prévalence des symptômes va atteindre un sommet à l'âge de deux ans et plus. Environ la moitié des enfants atteints de la marche atopique entrent en rémission à l'adolescence, tandis que la marche atopique persiste à l'âge adulte dans la moitié restante (60).

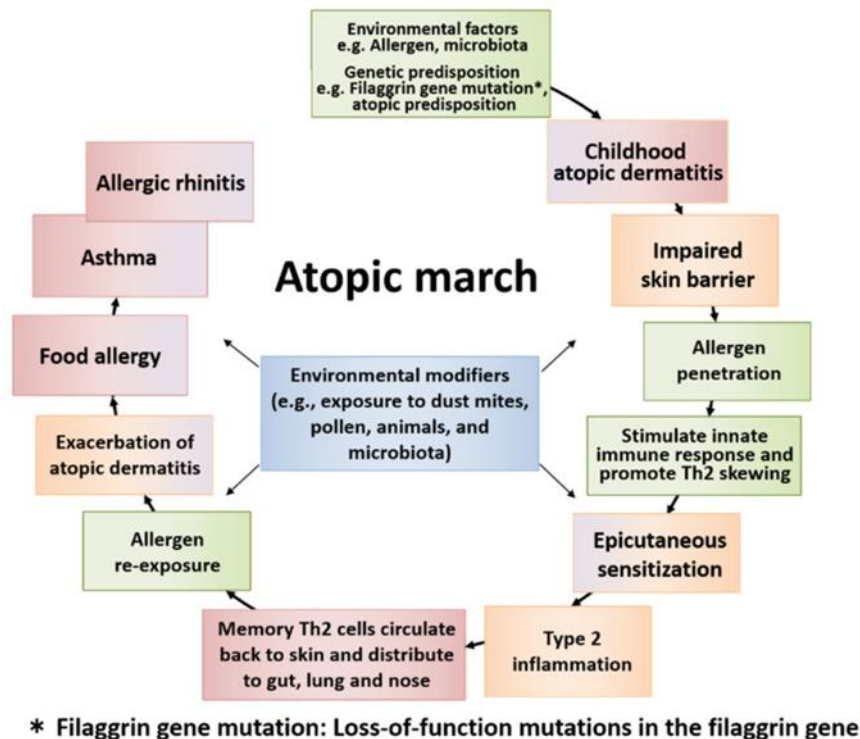


Figure 5 : Évolution générale de la marche atopique et séquence temporelle des principaux facteurs impliqués (54)

La marche atopique peut toucher différents organes, caractérisée par le développement séquentiel de différents allergènes causaux avec l'âge. La dermatite atopique se développe généralement en premier, sur la base d'une prédisposition génétique et/ou de facteurs environnementaux. Le dysfonctionnement de la barrière cutanée induit par la dermatite atopique facilite la pénétration de l'allergène dans l'organisme, provoquant une sensibilisation épicutanée et une inflammation de type 2 chez certains enfants. Ensuite, les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) mémoires retournent à la peau et exacerbent la dermatite atopique. Ces cellules migrent ensuite vers l'intestin, les poumons et le nez. Les patients développent des allergies alimentaires, un asthme allergique et une rhinite allergique, avec une sensibilisation accrue aux allergènes alimentaires et/ou environnementaux, ce qui déclenche la marche atopique.

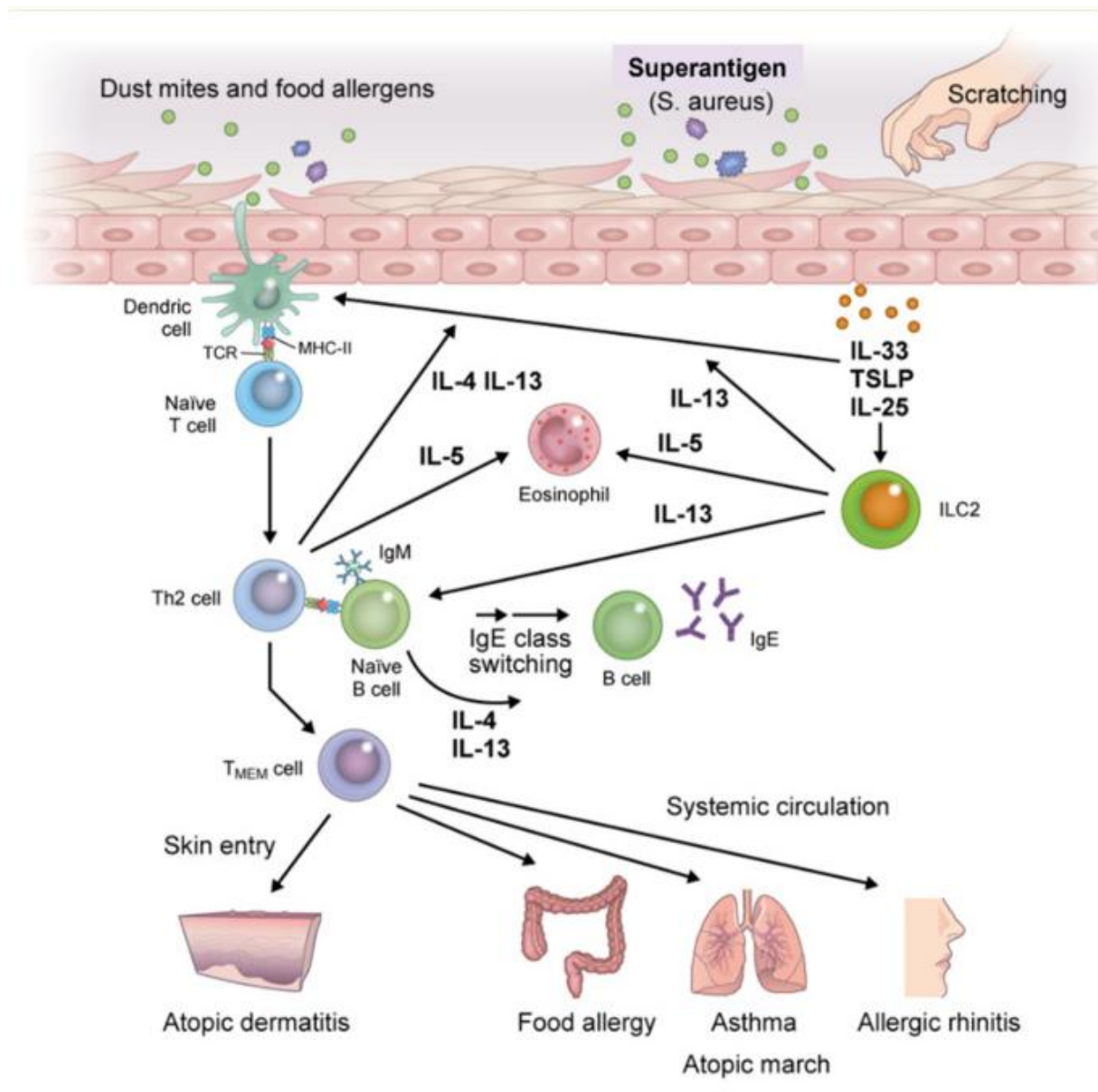


Figure 6 : Mécanismes immunologiques sous-jacents à la marche atopique (54)

Un modèle possible de la contribution du dysfonctionnement de la barrière cutanée à la marche atopique d'où on retient trois aspects : le dysfonctionnement de la barrière, l'asymétrie immunitaire T helper 2 (Th2) et le prurit. En effet, ce dysfonctionnement de la barrière cutanée augmente l'irritabilité due aux stimuli externes, et la peau devient plus sujette à la sensibilisation aux allergènes et à l'inflammation.

Une barrière cutanée altérée et perméable donne accès à la pénétration des allergènes (y compris les allergènes alimentaires et les aéroallergènes), des polluants, des acariens ou

encore des altérations mécaniques entraînant la libération, par les cellules épithéliales, de lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), d'interleukine (IL)-25 et d'IL-33.

Ces cytokines activent les cellules dendritiques immatures (DC) et les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2). Les DC qui capturent les allergènes migrent vers les ganglions lymphatiques de drainage, les traitent et les présentent aux lymphocytes T naïfs, qui favorisent la génération de lymphocytes Th2 spécifiques de l'allergène.

Après différenciation et expansion clonales, les lymphocytes Th2 produisent de fortes concentrations d'IL-4 et d'IL-13 et induisent un changement d'isotype des lymphocytes B vers des lymphocytes IgE spécifiques, stimulant ainsi la production d'IgE spécifiques de l'allergène et de lymphocytes B mémoires IgE.

Les IgE spécifiques d'allergène se lient à la surface des cellules effectrices (mastocytes et basophiles) via le récepteur IgE de haute affinité (FcεRI).

L'activation des ILC2 accélère la polarisation immunitaire Th2 non spécifique de l'antigène ; des populations de lymphocytes Th2 et B spécifiques de l'allergène se forment également durant cette phase.

Ces **lymphocytes Th2 mémoire spécifiques d'allergène** circulent et infiltrer la peau, provoquant une exacerbation de la dermatite atopique, puis rejoignent la circulation sanguine et se disséminent vers des organes distants.

Lors d'une nouvelle exposition aux allergènes chez des individus préalablement sensibilisés à ces mêmes allergènes, diverses affections atopiques se déclenchent, aboutissant à la **marche atopique**.

Parallèlement, les cellules lymphoïdes innées (ILC), et plus particulièrement les ILC2, sont des lymphocytes auxiliaires impliqués dans l'immunité innée.

Contrairement aux lymphocytes Th, dont la différenciation prend plusieurs jours, les ILC résident sous forme de lymphocytes matures dans les tissus à l'état basal et sont rapidement activés, de manière non spécifique à l'antigène, par la TSLP, l'IL-25 et l'IL-33 produites par les cellules endothéliales, induisant ainsi des réponses immunitaires de type 2, notamment les réponses IL-5 et IL-13.

Les ILC2 constituent le point d'initiation du déclenchement des maladies allergiques et il a été récemment démontré qu'elles induisent également la différenciation des lymphocytes Th2.

Ainsi, les ILC2 sont impliquées non seulement dans le développement des maladies allergiques, mais aussi dans leur exacerbation et leur chronicité(61–63).

Une fois la sensibilisation à un allergène établie, une nouvelle exposition à ce même allergène induit la dégranulation des médiateurs inflammatoires suite à la réticulation des IgE spécifiques liées au récepteur FcεRI sur les mastocytes et les basophiles.

Ceci provoque une réaction de phase immédiate et une inflammation aiguë, suivies d'une réaction allergique de phase tardive par activation des lymphocytes Th2 mémoire spécifiques de l'allergène.

Ce processus s'accompagne de l'infiltration ou de la formation de tissus lymphatiques tertiaires dans le derme de la dermatite atopique.

L'accumulation de médiateurs dérivés des cellules effectrices et l'activation des lymphocytes T MEM, associées à la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques et les lymphocytes B, entraînent une forte concentration d'IL-4, d'IL-5, d'IL-9, d'IL-13 et d'IL-31 dans les lésions. Il en résulte le maintien de taux élevés d'IgE spécifiques de l'allergène, une éosinophilie et le recrutement de cellules inflammatoires dans les tissus inflammés.

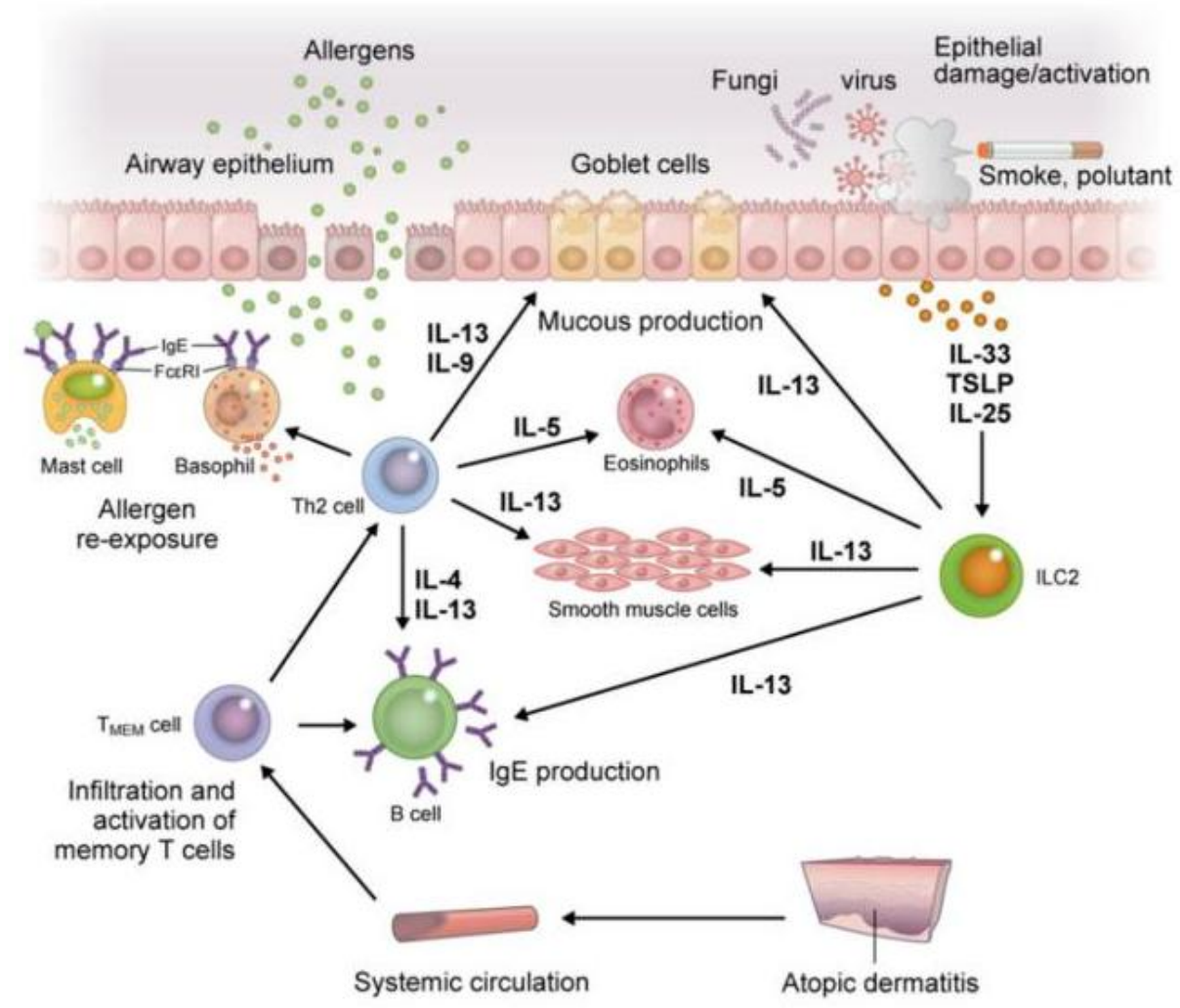


Figure 7 : Inflammation des voies respiratoires, un organe éloigné de la peau lors de la marche atopique (54)

(IL, interleukine ; ILC2, cellules lymphoïdes innées de groupe 2 ; T MEM , lymphocytes T auxiliaires de type 2 spécifiques de l'allergène.)

L'inflammation des voies respiratoires, organe éloigné de la peau, est un phénomène observé lors de la marche atopique. Une nouvelle exposition à un allergène ayant déjà induit une sensibilisation provoque la dégranulation de médiateurs inflammatoires à la suite de la réticulation des IgE spécifiques liées au récepteur FcεRI sur les mastocytes et les basophiles.

Ceci induit une réaction de phase immédiate et une inflammation aiguë, suivies d'une réaction allergique de phase tardive par activation des lymphocytes. Ces lymphocytes produisent les interleukines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 en coopération avec les ILC2, ce qui contribue au maintien des taux d'IgE spécifiques de l'allergène, à l'éosinophilie et au recrutement de cellules inflammatoires vers les tissus inflammés. L'ensemble de ces

mécanismes induit des lésions tissulaires et augmente la production de mucus et l'hyperréactivité bronchique dans l'asthme allergique.

Les cellules T MEM générées lors de la phase de sensibilisation sont des cellules T mémoire centrales (T CM) et des cellules T mémoire effectrices (T EM) spécifiques de l'allergène, et leur mémoire immunologique est maintenue sur une longue période.

Les cellules T CM résident principalement dans la région T des organes lymphoïdes secondaires. Elles prolifèrent rapidement et se différencient partiellement en cellules T EM lors d'une nouvelle exposition au même allergène. Les cellules T EM résident principalement dans les lésions locales (par exemple, les poumons et l'intestin) et peuvent produire des taux élevés de cytokines Th2 lors d'une nouvelle exposition à l'allergène. Ces cellules T MEM permettent d'activer une réponse immunitaire rapide. Elles circulent et infiltrant la peau, exacerbent la dermatite atopique et pénètrent dans la circulation systémique, où elles se disséminent vers des organes distants(64,65). Ensuite, lors d'une nouvelle exposition aux allergènes chez des individus préalablement sensibilisés à ces mêmes allergènes, diverses affections atopiques se déclenchent, induisant ainsi la marche atopique.

Cette action active certaines cellules immunitaires du derme (par exemple, les basophiles, les mastocytes, les DC, les éosinophiles et l'ILC2) pour sécréter des cytokines, suivie de la génération de cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) et de la production d'immunoglobulines E (IgE) dans les ganglions lymphatiques locaux. Les cellules Th2 peuvent sécréter plus de cytokines de type 2 (par exemple, IL-4) pour activer plus d'ILC2 et d'éosinophiles, et les IgE peuvent agir sur les mastocytes et les basophiles. Cette rétroaction positive provoque une inflammation de la peau et une dermatite atopique. De plus, les cellules IgE, Th2, TSLP, IL-25 et IL-33 pourraient pénétrer dans le tube digestif et les voies respiratoires par la circulation sanguine pour faciliter le développement de l'asthme allergique (AA), de la rhinite allergique (AR) et de l'allergie alimentaire si les allergènes sont réapparus.

De plus, l'association du développement de la marche atopique avec une fonction anormale de la barrière cutanée (par exemple, due à des mutations du gène de la filaggrine) et des cytokines dérivées des cellules épithéliales (EC), telles que la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), l'interleukine (IL)-33 et l'IL-25, a été supposée (54).

II. L'allaitement : moyen de prévention des maladies allergiques

A. L'allaitement

1. Définition et mécanisme

L'allaitement est un processus biologique complexe qui implique la combinaison de plusieurs facteurs. Il débute avec la production de lait par les glandes mammaires, stimulée par une série d'hormones.

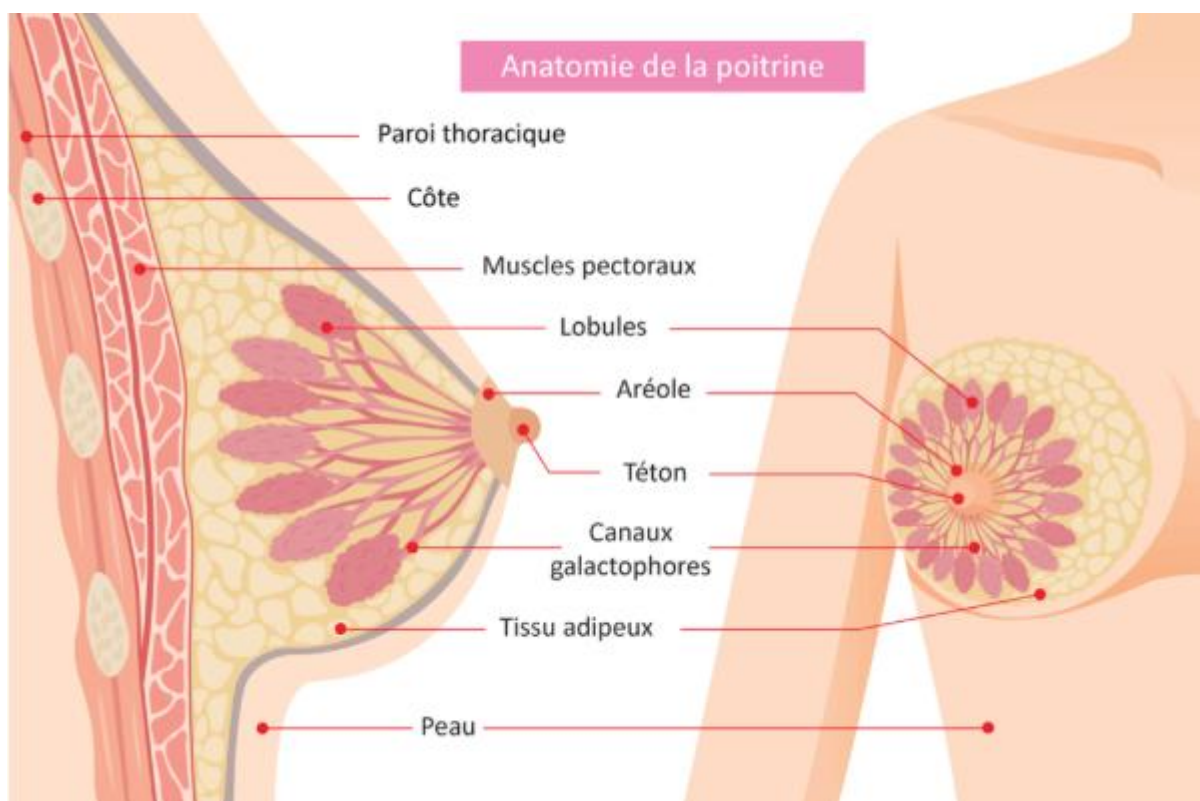


Figure 8 : Anatomie de la poitrine (66)

La partie extérieure du sein est constituée du mamelon et de l'aréole. L'extrémité du mamelon contient une multitude de petites ouvertures permettant au lait de s'écouler au cours de l'allaitement. L'aréole est la zone pigmentée autour du mamelon. Elle est recouverte par les glandes de Montgomery qui sécrètent une substance qui lubrifie le mamelon et l'aréole (67).

Le sein, composé principalement de tissu adipeux, contient également des glandes, appelées lobules, qui produisent le lait. Les lobules sont reliés au mamelon par l'intermédiaire d'un réseau de petits canaux appelés galactophores. Le sein produit du lait à partir de l'eau et des nutriments qu'il récupère dans la circulation sanguine. Le lait est ensuite stocké dans les lobules jusqu'à ce qu'une hormone appelée ocytocine ordonne aux muscles des lobules de se contracter et de libérer le lait par l'intermédiaire des canaux lactifères jusqu'au mamelon où le bébé peut le recueillir par succion. Ce processus est appelé « réflexe d'éjection du lait ».

Le rythme d'allaitement est généralement déterminé par le nourrisson, qui demande à être nourri en fonction de ses besoins. Le principal déclencheur de la production de lait est la succion du bébé, qui stimule la libération d'ocytocine et de prolactine, deux hormones essentielles à la lactation(68).

2. Epidémiologie

Selon l'OMS, de 2012 à 2024, le nombre de nourrissons de moins de 6 mois qui sont exclusivement allaités au sein a augmenté de plus de 10% à l'échelle mondiale.

48 % de nourrissons dans le monde bénéficient de l'allaitement(69).

D'après la seconde édition de l'enquête Epifane (2021), publiée par Santé Publique France, cette étude permettait de décrire l'alimentation des enfants pendant leur première année de vie, dont l'allaitement et les modalités de diversification alimentaire et leur évolution sur 10 ans(70).

Menée en 2021 auprès de plus de 3 500 mères en France hexagonale, la deuxième édition de l'étude Epifane a été réalisée à partir d'un échantillon de femmes recrutées dans l'Enquête nationale périnatale (ENP) pour permettre de collecter des données communes à la maternité et à 2 mois pour l'ensemble des mères, puis à 6 et 12 mois pour celles du sous-échantillon Epifane.

Les objectifs de l'étude Epifane 2021 sont de décrire l'alimentation des enfants, leur état de santé et de développement, l'état de santé des mères et leur environnement pendant leur première année de vie(71).

Cette étude permet notamment de décrire :

- La fréquence, la durée et l'exclusivité de l'allaitement ;
- L'utilisation des préparations pour nourrissons du commerce ;

- Les modalités de la diversification alimentaire ;
- Certains indicateurs de la santé post-néonatale (croissance, statut vaccinal, exposition au tabagisme passif...) ;
- Certains indicateurs de l'état de santé des mères, leurs habitudes de vie, leur environnement et leur niveau de littératie en santé (santé mentale, maladie chronique, attachement à l'enfant, consommation d'alcool et de tabac, violences au sein du foyer...).

Ces travaux menés en 2021 ont montré une augmentation du nombre d'enfants allaités en maternité, mais aussi que la durée d'allaitement augmente en complément.

Cette deuxième édition a permis de révéler des données encourageantes particulièrement si l'on compare aux objectifs fixés par le quatrième Programme national nutrition santé (PNNS) de 2019-2023 avec des objectifs atteints :

- Le taux d'enfants allaités à la naissance dépasse désormais l'objectif de 75% fixé par la 4e PNNS.
- La durée médiane de l'allaitement total (comprenant l'allaitement exclusif et l'allaitement mixte, c'est-à-dire complété par des substituts de lait maternel) est de 20 semaines en comparaison avec l'objectif fixé qui était de 17 semaines.(70)

En ce qui concerne plus précisément l'allaitement, Épifane montre que :

- 77% des enfants sont allaités à la maternité contre 74% lors de la première édition de l'étude en 2012.
- La durée médiane de l'allaitement (exclusif et mixte) a progressé de 15 à 20 semaines de 2012 à 2021.
- À 6 mois, plus du tiers des enfants étaient encore allaités en 2021 contre moins d'un quart en 2012 (70).

La France reste très en retrait en matière d'allaitement par rapport aux autres pays européens, qui, eux, se situent au-dessus de 80% d'allaitement à la naissance selon l'ENP 2016, donnée retenue pour la fixation des objectifs du 4e PNNS 2019-2023(72).

L'enquête Elfe a permis d'apprendre que 70 % des mères allaitent à la maternité, un chiffre en forte progression depuis les années 1970 (59 % des mères allaitent exclusivement et 11 % donnent un biberon en plus du lait maternel) (73).

Selon les résultats de la 6e Enquête Nationale Périnatale, menée en 2021 par l'INSERM qui recueillent des informations sur l'état de santé des mères et des nouveau-nés :

Le taux d'allaitement maternel lors du séjour à la maternité n'a que peu augmenté depuis la précédente enquête :

- 56,3% des femmes allaitent exclusivement leur enfant en 2021 contre 54,6% en 2016 et elles sont 13,4% à réaliser un allaitement mixte contre 12,5% en 2016.
- Ce mode d'allaitement effectif est en deçà du mode d'allaitement initialement choisi, puisqu'avant l'accouchement elles étaient 64,8% à souhaiter un allaitement exclusif et 8,5% un allaitement mixte.

Le taux d'allaitement à 2 mois est bas :

- 34,4% des femmes allaitent exclusivement leur enfant
- 19,8% réalisent un allaitement mixte
- 45,8% des femmes nourrissent leur enfant avec du lait 1er âge du commerce.

En maternité, deux tiers des femmes ont déclaré avoir choisi le mode d'alimentation de leur enfant avant la grossesse et un tiers pendant la grossesse.

Le mode d'alimentation choisi était :

- Préférentiellement l'allaitement maternel (64,8%)
- Puis le lait 1er âge du commerce (26,7%)
- Et l'allaitement mixte (8,5%).
- Les femmes qui avaient choisi l'allaitement maternel envisageaient le plus souvent d'allaiter le plus longtemps possible ou entre 1 et 6 mois. La part des femmes ayant essayé une mise au sein dans les deux premières heures de vie de l'enfant est en légère augmentation, passant de 65,7% en 2016 à 69,4% en 2021.

La proportion de nouveau-nés allaités à la maternité (allaitement maternel exclusif ou mixte) varie de manière très importante entre les régions. La part des nouveau-nés allaités est significativement inférieure au taux national dans les Hauts-de-France (57,8%), en Normandie (58,4%), dans les Pays de la Loire (61,2%) et en Bretagne (62,7%) (Tableau 64). La région où le taux d'allaitement maternel est le plus élevé est la région Île-de-France (81,2%).

Dans les départements et régions d'Outre-Mer (DROM), les taux d'allaitement exclusif sont comparables à ceux de la métropole (entre 53% et 61%), sauf à Mayotte (80,5%) et en Martinique (76,6%) où le taux d'allaitement exclusif est significativement plus élevé qu'en métropole. À noter qu'il faut attendre la publication des rapports d'extension de l'ENP pour plus de détails sur les DROM. (74)

Le taux d'allaitement maternel exclusif reste faible en comparaison avec les autres pays européens (Euro-Peristat, 2016). Il est cependant à mettre en regard avec le pourcentage des femmes ayant exprimé le choix de l'allaitement maternel exclusif ou mixte avant la naissance (75).

Toutefois, l'Irlande, avec moins d'une femme sur deux qui allaite à la sortie de la maternité, est le seul pays européen, avec Chypre et Malte, à afficher des taux d'allaitement inférieurs à ceux de la France (70). Le Rwanda et le Sri Lanka sont à égalité pour le taux d'allaitement le plus élevé au monde, avec près de 81 % de tous les bébés nés dans ces pays allaités pendant leurs six premiers mois. Parmi les autres pays qui ont également des taux d'allaitement très élevés figurent le Burundi, la Zambie et le Pérou. Tous ces pays ont des taux d'allaitement supérieurs à 65 % (76).

À titre de comparaison, rappelons que le taux d'allaitement à la naissance est de 99 % en Norvège et en Suède, de 98 % en Hongrie, de 95 % au Danemark, de 92 % en Suisse, de 85 % en Italie, de 75 % en Allemagne, de 69 % en Grande-Bretagne (77).

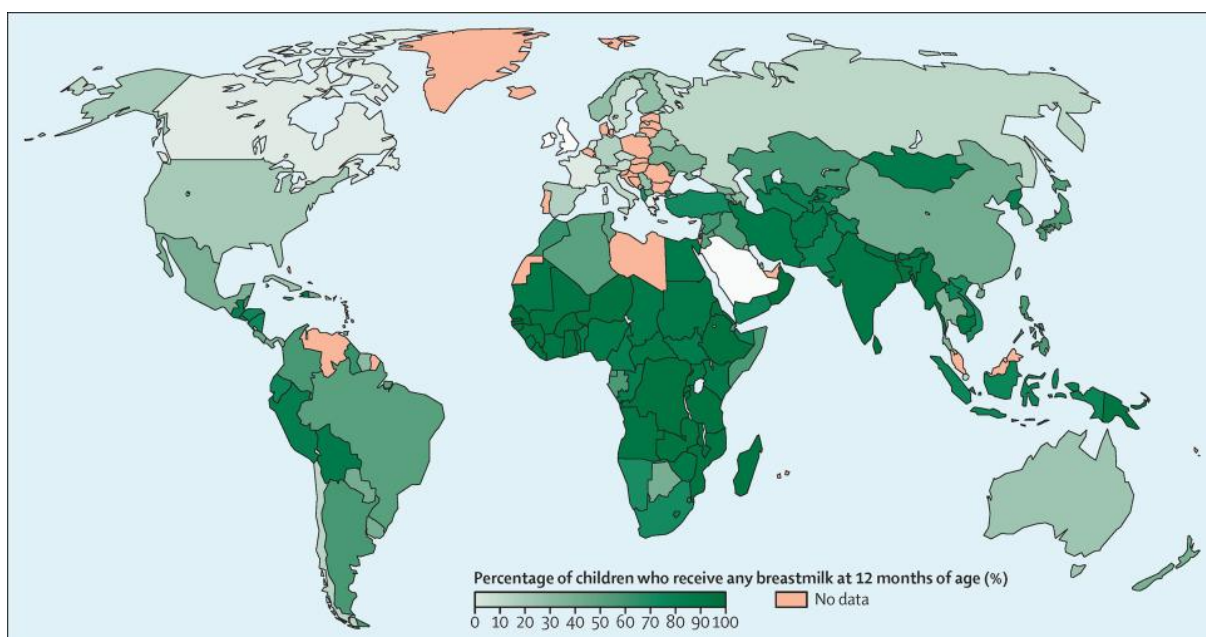


Figure 9 : Carte de la répartition mondiale de l'allaitement maternel à 12 mois (78)

À l'échelle mondiale, la prévalence de l'allaitement maternel à 12 mois est la plus élevée en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud et dans certaines régions d'Amérique latine. Dans la plupart des pays à revenu élevé, cette prévalence est inférieure à 20 %. D'importantes différences sont constatées, par exemple entre le Royaume-Uni (< 1 %) et les États-Unis (27 %), et entre la Norvège (35 %) et la Suède (16 %).

Concernant la France, d'après les dernières données datant de 2017, la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) donne les chiffres tirés des CS9 (certificats de santé du 9e mois) qui nous donnent un taux moyen de 22,8 % de bébés allaités plus de 6 mois (79).

D'après les CS24 (certificats de santé du 24e mois), il y a 13,1 % de bébés français allaités plus de 12 mois (80).

3. Composition du lait maternel

Le lait maternel est reconnu pour ses bienfaits pour le nourrisson liés à l'action combinée des composants nutritionnels et bioactifs du lait.

Ses effets biologiques sont dépendants de la durée de l'allaitement, de la durée de la gestation, des maladies maternelles, du génotype et de l'alimentation principalement.

Le lait maternel change progressivement selon les stades de la lactation et est classifié en 3 phases :

- Le colostrum : C'est le premier lait produit de couleur jaune/orangé, très concentré en protéines, avec la caséine indétectable et une teneur en lactose et matières grasses inférieure à celle du lait mature (81) et très riche en anticorps (82).

Il apporte au nourrisson, dans les 48 à 72 heures, ce dont il a besoin.

- Le lait de transition : C'est un lait avec un nouvel équilibre nutritionnel.

Le colostrum est remplacé progressivement par le lait de transition après 5 jours, en quantité plus importante que le colostrum (600 à 700 ml par 24 heures) (83).

Il partage des caractéristiques avec le colostrum en favorisant la croissance et le développement du nourrisson.

- Le lait mature

Deux semaines après l'accouchement, on parle de lait mature avec une pleine maturité entre la 4e et la 6e semaine.

Richesse du colostrum vs lait mature

Richesse du colostrum vs lait maternel	
Protéines	4 à 5 fois plus
Lipides	3 fois moins
Lactose	1.5 fois plus
Autres glucides	2 fois plus
Anticorps	4 à 5 fois plus
Enzymes	2 à 4 fois plus
Sels minéraux	1.5 fois plus

Tableau 1 : Composition colostrum versus composition du lait mature (84)

a) Composants nutritionnels

La composition du lait maternel est spécifique à chaque individu, caractérisée par une extrême variabilité compositionnelle (nutritionnelle et bio-active) qui s'adapte aux besoins des nourrissons.

Le lait est riche en composés bioactifs mais aussi en cellules, hormones et bactéries.

Les 3 phases du lait maternel ont une composition de base qui reste la même tout au long de l'allaitement. La variation se verra avec certains taux qui augmentent ou diminuent selon les circonstances (83).

Sa composition évolue en fonction du temps selon différents facteurs.

(1) L'eau

L'eau est le principal constituant du lait maternel, à hauteur de 87%.

(2) Les protéines et substances azotées

La teneur en protéines du lait maternel est comprise entre 8 et 12 g/L et représente le troisième composant solide le plus abondant dans le lait maternel. La teneur faible en protéines est justifiée par l'immaturité rénale et hépatique du bébé (85).

La teneur moyenne en protéines diminue progressivement entre le deuxième et le sixième-septième mois de lactation, puis se stabilise par la suite. La teneur en protéines du lait prématuré au début de la lactation est plus élevée que celle du lait à terme.

Elle est parfaitement adaptée aux besoins du nourrisson en raison d'une excellente absorption et d'une parfaite adéquation du profil de ses acides aminés. Ces protéines sont aussi très spécifiques ; même les caséines, qui ne représentent que 40 % des protéines (contre 80 % dans le lait de vache) sont différentes. Les caséines du lait d'allaitement forment des micelles beaucoup plus petites que celles du lait de vache. Il s'agit surtout de la caséine – dont l'hydrolyse conduit à des peptides (caséomorphines) à propriétés opioïdes – et de la caséine – hautement glycosylée, dont la fraction C-terminale a des effets bifidogènes. Enfin, un pourcentage élevé de protéines (60 %) ne précipite pas avec les caséines ; elles sont dites « protéines solubles »(82). Lors de sa dégradation, la caséine bêta libère des peptides à activité biologique (activité opioïde ou anti-infectieuse).

Elles fournissent non seulement des nutriments, mais remplissent également plusieurs fonctions bioactives. En effet, les protéines sont essentielles à la croissance saine des

nourrissons mais elles agissent également comme vecteurs d'autres nutriments (c'est-à-dire la lactoferrine, l'haptocorrine, l'alfa-lactalbumine, la protéine de liaison au folate, la bêta-caséine), favorisent le développement intestinal (facteurs de croissance, lactofer) et l'absorption des nutriments (lipase stimulée par les sels biliaires, amylase, alfa1-antitrypsine), et possèdent une activité immunitaire et antimicrobienne (lactoferrine, IgA sécrétoire, ostéoponyine, cytokines, lysozyme ,etc.)

Les protéines du lait peuvent être regroupées en trois grandes classes : Les caséines, les protéines de lactosérum et les mucines.

Les caséines sont assemblées en micelles, tandis que les protéines de lactosérum (60% des protéines) sont présentes en solution.

Les principales protéines de lactosérum sont représentées par l'alpha-lactalbumine, la lactoferrine, le lysozyme et l'IgA sécrétoire ; les caséines comprennent les caséines α , β et κ .

Il convient de noter que les caséines présentes dans le lait maternel représentent 13 % de la quantité totale de protéines, soit la concentration en caséines la plus faible parmi toutes les espèces étudiées. Les mucines sont incorporées dans la membrane des globules gras du lait.

Au cours du processus de digestion, la plupart des protéines sont décomposées en acides aminés libres qui sont absorbés et utilisés comme éléments constitutifs Pour synthétiser de nouvelles protéines dans l'organisme. Cependant, il faut tenir compte du fait que certaines protéines nutritives, qui sont partiellement ou bien absorbées, peuvent exercer des fonctions biologiques. De plus, il est désormais bien établi que certaines protéines bioactives sont détectées intactes dans les selles des nourrissons.(81)

L'azote non protéique, qui comprend l'urée, la créatinine, les nucléotides, les acides aminés libres et les peptides, représente 25 % de la quantité totale d'azote dans le lait maternel. Ils jouent un rôle dans plusieurs fonctions cellulaires, agissant comme modulateurs métaboliques, modulant les activités enzymatiques et favorisant le développement et la maturation des systèmes gastro-intestinaux et immunologiques (81).

(3) Les glucides

Dans les glucides (80 g/L, 4 kcal/g) le lactose, un disaccharide, est retrouvé à 85 %. Sa concentration élevée dans le lait maternel, 6,7 g/100 ml, qui dépasse celle des autres espèces, reflète les besoins nutritionnels élevés du cerveau humain. Il favorise l'absorption du calcium et favorise une flore intestinale spécifique de bifidobactéries.

Les autres glucides retrouvés dans le lait maternel sont les oligosaccharides (HMO), dont la concentration varie entre 1 et 10 g/L dans le lait mature et de 15 à 23 g/L dans le colostrum. Les HMO servent de prébiotiques, agissant comme substrats métaboliques pour les bactéries, favorisant ainsi la croissance de bactéries bénéfiques, notamment les espèces *Bifidobacteria* et *Bacteroides*.

En outre, les HMO modulent plusieurs fonctions immunitaires muqueuses et systémiques chez le nourrisson.

Les HMO sont également absorbés dans le sang et auraient, selon certaines études, une influence sur la liaison des monocytes, des lymphocytes et des neutrophiles et sur la formation de complexes plaquettaires-neutrophiles.

Les Oligosaccharides (Human Milk Oligosaccharides) sont des sucres complexes spécifiques du lait humain.

Ils se comportent comme des probiotiques et favorisent l'installation et la prolifération d'une flore intestinale spécifique et inhibent le développement des germes pathogènes.(85)

(4) Les lipides

Les lipides comptent pour **38 g/L, 9 kcal/g en moyenne**). Ils constituent la principale source d'énergie (environ 50% des calories totales).

L'âge gestationnel du bébé influe sur le type et la quantité de graisses dans le lait maternel. La teneur en acides gras dépend de la qualité des graisses composant les apports alimentaires de la mère.

La meilleure digestibilité des graisses du lait maternel tient à la présence d'une lipase dépendante des acides biliaires du nouveau-né qui compense, au niveau duodénal, l'insuffisance des lipases pancréatiques.

Les acides gras essentiels sont nécessaires au développement cérébral et neurosensoriel du bébé. Ils ont la fonction de se convertir en acides gras polyinsaturés à chaîne plus longue : oméga-6, oméga-3 et DHA (acide docosahexaénoïque), composants qui ont un rôle démontré dans les processus de maturation cérébrale et rétinienne.

Le cholestérol : Le lait maternel contient beaucoup de cholestérol (2,6 à 3,9 mM/L). C'est une composante essentielle à la croissance, à la réplication et au maintien des cellules.

Les enfants allaités ont un apport élevé de cholestérol comparativement à celui des adultes et un niveau de cholestérol plasmatique plus élevé que celui des enfants recevant des préparations pour nourrissons (PPN) (85).

Ils constituent une source de nutriments essentiels tels que :

- Les acides gras polyinsaturés (AGPI)
- Les vitamines liposolubles
- Les lipides complexes et composés bioactifs

Les lipides sont présents sous forme de globules gras dispersés, comprenant un noyau de lipides non polaires, principalement des triacylglycérols, formés dans le réticulum endoplasmique des cellules épithéliales mammaires. Lors de la sécrétion du réticulum endoplasmique dans le cytosol, le noyau est d'abord recouvert d'une membrane interne provenant du réticulum endoplasmique des cellules alvéolaires mammaires. Lorsque ces gouttelettes sont ensuite excrétées dans l'espace alvéolaire, elles sont recouvertes d'une membrane externe provenant de la membrane plasmique des cellules alvéolaires mammaires.

Par conséquent, la membrane des globules gras du lait (MFGM) contient une grande quantité de composés bioactifs, notamment des glycérophospholipides, des sphingolipides, de la sphingomyéline, des glycolipides, du cholestérol et des protéines glycosylées. Ils ont des effets positifs sur le développement neurocognitif et la fonction immunitaire.

Les triacylglycérols représentent 98 % des lipides du lait maternel et leurs propriétés sont largement influencées par leur composition en acides gras. Le lait maternel contient plus de 200 acides gras, présents à des concentrations variables. Les lipides du lait maternel seraient composés de 35 à 40 % d'acides gras saturés, de 45 à 50 % d'acides gras

monoinsaturés et de 15 % d'acides gras polyinsaturés.

Les AGPI-LC exercent plusieurs effets biologiques majeurs, en particulier sur les fonctions membranaires, la production d'eicosanoïdes et de docosanoïdes et les processus physiologiques associés, notamment la croissance et la réponse immunitaire.

(5) Les enzymes, sels minéraux, vitamines et hormones

Les protéases, lipases et amylases favorisent la digestion des protéines, graisses et amidon ingérés par l'enfant.

La teneur en sels minéraux (2,50 g/L) du lait maternel permet de limiter la charge osmolaire rénale à des valeurs assez faibles (93 mOsm/L).

- **Le sodium** assure une protection contre la déshydratation.
- **Le calcium : le lait maternel contient 4 fois moins de calcium que le lait de vache, mais il est mieux assimilé grâce à la proportion calcium-phosphore et à la teneur élevée en lactose.**
- **Le fer**, lié à la lactoferrine, est résorbé par la haute teneur en lactose et vitamine C. Si l'allaitement est exclusif, il n'y a pas besoin de supplément en fer pendant les 6 premiers mois de vie de l'enfant.
- L'iode et le fluor

Le taux de vitamines dans le lait maternel est influencé par l'alimentation de la mère.

- Vitamines liposolubles ADEK

Le taux de vitamine D du lait maternel est affecté par le statut maternel pour cette vitamine et une augmentation des apports augmente ce taux : exposition à la lumière du soleil, supplémentation adéquate (recommandation de 400 UI/j)

Le taux de vitamine E (antioxydant) dans le lait maternel est plus élevé dans le colostrum et diminue ensuite avec la progression de la lactation.

La vitamine K est contenue en faible quantité dans le lait maternel.

- Vitamines hydrosolubles

La concentration en vitamine C dans le lait maternel est en corrélation positive avec l'apport maternel en vitamine C provenant des aliments, dans le cas d'un régime sans complément.

- **Hormones**

Le lait maternel contient une hormone, la cholécystokinine, qui favorise la satiété et l'endormissement du bébé en fin de tétée. Le lait maternel contient des hormones pour moduler le métabolisme et la composition corporelle, telles que l'insuline, la leptine, l'adiponectine et la ghréline.

b) Composants immunologiques

(1) Les immunoglobulines et autres substances du système immunitaire

Le lait maternel n'est pas uniquement nutritif, mais il révèle posséder de nombreux facteurs de protection tels que des anticorps, lactoferrine, lysozyme, caséine, fibronectine, protectine, protéines du complément, mucine, lactadhérine, lymphocytes, cytokines, enzymes comme la catalase, oligosaccharides, etc. (86), offrant une immunité active et passive au nourrisson (87).

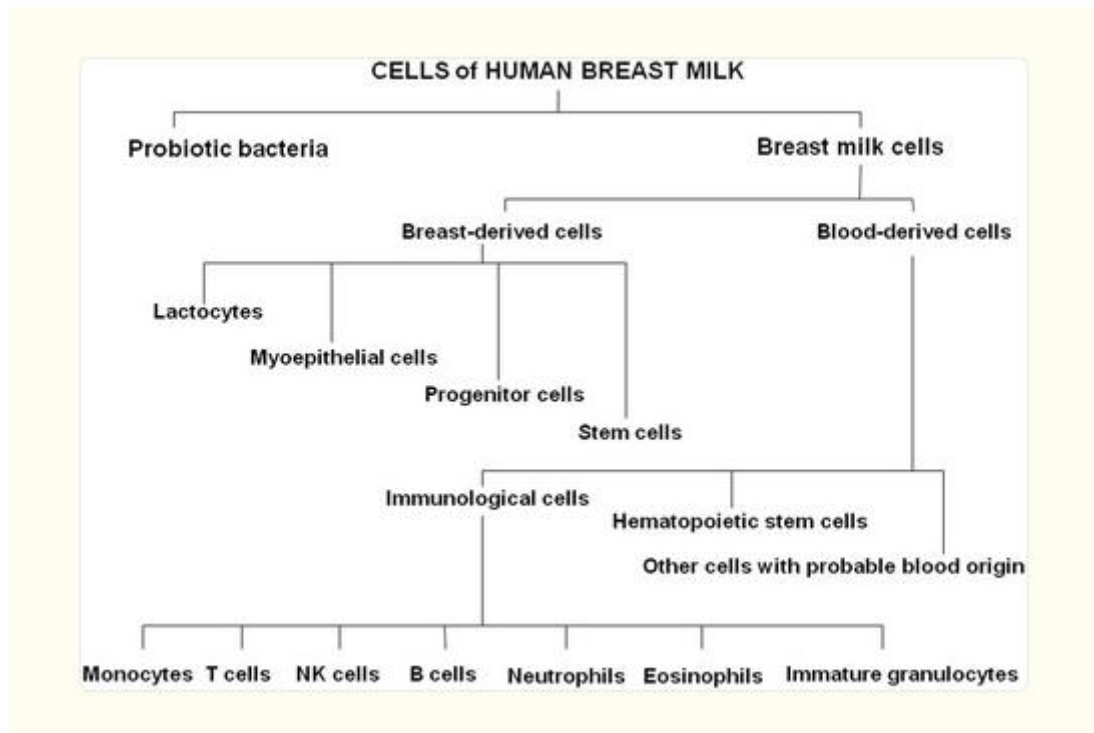


Figure 10 : Cellules présentes dans le lait maternel humain (87)

Les cellules immunitaires sont retrouvées en grande quantité dans le colostrum (environ 5×10^6 cellules/ml), comprenant principalement des macrophages et des neutrophiles. Les lymphocytes T, B et lymphocytes tueurs représentent 10% des leucocytes présents dans le lait maternel (88). Des études ont révélé que le colostrum est riche en leucocytes, considérés alors comme les cellules les plus abondantes du lait maternel (89,90).

Au fur et à mesure que le lait mature, ils sont moins présents (88).

Le colostrum contient en grande quantité des immunoglobulines A (IgA), plus particulièrement des IgA sécrétoires, et en plus faible quantité des immunoglobulines B (IgB) et M (IgM). Les IgA veillent à défendre les cellules des muqueuses et de l'épiderme contre les agents pathogènes (virus, bactéries, champignons, ...). Ils participent à l'élimination des antigènes bactériens ou alimentaires qui auraient franchi la paroi intestinale. Les IgA sécrétoires retrouvées dans le lait maternel interviennent localement dans la protection contre un agent extérieur pénétrant au niveau des muqueuses (91). Les IgA sont retrouvées dans le lait maternel et sont transmises à l'enfant, lui conférant une protection supplémentaire contre les infections (88).

Quant aux IgG, elles accordent une protection contre les bactéries, virus ou encore des toxines en intervenant principalement dans les processus d'élimination de l'antigène (par

phagocytose, cytolysse à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou activation du complément). Les IgM contribuent à supprimer les antigènes de l'organisme du bébé ; ils constituent le récepteur à l'antigène à la surface des lymphocytes B (91). La tétée de bienvenue est ainsi fortement recommandée, surtout lorsqu'elle a lieu dans les 2 heures suivant la naissance, compte tenu de son rôle pour la protection immunitaire du nouveau-né (92).

D'autres substances sont retrouvées telles que le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), pour aider le système immunitaire à réagir de façon appropriée et mesurée(93,94).

Ces bénéfices au long cours seraient ainsi retrouvés dans le cadre de la tolérance des antigènes inoffensifs, évitant les réponses anti-inflammatoires ou allergiques correspondantes à des pathologies comme l'allergie ou les maladies auto-immunes(94).

(2) Les protéines

Parmi les substances jouant un rôle dans le système immunitaire, la lactoferrine va permettre une meilleure absorption du fer, une diminution du risque infectieux et une protection du microbiote intestinal.

(3) Les oligosaccharides du lait humain (HMO)

Les oligosaccharides du lait maternel, ou HMO (*Human Milk Oligosaccharides*), avec une concentration variant de 5 à 20 g/L, constituent le troisième composant du lait maternel. De nombreux oligosaccharides ont été identifiés dans le lait, soit plus de 150 HMO différents, dont les activités ont été étudiées (95,96).

Parmi les 150 HMO identifiés dans le lait maternel, moins de 50 y sont retrouvés en quantités significatives (96).

Les HMO sont composés de l'association de cinq oses : le D-glucose (Glc), le D-galactose (Gal), la N-acétylglucosamine (GlcNAc), le L-fucose (Fuc) et l'acide sialique (Sia). Ils sont synthétisés dans la glande mammaire dès la fin de la grossesse par des enzymes de la famille des glucosyl-transférases.

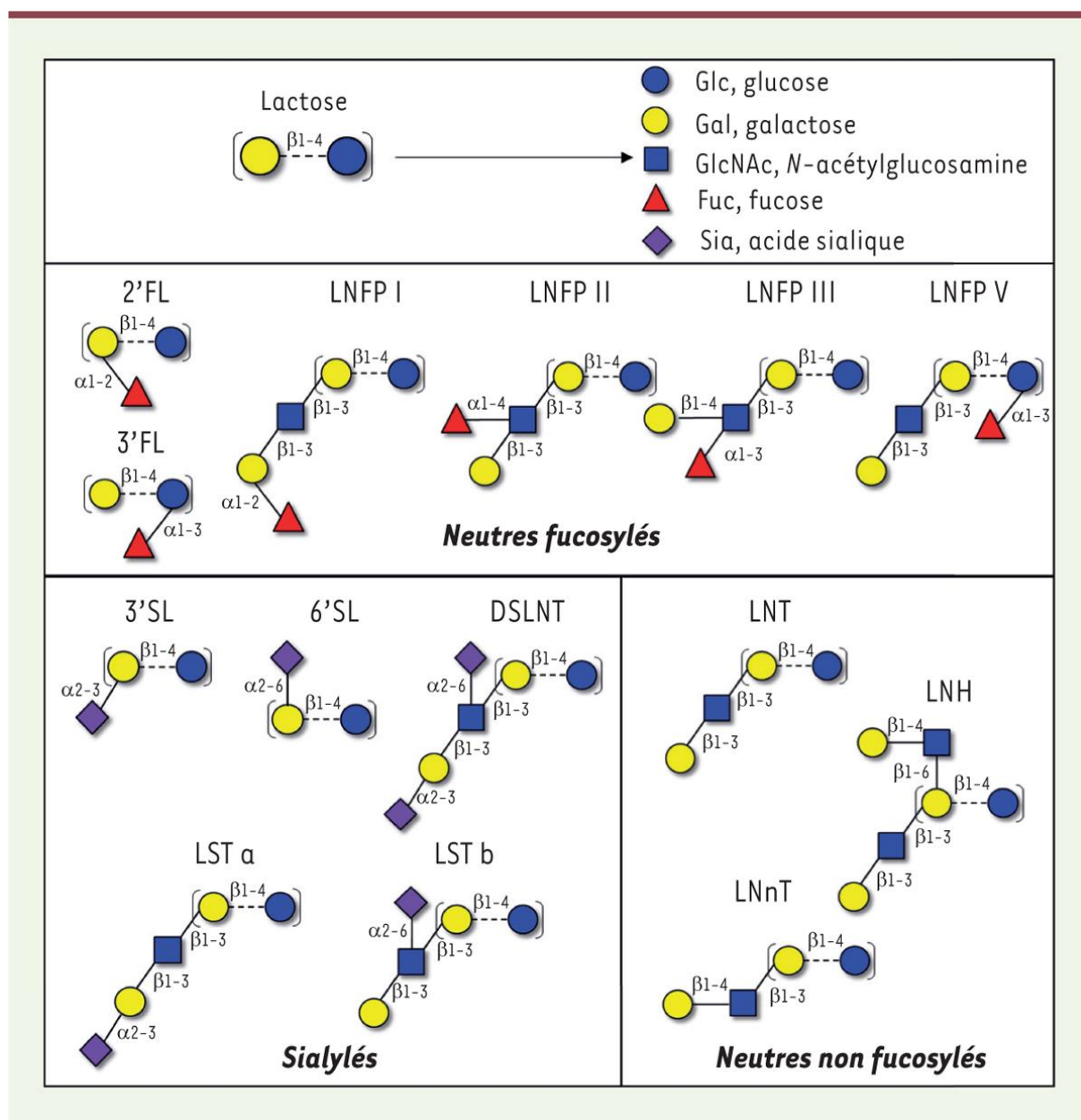


Figure 11 : Structure des principaux oligosaccharides du lait maternel (95)

(2'FL : 2'-fucosyllactose ; LNFP-I : lacto-N-fucopentaose-I ; LNFP-II : lacto-N-fucopentaose-II ; LNFP-III : lacto-N-fucopentaose-III ; LNFP-V : lacto-N-fucopentaose-V ; 3'SL : 3'-sialyllactose ; 6'SL : 6'-sialyllactose ; DSLNT : disialyllacto-N-tétraose ; LNT : lacto-N-tétraose ; LST a : tétrasaccharide a ; LST b : tétrasaccharide b ; LNH : trifucosyllacto-N-hexaose).)

Les activités biologiques majeures des HMO s'exercent donc principalement sur le microbiote intestinal du nouveau-né et du nourrisson puisque la présence d'HMO dans le lait constitue l'un des facteurs les plus importants pour la formation du microbiote intestinal de

l'enfant permettant la croissance de certains micro-organismes tels que les bifidobactéries retrouvés à hauteur de 50 à 80% dans les selles du nourrisson allaité (97,98).

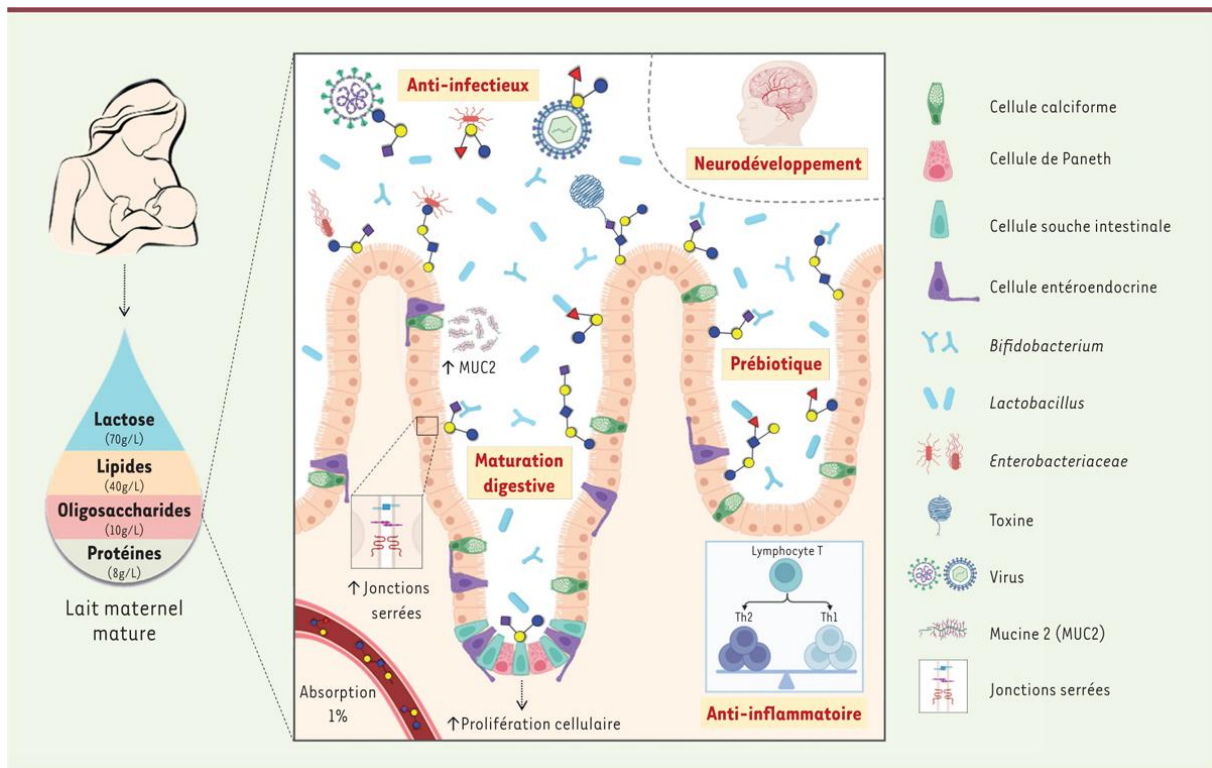


Figure 12 : Schéma du bilan des effets bénéfiques des oligosaccharides du lait maternel sur la santé des nouveau-nés (95)

Plusieurs activités complémentaires ont ainsi été caractérisées, ainsi les HMO :

- Agissent comme des prébiotiques et stimulent la colonisation par des microbes intestinaux bénéfiques ;
- Exercent des mécanismes de défense directe contre les infections microbiennes et virales ;
- Participent à la maturation de la barrière intestinale ;
- Exercent des rôles immunomodulateurs et anti-inflammatoires ;
- Stimulent le neurodéveloppement (95).

Les HMO ont un rôle dans le développement du système immunitaire en modulant l'activité des cellules immunitaires et leurs voies de signalisation (99,100).

Chez l'enfant, les HMO contribuent en effet au développement d'une réponse immunitaire équilibrée entre les types pro- (Th1) et anti- (Th2) inflammatoires. Au niveau cellulaire, les HMO acides (3-SL et 6-SL) agissent sur la production de cytokines et l'activation des lymphocytes T du sang de cordon ombilical (101). Certains HMO, tels que les HMO sialylés, améliorent l'immunité innée contre les agents infectieux en stimulant l'expression de chimiokines et le recrutement de cellules immunitaires vers le site d'infection.(95)

En se liant à des récepteurs de surface, les HMO renforcent la phagocytose des bactéries pathogènes par les macrophages. Différents récepteurs des HMO ont été identifiés, ou proposés, comme la molécule CD33, les lectines et la galectine-8. Les effets immunitaires des HMO semblent être particulièrement importants dans la muqueuse digestive où les cellules dendritiques pourraient jouer un rôle majeur. Le 2-FL et le 3-FL, assureraient la maturation de ces cellules en se liant à certains récepteurs membranaires qu'elles expriment. Dans les ganglions lymphatiques mésentériques, l'interaction des HMO avec les cellules dendritiques induirait une augmentation des populations de lymphocytes T recrutées et activées. La contribution des HMO à la maturation de l'immunité a aussi été montrée chez le rat pour lequel une supplémentation en 2-FL du lait maternel induit une augmentation des concentrations plasmatiques d'immunoglobulines G et A chez les petits (95).

Certaines études montrent le bénéfice des HMO pour l'eczéma émergent. Par exemple, dans une étude prospective incluant 420 nourrissons issus de 28 sites, Marriage *et al.* ont observé une incidence plus faible d'eczéma chez les nourrissons nourris avec des préparations enrichies en 2-FL (102).

Une étude réalisée sur 285 mères ayant allaité leur nourrisson a montré une moindre incidence de l'asthme chez les jeunes adultes nés de mères chez lesquelles le lait présentait un profil d'HMO très diversifié, avec une tendance à des concentrations plus élevées en HMO neutres (2-FL, 3-FL, LNT, etc.) par rapport aux HMO acides (3-SL, 6-SL) (103).

Le rôle anti-inflammatoire des HMO est retrouvé par certains HMO qui réduisent la formation de complexes entre les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles (104) , inhibent le roulement des leucocytes et leur adhérence aux cellules endothéliales (105) et répriment la libération de cytokines pro-inflammatoires dans des modèles d'infection virale de cellules épithéliales pulmonaires (106) , intestinales (107) ou mésenchymateuses en conditions inflammatoires (95).

Ces effets résulteraient, entre autres, de l'inhibition par les HMO de la voie de signalisation impliquant NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) (108).

(4) Le lactose et les peptides antimicrobiens (AMP)

Le lactose aurait une action dans l'immunité innée, par la régulation positive des AMP gastro-intestinales, ce qui pourrait conduire à la protection de l'intestin du nouveau-né contre les agents pathogènes et à la régulation du microbiote du nourrisson (109). Ces protéines permettent de lutter contre les infections gastro-intestinales et de développer la flore intestinale, permettant le développement du système immunitaire.

(5) Les cellules souches

Le lait maternel est une source de cellules souches mésenchymateuses multipotentes. Ces cellules souches survivent dans l'intestin du nouveau-né et traversent sa paroi intestinale pour entrer dans la circulation sanguine du bébé. Elles agissent sur la réparation tissulaire et la régénération tissulaires par différents allant du remplacement cellulaire à la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires(110).

c) Évolution temporelle de la composition

(1) Facteurs qui influencent la composition du lait maternel

La composition du lait maternel est caractérisée par une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Elle varie selon plusieurs facteurs et selon la maturation du lait (du colostrum au lait mature). La composition s'adapte aux besoins nutritionnels et immunitaires du nourrisson. De nombreux facteurs, maternels, infantiles, environnementaux et liés aux modalités d'allaitement, influencent cette composition (111,112).

(a) Facteurs maternels

L'alimentation de la mère influence certains composants , notamment les acides gras, les vitamines, dont la vitamine D (113). Plusieurs études ont montré que l'alimentation maternelle influence directement le profil en acides gras du lait, notamment les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (114). De même, l'indice de masse corporelle (IMC) maternel est associé à des variations des concentrations en lipides et en énergie.

Par ailleurs, des facteurs physiologiques tels que l'âge, la parité ou encore des déterminants génétiques contribuent à la variabilité observée. L'état de santé maternel représente également un élément clé : certaines pathologies (par exemple, diabète gestationnel ou infections) peuvent modifier la composition en macronutriments et en facteurs bioactifs (115).

(b) Facteurs influencés par le nourrisson

Le lait maternel s'adapte au cours du temps en fonction des besoins du nourrisson pour assurer son développement. Comme vu précédemment, le stade de lactation constitue l'un des facteurs les plus déterminants. Le colostrum, produit dans les premiers jours post-partum, est particulièrement riche en immunoglobulines, en protéines et en facteurs immunitaires. Il évolue ensuite vers un lait de transition, puis un lait mature, caractérisé par une augmentation des concentrations en lactose et en lipides (111).

(c) Facteurs liés aux modalités d'allaitement

Au cours d'une même tétée, la composition varie : le lait de début de tétée est plus riche en eau et en lactose (plus aqueux), tandis que le lait de fin de tétée présente une concentration lipidique plus élevée, contribuant à l'apport énergétique global. La fréquence et la durée des tétées modulent également la teneur en macronutriments (116).

4. Formules infantiles commerciales

a) Définition du lait infantile

Un lait infantile est un substitut du lait maternel, appelé « préparations industrielles destinées spécifiquement aux jeunes enfants », dont la formule lactée de synthèse à base majoritairement de constituants de lait de vache (minoritairement : chèvre, soja,...) complétée par d'autres constituants se rapproche d'une composition globale proche du lait humain (117) .

b) Composition des laits infantiles commerciaux

Le lait maternel constitue une matrice biologique complexe et dynamique, dont la composition varie selon le stade de lactation (colostrum, lait de transition, lait mature), le moment de la tétée et les besoins du nourrisson. Il contient des macronutriments essentiels (lipides, glucides, protéines), mais également une grande diversité de composés bioactifs tels que les immunoglobulines, les enzymes, les hormones et les oligosaccharides du lait humain (HMOs).

Lait Maternel		Formules Infantiles Commerciales
Protéines (g/L)	8–12 g/L (faible, biodisponibles)	10–20 g/L (plus élevé, ajustés)
Type de Protéines	Lactosérum majoritaire, faible caséine	Caséine dominante, enrichi en lactosérum
Lipides	Riche en AGPI-LC (DHA/ARA)	Ajout de DHA/ARA
Glucides	Lactose + HMOs (prébiotiques)	Lactose ± GOS/FOS
Oligosaccharides	> 200 structures (HMOs)	Oligos synthétiques limités
Immunoglobulines IgA	Présentes en quantité importante	Absentes
Facteurs Immunitaires	Lactoferrine, lysozyme, etc.	Absents ou ajout partiel
Enzymes et Hormones	Enzymes digestives, leptine	Absents

Tableau 2 : Tableau comparatif concernant les différences de composition entre le lait maternel et les formules infantiles commerciales. (118–125)

À l'inverse, les formules infantiles commerciales sont des produits réglementés, généralement élaborés à partir de lait de vache modifié, visant à reproduire au mieux la composition nutritionnelle du lait humain. Elles font l'objet d'une standardisation stricte, notamment en termes de teneur en protéines, lipides, vitamines et minéraux. Toutefois, malgré certains ajouts (comme le DHA, l'ARA, les prébiotiques, les

probiotiques), ces formulations ne permettent pas de reproduire la complexité fonctionnelle du lait maternel (126).

5. Bénéfices reconnus de l'allaitement via les apports nutritionnels et immunologiques du lait maternel

a) Recommandations actuelles concernant allaitement

L'enfant peut être allaité de façon exclusive ou mixte, c'est-à-dire en alternant entre le lait maternel et les préparations infantiles pour nourrissons. L'allaitement est « partiel » lorsqu'il est associé à une autre alimentation comme des substituts de lait, mais aussi des céréales, de l'eau sucrée ou non, ou toute autre nourriture.

Les recommandations actuelles de l'OMS et de l'UNICEF indiquent qu'il est recommandé d'allaiter exclusivement jusqu'aux 6 premiers mois de vie du nourrisson, puis de maintenir l'allaitement jusqu'à l'âge de deux ans de l'enfant, en complément d'une alimentation adaptée et équilibrée. Ils recommandent que les enfants commencent à être allaités dans l'heure qui suit leur naissance et qu'ils soient nourris exclusivement au sein pendant les six premiers mois de leur vie (c'est-à-dire qu'ils n'absorbent aucun autre aliment ou liquide, pas même de l'eau).

Les nourrissons doivent être allaités à la demande, aussi souvent que l'enfant le réclame, de jour comme de nuit. Il ne faut pas utiliser de biberons, de tétines ou de sucettes.

À partir de l'âge de six mois, les enfants doivent commencer à consommer des aliments complémentaires sûrs et adéquats, tout en continuant d'être allaités au sein jusqu'à l'âge de deux ans, voire plus (127).

Selon l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire, entre 4 et 6 mois révolus, la diversification de l'alimentation est mise en place mais le lait restera toujours un aliment principal (128).

Entre 4 et 6 mois, il est recommandé de débiter la diversification alimentaire, peut-être avec toutes sortes d'aliments tels que les purées et compotes lisses. Le démarrage de la diversification alimentaire dépend de l'attirance de l'enfant à tester de nouveaux goûts et peut démarrer vers 5 ou 6 mois (129).

Selon l'ESPGHAN, l'introduction des aliments solides ne doit jamais se faire avant 4 mois et ne doit pas être retardée au-delà de 6 mois (130).

b) Recommandations et inégalités sociales/précarité

Le suivi des recommandations est cependant limité chez les femmes les plus socialement défavorisées, isolées ou faiblement éduquées, en tenant compte de nombreux facteurs existants qui peuvent renforcer ce blocage à l'initiation de l'allaitement et à sa poursuite.

La culture du non-allaitement est renforcée par de nombreuses injonctions contradictoires comme l'absence de prise en compte des conditions de vie (culpabilité de la mère de ne pas vouloir ou ne pas pouvoir allaiter), une influence des professionnels de santé et une organisation des maternités pouvant conduire à une surmédicalisation incitant à passer au biberon, un entourage ou certains milieux sociaux très marqués par la culture du biberon et la perte d'expérience de l'allaitement.

Des freins s'ajoutent que ce soit :

- Sociétaux et structurels : historiques et culturels, inégalités sociales de santé, brièveté du congé maternité surtout en Europe , conditions de travail, situation d'insécurité alimentaire ...(131)
- Individuels : absence de soutien de l'entourage ou du partenaire, peur et perception subjective de manque de lait, anticipation des difficultés d'allaitement et de la reprise précoce du travail.
- Lié à l'organisation des soins périnataux : manque de formation des professionnels et discours contradictoires, sorties précoces de la maternité, difficultés d'organisation des soins en périnatalité (132).

Ces freins ont un impact donnant lieu à des taux d'allaitement exclusif bas, une diversification trop précoce (dès 3 mois) et une alimentation peu diversifiée (133).

Les recommandations de l'OMS, de l'UNICEF et de nombreuses publications confirment que même en situation de précarité, l'allaitement maternel exclusif doit être poursuivi pendant au minimum 6 mois et jusqu'à 2 ans ou plus avec une alimentation complémentaire. La diversification alimentaire doit être idéalement commencée à 6 mois (134).

L'importance de l'allaitement exclusif dans des populations précaires où l'insécurité alimentaire est marquée permettrait une sécurité alimentaire optimale pour le nourrisson ; ainsi, on éviterait une diversification trop précoce (densité énergétique non respectée, densité alimentaire trop faible) donnant lieu à un risque élevé d'infections , de malnutrition et de la perte des bénéfices du lait maternel, mais aussi une diminution des diarrhées ainsi que de la mortalité infantile (135,136) .

c) Les bienfaits pour le nourrisson

La composition du lait maternel évolue sans cesse, permettant d'apporter au cours du temps tous les éléments nécessaires autant à la croissance qu'au bon développement du nourrisson. Cependant, cela ne se limite pas à ces uniques bienfaits.

Riche en eau, vitamines ,oligo-éléments ,sucres, graisses, sels minéraux, protéines , enzymes, hormones mais aussi en cellules du système immunitaire et anticorps, le lait est bien toléré par le tube digestif fragile du bébé permettant de limiter les problèmes de constipation et de coliques , ses reins et son foie , ce qui joue en sa faveur pour être recommandé particulièrement chez les nouveaux nés prématurés et les bébés qui ont un faible poids à la naissance (137).

Le lait maternel contient des anticorps et divers composés actifs qui permettent d'assurer une certaine protection immunitaire à l'enfant et permettent ainsi d'apporter une protection contre certaines infections (138,139).

Au cours de leur première année de vie, l'allaitement a démontré un effet protecteur contre diverses infections infantiles, comme des infections respiratoires (pulmonaires et bronchiques), l'otite moyenne ou encore les gastro-entérites(140).

Pour que cet effet préventif soit statistiquement significatif sur la diminution de l'incidence et de la gravité des infections digestives, ORL et respiratoires, l'allaitement doit être exclusif et durer plus de 3 mois ; cet effet tend à s'estomper à l'arrêt de l'allaitement, et il est moindre après l'âge de 6 mois (141).

Plusieurs publications de la dernière décennie montrent une réduction des morts inattendues du nourrisson chez les enfants allaités. L'allaitement n'a pas besoin d'être exclusif pour conférer cette protection à condition qu'il dure au moins deux mois. Le bénéfice est toutefois supérieur pour un allaitement exclusif et prolongé au-delà, même si les mécanismes protecteurs n'ont pas encore été analysés (142).

L'allaitement favoriserait aussi le développement cognitif des enfants, comme le bon développement des fonctions intellectuelles, des capacités de langage et aussi des compétences émotionnelles (143).

À long terme, l'allaitement réduit les risques que l'enfant développe de l'embonpoint ou de l'obésité(144), en plus d'avoir un effet protecteur possible contre le diabète de type 1 (145) et de type 2 (146), la diminution du risque d'asthme durant l'enfance, de maladies inflammatoires de l'intestin et de certains cancers infantiles, et de mortalité néonatale infantile

(143,147).On peut retrouver dans certaines études la diminution du risque de caries et de mauvaise occlusion dentaire (137).

S'il est prolongé au moins 4 mois, l'allaitement maternel exclusif permet une réduction du risque allergique (asthme, eczéma) pendant les 2 à 3 premières années de la vie chez les nourrissons à risque (père, mère, frère ou sœur allergique) (141) .

Parvenus à l'âge adulte, les enfants allaités ont une tension artérielle et une cholestérolémie inférieure à celles des enfants nourris au lait artificiel. Aucun effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a cependant été mis en évidence (141).

Les bienfaits cités sont cependant reconnus en fonction de la durée d'allaitement et de l'exclusivité ou non de l'allaitement maternel.

d) Les bienfaits pour la mère

Les bienfaits de l'allaitement font profiter autant le nourrisson que la mère qui allaite suffisamment longtemps.

(1) Les bénéfices à court terme

Lors de l'allaitement, l'ocytocine sécrétée provoque les contractions de l'utérus. Ce phénomène permet à l'utérus de reprendre place plus rapidement après l'accouchement et limite par ce biais les saignements. Le risque d'anémie est diminué d'autant qu'avec la lactation, l'absorption intestinale du fer est meilleure(128).

Après l'accouchement, la perte de poids est favorisée. D'un point de vue psychologique, les interactions avec le bébé sont très riches et permettent de renforcer les liens d'attachement avec son bébé.(128) Même si cela n'est pas encore confirmé , d'autres bienfaits sont retrouvés dans des études comme la diminution du risque de dépression du post-partum. Des chercheurs et chercheuses des États-Unis et du Canada ont analysé des données issues du Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (*PRAMS*) reliées à plus de 29 000 femmes provenant de 26 États américains. Selon leur étude publiée dans le Public Health Nursing, les femmes qui allaitent présentent un risque réduit de dépression post-partum (148).

(2) Les bénéfices à long terme

L'allaitement permettrait de réduire le risque de survenue de certains cancers comme le cancer du sein et de l'ovaire particulièrement (128). La mère doit cependant avoir un suivi et un dépistage comme prévu pour toutes. Le risque de développer un cancer de l'endomètre est aussi réduit (149) .

La protection contre le risque d'ostéoporose après la ménopause est un des bénéfices retrouvés avec l'allaitement (128).Le risque de diabète de type 2 est réduit, y compris pour les femmes ayant eu un diabète gestationnel (150).La mère diminue les risques d'avoir des pathologies cardiaques et cardiovasculaires.

Plusieurs études montrent d'autres risques diminués par le biais de l'allaitement en complément des pathologies et risques cités ci-dessus(78,143,151).

TABLE 3 Breastfeeding and Maternal Outcomes (From Meta-Analyses)

Condition and Reference	% Lower Risk	Breastfeeding ^a	Compared With	OR or RR	95% CI
Type 2 diabetes mellitus ¹⁰²	32	Longer	Shorter	RR 0.68	0.57–0.82
Diabetes mellitus ¹⁰³	30	>12 mo	Less	RR 0.70	0.62–0.78
Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus ¹⁰⁴	78	Longer	Shorter	OR 0.22	0.13–0.36
	58	Exclusive	None	OR 0.42	0.22–0.81
Hypertension ¹⁰⁵	8	<6 mo	None	OR 0.92	0.88–0.96
	11	6–12 mo	None	OR 0.89	0.86–0.92
	12	>12 mo	None	OR 0.88	0.84–0.93
Hypertension ¹⁰³	13	>12 mo	Less	RR 0.87	0.78–0.97
Premenopausal breast cancer ¹⁰⁶	14	Any	None	RR 0.86	0.80–0.93
Postmenopausal breast cancer ¹⁰⁶	11	Any	None	RR 0.89	0.83–0.95
Breast cancer ¹⁰⁶	28	Exclusive	None	RR 0.72	0.58–0.90
Breast cancer ¹⁰⁷	22	Any	None	OR 0.78	0.74–0.82
	7	<6 mo	None	OR 0.93	0.88–0.99
	9	6–12 mo	None	OR 0.91	0.87–0.96
	26	>12 mo	None	OR 0.74	0.69–0.79
Ovarian cancer ¹⁰⁷	30	Ever	Never	OR 0.70	0.64–0.77
	17	<6 mo	None	OR 0.83	0.78–0.89
	28	6–12 mo	None	OR 0.72	0.66–0.78
	37	>12 mo	None	OR 0.63	0.56–0.71
Endometrial cancer ¹⁰⁸	11	Ever	Never	OR 0.89	0.81–0.98
Thyroid cancer ¹⁰⁹	9	Ever	Never	RR 0.91	0.83–0.99

^a Not necessarily exclusive breastfeeding unless specifically written.

Tableau 3 : L'allaitement maternel et les conséquences (selon des méta-analyses) (143)

L'allaitement maternel exclusif n'est pas nécessairement requis, sauf mention contraire.

6. Notion de risque chez le nourrisson

La notion de nourrisson dit « à risque allergique » repose sur la présence de facteurs prédisposants à l'atopie.

La Société canadienne de pédiatrie définit un nourrisson « à haut risque d'allergie » comme présentant une histoire personnelle d'atopie ou dont un parent au premier degré (au moins

un parent, un frère ou une sœur) présente une affection atopique comme par exemple de l'asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire ou un eczéma (152,153).

Hors la notion d'histoire familiale, les nourrissons les plus à risque de contracter une allergie alimentaire possèdent des antécédents personnels d'eczéma ou sont déjà atteints d'une autre allergie alimentaire (154–157).

Cette définition inclusive reflète également celle des *National Institutes for Allergy and Infectious Diseases* (NIAID, instituts nationaux des allergies et des maladies infectieuses) selon laquelle un nourrisson à haut risque d'allergie aux arachides souffre d'eczéma grave, d'allergie aux œufs ou de ces deux affections (158).

Cependant, un nourrisson qui n'a pas de facteurs de risque particuliers n'est pas exclu de souffrir d'une allergie alimentaire (159).

B. La dermatite atopique

1. Généralités

a) Définition

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire caractérisée par des lésions cutanées prurigineuses associant des phases de crises et de rémissions et estimée comme la première étape de la marche atopique. La marche atopique semble être corrélée à la sévérité de la dermatite atopique.

Sa pathogenèse comprend une prédisposition génétique, un dysfonctionnement des barrières immunologiques et épidermiques et des facteurs environnementaux.

b) Clinique

La dermatite atopique évolue en alternant entre des phases de poussées et de rémissions. Lors des poussées, des rougeurs qui démangent apparaissent suivies de petites surélévations nombreuses et palpables, responsables d'une rugosité de la peau. Une phase suintante peut être suivie de surélévations qui se transforment en vésicules contenant un liquide translucide. La phase crouteuse apparaît à la suite.

Chez le nourrisson, l'atteinte concerne essentiellement le visage. Ce sont les parties bombées du visage qui sont touchées : le front, les joues, le menton, en épargnant le centre du visage et le nez en particulier. La face externe des bras et des cuisses est fréquemment touchée. Parfois, certains nourrissons ont une atteinte plus diffuse qui concerne la quasi-totalité de la surface corporelle (160).

c) Mécanisme immunologique

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une interaction complexe entre altération de la barrière cutanée et dysrégulation immunitaire, ces deux mécanismes s'auto-entretiennent.

(1) Altération de la barrière cutanée

La couche cornée (stratum corneum) fonctionne normalement selon un modèle dit « briques et mortier » :

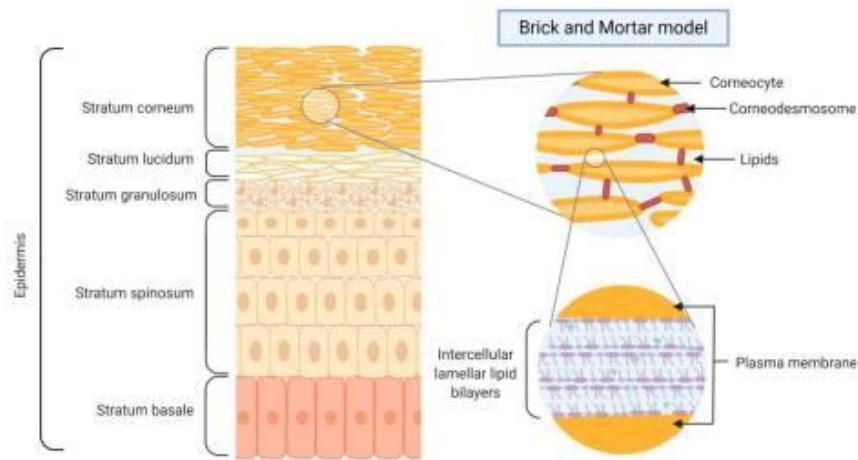


Figure 13 : Structure schématique de la barrière cutanée et modèle « brique et mortier » (161)

- **Les corneocytes** correspondent aux briques
- **Les lipides intercellulaires** (céramides, cholestérol) correspondent au mortier

Dans la dermatite atopique, cette barrière est altérée par :

- Anomalie dans l'expression du gène de la filaggrine FLG (responsable de la kératinisation, de l'hydratation et des fonctions antimicrobiennes de la peau)
- Diminution des lipides épidermiques
- Augmentation de la perte insensible en eau (TEWL)
- Augmentation du pH cutané
- une activité accrue des sérines protéases favorisant l'inactivation et la dégradation de la sphingomyélinase acide et de la β -glucocérébrosidase, enzymes nécessaires à la synthèse des céramides.(162). Ce mécanisme rend l'épaisseur de la couche cornée réduite.

Cela entraîne une perméabilité accrue de la peau aux allergènes et aux agents microbiens.
(161)

(2) La pénétration des allergènes et le dysfonctionnement immunitaire de la dermatite atopique

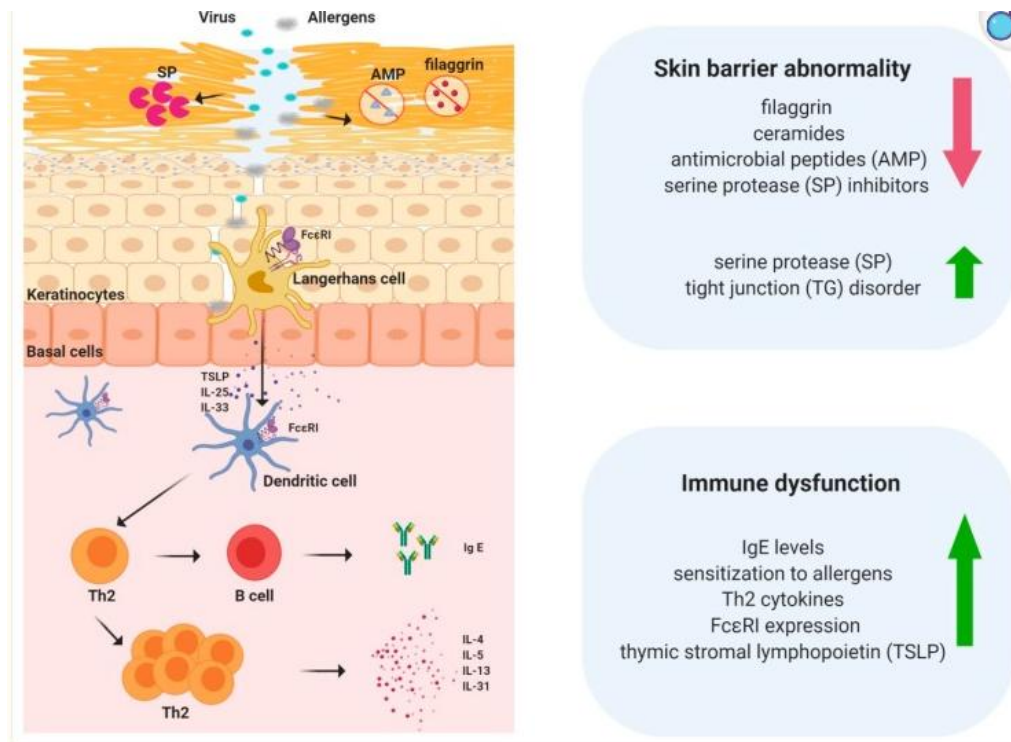


Figure 14 : Les anomalies de la barrière cutanée et le dysfonctionnement immunitaire, principales caractéristiques de la dermatite atopique. (161)

La rupture de la barrière permet l'entrée d'allergènes environnementaux mais aussi la colonisation par des bactéries (notamment *Staphylococcus aureus*). Les kératinocytes se prolifèrent de manière accrue à la suite d'une hyperréactivité immunitaire.

Les kératinocytes activés libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que :

- TSLP (thymic stromal lymphopoietin)
- IL-25
- IL-33 (163)

Ces signaux initient la réponse Th2 qui est la réponse dominante(163).

Ces signaux activent le système immunitaire inné, notamment les cellules dendritiques, qui vont présenter les antigènes aux lymphocytes T naïfs. Cela entraîne une orientation de la réponse immunitaire vers un profil Th2 (164).

Les lymphocytes Th2 produisent alors plusieurs cytokines, en particulier l'IL-4 et l'IL-13. Ces cytokines stimulent la production d'immunoglobulines E (IgE) par les lymphocytes B et aggravent l'altération de la barrière cutanée. Elles diminuent également les défenses antimicrobiennes de la peau.

D'autres cytokines interviennent également : l'IL-5 favorise le recrutement des éosinophiles, tandis que l'IL-31 est directement impliquée dans le prurit, symptôme majeur de la dermatite atopique (165).

Le prurit entraîne un grattage répété, ce qui aggrave les lésions cutanées et facilite encore davantage la pénétration d'agents extérieurs. L'entretien des lésions est lié à l'inflammation et à l'altération de la barrière cutanée.

Avec le temps, la réponse immunitaire devient plus complexe. D'autres types de lymphocytes (Th1, Th17) interviennent, contribuant à la chronicité de la maladie et à l'épaississement de la peau (166).

2. Les facteurs de risque de la dermatite atopique

La dermatite atopique est une pathologie multifactorielle résultant d'interactions entre différents facteurs.

a) Les facteurs génétiques

Le facteur de risque majeur est l'existence d'un terrain atopique familial. La mutation principale est celle du gène de la filaggrine, augmentant le risque de dermatite atopique (167). Des facteurs de prédisposition génétique sont aussi retrouvés.

En effet, entre 50 et 70% des individus atteints ont un parent au premier degré qui l'est aussi. Si les deux parents sont atteints, le risque pour l'enfant de développer un eczéma allergique atteint 80% (168).

b) Les facteurs environnementaux

Des expositions à certains facteurs ont été associées à un risque accru tel que l'exposition à la pollution atmosphérique ou encore le tabagisme passif, l'excès d'hygiène et perte de stimulation du système immunitaire à une phase précoce du développement, lavage excessif de la peau, habitat isolé et mal ventilé (exposition aux allergènes comme les acariens), la présence d'animaux domestiques, évolution et diversification précoces des habitudes alimentaires, pollutions industrielles etc... (168)

Il est cependant difficile d'estimer le poids relatif de ces facteurs, qui sont de nature complexe et agissent souvent en association.

3. Épidémiologie

La dermatite atopique touche principalement les enfants vivant en zone urbaine ou dans les pays à haut revenu et la prévalence a augmenté au cours des 30 dernières années; jusqu'à 20% des enfants et 10% des adultes dans les pays à haut revenu sont touchés.(169,170) En Europe, cette dermatose inflammatoire chronique a une prévalence estimée à 10% à 15% chez l'enfant et 4% chez l'adulte (160).

Bien que la dermatite atopique se développe généralement avant l'âge de 5 ans, dès l'âge de 3 mois, la dermatite atopique peut également débuter à l'âge adulte avancé (171).

4. La dermatite atopique et sa prévention par l'allaitement

Dans la marche atopique, la dermatite atopique est le point de démarrage. De nombreuses études ont cherché à éclairer l'effet de l'allaitement maternel comme protecteur ou non de la dermatite atopique.

a) Études observationnelles

(1) Effet protecteur (ou partiellement protecteur)

Certaines études ont montré que l'allaitement maternel réduit le risque de dermatite atopique chez les enfants.

Dans une cohorte de naissance de 4 089 enfants, un allaitement maternel d'au moins quatre mois réduit le risque de dermatite atopique et retarde l'apparition de la marche atopique jusqu'à l'âge de 4 ans (172).

Une étude transversale menée dans des pays en développement a révélé que l'allaitement maternel prolongé réduit le risque de développer des maladies allergiques, y compris la dermatite atopique, même en présence d'une allergie maternelle (173).

Une étude prospective interventionnelle menée au Bélarus auprès de 17 046 mères en bonne santé d'enfants nés à terme a été randomisée pour recevoir soit une aide à l'initiation et au maintien de l'allaitement maternel, soit un suivi postnatal de routine. L'incidence de la dermatite atopique a diminué de 46 % chez les nourrissons dont les mères ont bénéficié d'un soutien à l'allaitement maternel, comparativement à ceux dont les mères n'en ont pas bénéficié, bien que ce résultat soit à la limite de la significativité statistique (174).

Une étude de cohorte de naissance taïwanaise portant sur 186 sujets a rapporté qu'un allaitement maternel exclusif ou partiel pendant au moins 6 mois semble être associé à un risque réduit de développer une dermatite atopique dans la petite enfance (175).

L'étude de cohorte de naissance PATCH visait à déterminer les liens entre différents modes d'allaitement, la sensibilisation aux allergènes et le risque de développer des maladies atopiques durant la petite enfance. Au total, 186 enfants issus d'une cohorte de naissance de l'étude « Prédiction des allergies chez les enfants taïwanais » ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 4 ans. L'allaitement maternel exclusif ou partiel pendant six mois semble réduire la prévalence de la sensibilisation au lait maternel et protéger contre l'apparition d'eczéma chez le jeune enfant de 1 à 2 ans, sans effet sur les autres maladies atopiques (176).

L'étude de cohorte de naissance allemande GINI cherchait à étudier si l'allaitement maternel exclusif pendant 4 mois est associé à une dermatite atopique au cours des 3 premières années de vie de l'enfant (données de 3903 enfants). Les résultats montrent que l'allaitement exclusif a un effet protecteur significatif contre la dermatite atopique par rapport au lait infantile conventionnel (177).

(2) Effet protecteur faible / aucun effet significatif

Dans une cohorte de nourrissons du sud-est de la Suède, le risque de dermatite atopique au cours de la première année de vie a été évalué en fonction de la durée de l'allaitement maternel exclusif (moins de 4 mois). Cette étude indique que l'allaitement maternel exclusif n'influence pas le risque de DA au cours de la première année de vie(178).

Une revue systématique et une méta-analyse de 2009 d'études de cohortes prospectives dans les pays développés ont comparé l'allaitement maternel à l'alimentation au lait infantile conventionnel ou à l'allaitement maternel partiel dans le développement de la dermatite atopique et ont révélé que l'allaitement maternel exclusif pendant au moins 3 mois n'était pas significativement protecteur contre le développement de la dermatite atopique par rapport à l'allaitement maternel partiel ou au lait infantile conventionnel (179).

(3) Cohortes chez les nourrissons à risque atopique

La méta-analyse de cohorte sur 27 cohortes prospectives (Lin et al.,2020) ,citée ci-dessus , possède un sous-groupe avec des nourrissons possédant une hérédité atopique, l'effet protecteur est modeste mais significatif concernant cette population (180).

Tandis qu'une cohorte suédoise (Ludvigsson et al.) sur 8 300 nourrissons ayant analysé spécifiquement les nourrissons avec des antécédents familiaux a montré qu'il n'y avait pas de réduction du risque d'eczéma. Cette étude est cependant basée sur des questionnaires (181).

b) L'intérêt par rapport au lait 1er âge

De nombreuses études ont cherché à évaluer l'effet préventif de l'alimentation du nourrisson sur l'apparition d'une dermatite atopique. Les mesures de prévention de la dermatite atopique s'adressent à des enfants prédisposés. La plupart des études s'accordent à trouver un effet préventif de l'allaitement maternel, au moins 3 à 4 mois, par rapport au lait de premier âge, sur l'apparition de la dermatite atopique (182).

Cependant, l'allaitement partiel n'aurait pas d'effet protecteur. Il n'y a pas d'effet préventif de l'allaitement sur l'apparition d'une dermatite atopique en l'absence d'antécédents familiaux d'atopie. Le lait maternel, enrichi en IgA, en cytokines comme le TGF β ainsi que des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, pourrait avoir un rôle important dans l'acquisition de tolérance alimentaire et dans la prévention de la dermatite atopique.(182) L'utilisation d'un hydrolysate de protéines est préférable en termes de prévention de l'allergie à une formule à base de lait de vache, mais n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'allaitement maternel. L'effet préventif sur la dermatite atopique d'un hydrolysate de caséine est supérieur à celui d'un hydrolysate partiel, lui-même supérieur à celui d'une formule à base de lait de vache (182).

c) Études globales

Une étude du Children's National Health System aux USA sur l'allaitement maternel exclusif pendant la petite enfance et le diagnostic d'eczéma à 6 ans montre que la durée d'allaitement maternel exclusif n'était pas significativement associée au diagnostic d'eczéma en général, mais que les enfants exclusivement allaités pendant plus de 3 mois présentaient une probabilité significativement plus faible de souffrir d'eczéma persistant lors du suivi à 6 ans comparativement à ceux qui n'avaient pas été allaités ou qui avaient été allaités pendant moins de 3 mois. L'allaitement maternel exclusif ne prévient pas nécessairement l'eczéma ni son diagnostic, mais pourrait jouer un rôle protecteur en réduisant sa chronicité chez l'enfant (183).

Les résultats d'autres études ont conclu à un effet bénéfique protecteur de l'allaitement maternel à partir de 4 mois, avec 52% moins de risque de développer une dermatite atopique si l'allaitement maternel est maintenu au moins 4 mois. Kull et al. ont rapporté qu'une durée

d'allaitement maternel de 4 mois ou plus réduirait significativement le risque de développer une dermatite atopique à l'âge de 4 ans (OR 0.88, intervalle de confiance 0.72-1.08) (184). Ces résultats rejoignent aussi ceux d'une étude saoudienne d'Amri et al (185) et chinoise de Ciao-Lin Ho et al (186). Ces conclusions n'ont pas été toujours objectivées, comme attestent les travaux de Duncan et Sears (187), ou ceux de l'ISAAC qui n'ont pas montré d'influence de l'allaitement maternel sur l'apparition de la dermatite atopique (188). D'autres auteurs ont en revanche, concluent que l'allaitement maternel prolongé augmenterait le risque de dermatite atopique vu l'insuffisance de diversification alimentaire chez ces nourrissons ce qui les exposerait moins aux différents allergènes alimentaires (189). C'est ainsi qu'il est difficile d'incriminer ou pas l'allaitement maternel dans la survenue de la dermatite atopique vu son étiopathogénie complexe. Même si l'allaitement maternel ne protégerait pas de l'apparition de la dermatite atopique, l'OMS le préconise sur une durée $\geq$ 6 mois vu son rôle protecteur sur l'apparition de maladies infectieuses et ses bénéfices sur le développement de l'enfant.

d) Augmentation du risque et aggravation de la dermatite atopique

Certaines études se sont penchées sur la question d'une aggravation de l'eczéma lors d'un allaitement prolongé.

Dans une revue systématique publiée en 2020, une méta-analyse d'études de cohortes prospectives a été réalisée incluant 27 études. Aucune association n'a été observée entre la dermatite atopique et l'allaitement, quel que soit le mode d'allaitement (exclusif ou total). Il existe des éléments suggérant un effet protecteur de l'allaitement exclusif et total dans une cohorte présentant des antécédents familiaux d'atopie. Cet effet s'inverse et augmente le risque dans les cohortes sans antécédents familiaux d'atopie. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité manifeste des données (190).

Une étude de cohorte observationnelle de naissance : 1314 nourrissons ont été suivis pendant 7 ans afin d'analyser l'effet de toute la durée d'allaitement sur la prévalence de l'eczéma atopique en tenant compte d'autres facteurs de risque. L'eczéma parental est le principal facteur de risque d'eczéma. Dans cette étude, chaque mois d'allaitement maternel augmentait également le risque (191).

e) Étude interventionnelle

Le PROBIT trial est un essai interventionnel évaluant indirectement l'effet de l'allaitement sur la dermatite atopique. Il évalue :

- La durée de tout allaitement, la prévalence de l'allaitement prédominant et exclusif à 3 et 6 mois de vie et la survenue d'un ou plusieurs épisodes d'infection gastro-intestinale, de deux ou plusieurs épisodes d'infection respiratoire et d'eczéma atopique au cours des 12 premiers mois de vie, comparés entre les groupes d'intervention et de contrôle. Cette étude était un essai contrôlé randomisé multicentrique utilisant une randomisation en grappes.

Ses résultats suggèrent une réduction significative du risque, l'intervention portant sur la promotion de l'allaitement et non sur l'allaitement lui-même limite l'interprétation causale directe (192).

f) Conclusion des études

En résumé, de nombreuses études ont été menées pour évaluer le lien entre l'allaitement maternel et les allergies telles que la dermatite atopique. Les résultats sont contradictoires : protection contre les allergies, l'absence d'effet, voire une augmentation du risque d'allergies. Les résultats sont très hétérogènes (179).

C. Les allergies alimentaires

1. Définition

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une absence ou à une perte de tolérance vis-à-vis de substances qui a priori sont inoffensives ; ce sont ce que l'on appelle : les allergènes.

Les allergies correspondent à une hypersensibilité à une ou plusieurs substances de l'environnement. L'exposition à ces substances inoffensives pour les personnes non allergiques déclenche une réaction immunitaire excessive qui s'accompagne de manifestations :

- Respiratoires (rhinite, asthme)
- Intestinales (diarrhée, douleur intestinale)
- Et/ou cutanées (urticaire, dermatite atopique)
- Voire généralisés (anaphylaxie) (193)

Certains signes et symptômes de l'allergie alimentaire peuvent se manifester plus ou moins tardivement (minutes, heures, voire jours) après l'ingestion de l'aliment.

Selon les différents délais d'apparition, voici les plus fréquents :

- **Réaction de type immédiate (IgE médiée)** : de quelques minutes (dans 90% des cas, inférieure à 60 minutes) jusqu'à 6 h. La réaction dure plus ou moins quelques heures, dans 80 à 90% des cas, avec l'apparition de symptômes cutanés. On retrouve les symptômes cités ci-dessus avec des symptômes cutanés : type de prurit, flushing , urticaire ou angioœdème ; des symptômes respiratoires incluant parfois des serremments de gorge, difficultés à avaler et voix rauque, toux, essoufflements ; des symptômes gastro-intestinaux ; jusqu'à des symptômes cardiaques comme une hypotension.
- Lorsque l'allergène passe dans la circulation sanguine, il peut mener à l'anaphylaxie.

- **Réaction de type retardée** : De quelques heures à plusieurs jours, cette réaction amène à des symptômes comme de l'eczéma, des pleurs excessifs, de l'irritabilité, du sang dans les selles, des diarrhées à répétition, voire des constipations tenaces, des retards de croissance ou un gain de poids insuffisant (194).

2. Différents types d'allergie

Les allergies peuvent être provoquées par de nombreuses substances, différentes en fonction de la voie d'exposition permettant de classer les allergènes. Les pneumallergènes sont inhalés (par voie respiratoire) et concernent fréquemment les substances comme les acariens , les pollens , les moisissures ou encore d'autres présentes dans la salive ou la peau des animaux (195).

L'allergie alimentaire est un ensemble de réactions immunitaires anormales, survenant après l'ingestion d'un aliment particulier. Celui-ci, normalement inoffensif pour l'organisme, est appelé allergène ou trophallergène (195).

Les trophallergènes sont ingérés, induisant une exposition par le biais de la voie digestive. Presque tous les aliments sont capables de déclencher une allergie mais les principaux allergènes alimentaires retrouvés sont présents dans :

- Le lait de vache
- Les œufs de poule et l'arachide
- Les poissons et les fruits de mer
- Le blé, le soja
- Le sésame
- Les fruits à coque (la noisette par exemple)
- Les fruits et les légumes (comme la pomme, le céleri ou le kiwi, ...)

Les allergies peuvent être croisées pollens-aliments : les personnes sensibles au pollen de bouleau sont par exemple allergiques aux fruits de la famille des rosacées : pommes, pêches, cerises, abricots. On parle du syndrome oral qui est un syndrome pollen-aliment (195).

De ce fait, les personnes atteintes du syndrome oral présentent également une réaction allergique aux aliments qui contiennent ces protéines similaires (réactivité croisée). Les aliments concernés sont souvent les fruits à coque et les fruits et légumes crus. Les

personnes peuvent généralement manger ces aliments s'ils sont cuits, car la chaleur modifie la structure des protéines, et les protéines alimentaires ne ressemblent plus aux protéines du pollen (196).

Les allergies peuvent être d'origine médicamenteuse (allergies aux produits iodés, ...) , de contact (allergie au nickel, au chrome, au latex avec une allergie croisée avec la banane, l'avocat, le kiwi et la châtaigne) ou encore via le venin d'hyménoptères comme les abeilles, frelons, guêpes, ...

Les pathologies allergiques associées sont l'asthme allergique (par des allergènes comme les acariens, le pollen, les poils d'animaux, les médicaments, ...), la rhinite et la conjonctivite allergiques déclenchant une inflammation de la muqueuse nasale, des écoulements, des éternuements et des démangeaisons. Les yeux sont rouges, « pleurent » car la muqueuse de l'œil est inflammée. L'urticaire et la dermatite atopique provoquées par des allergènes sont des maladies inflammatoires de la peau. L'urticaire est d'apparition soudaine, avec l'apparition de plaques gonflées et rouges, représentée par des périodes de crises durant quelques heures à quelques jours. Quant à la dermatite atopique, elle se manifeste par des lésions recouvertes de squames qui persistent pendant plusieurs semaines et plusieurs années (193).

3. Allergie et intolérance

L'allergie et l'intolérance à un aliment sont deux éléments distincts. L'allergie est une réaction excessive du système immunitaire contre une substance étrangère considérée à tort comme « dangereuse » ; l'intolérance à un aliment n'est pas associée à une réaction du système immunitaire. L'intolérance correspond, quant à elle, à un dysfonctionnement de l'organisme qui n'est pas capable de digérer un aliment en particulier, comme l'intolérance au lactose liée à une insuffisance en lactase, qui est l'enzyme responsable de la digestion du lactose afin de le dégrader, provoquant des troubles intestinaux (197).

4. Mécanisme immunologique

La majorité des allergies sont causées par des anticorps : les immunoglobulines de type E (IgE). Une immunoglobuline est une protéine du système immunitaire.

En cas d'allergie, le système immunitaire identifie un allergène comme étant un intrus qu'il doit éliminer, au même titre qu'un virus ou une bactérie pathogène. Il déclenche alors

une réponse excessive vis-à-vis de cette substance inoffensive chez un individu non allergique.

La réaction déclenchée la plus fréquente est médiée par des anticorps appelés **immunoglobulines de type E (IgE)**. Ces anticorps nous aident à lutter contre les infections, en particulier celles associées à certains parasites. Mais chez les personnes allergiques, des IgE qui reconnaissent spécifiquement un ou plusieurs allergènes sont produites à l'occasion d'une première exposition. Ils peuvent persister dans l'organisme et se fixer sur des cellules immunitaires, des mastocytes dans les tissus et des basophiles dans la circulation. Lors d'une nouvelle exposition au(x) même(x) allergène(s), ces IgE les identifient immédiatement et activent des cellules immunitaires sur lesquelles elles sont fixées. Une fois activées, ces cellules libèrent des molécules qui favorisent l'inflammation : histamine, cytokines, leucotriènes... Ces facteurs peuvent induire une constriction des bronches ou une dilatation des vaisseaux sanguins, responsables des symptômes cliniques (rougeurs, sécrétions, œdèmes...) observés lors de la réaction allergique (193).

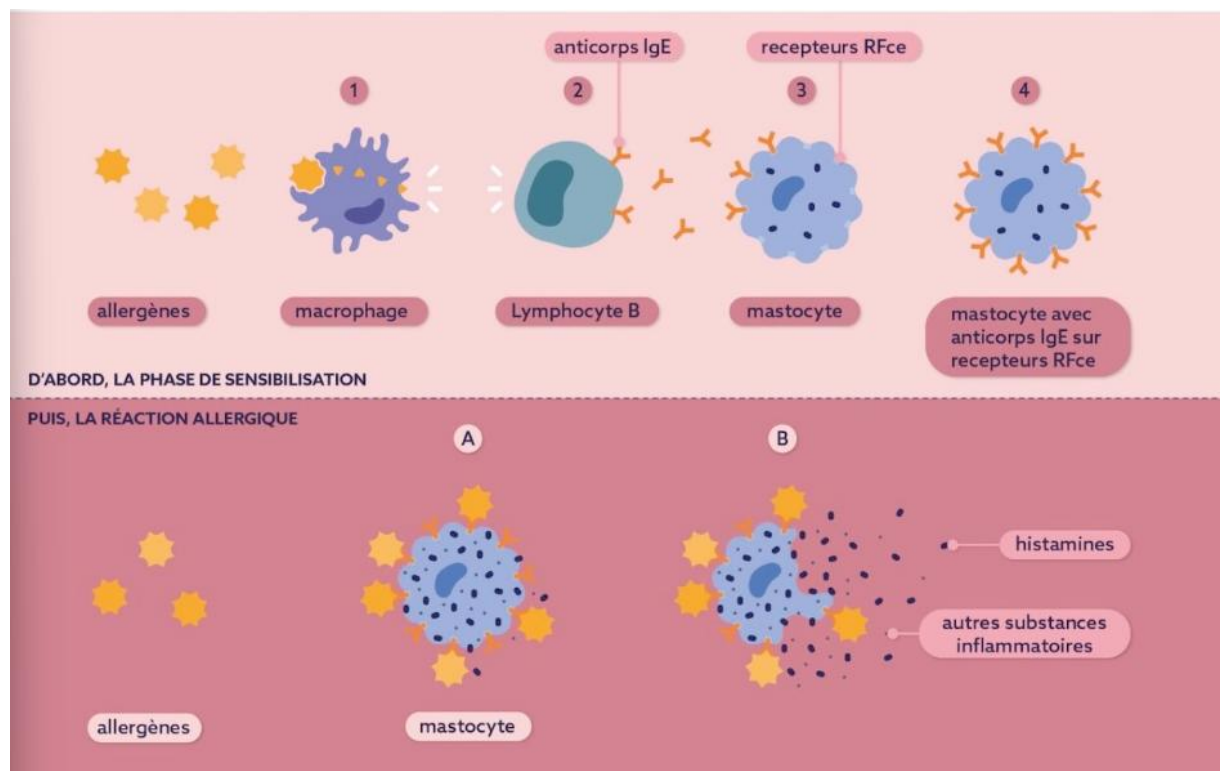


Figure 15 : Mécanisme d'action immunologique de l'allergie. (193)

Les anticorps IgE déclenchent la libération par les cellules du système immunitaire de substances (telles que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes) qui provoquent un gonflement ou une inflammation des tissus environnants. Ces substances induisent une cascade de réactions qui continuent à irriter et à léser les tissus (196).

Ces réactions peuvent être plus ou moins sévères.

Plus rarement, des allergies peuvent être médiées par d'autres mécanismes. L'un d'eux fait intervenir d'autres immunoglobulines, des IgG, également spécifiques d'un ou plusieurs allergènes. Ces anticorps provoquent des symptômes allergiques en activant un acteur de l'immunité nommé « complément ». Un troisième mécanisme met en jeu des lymphocytes T. Il est par exemple impliqué dans certaines allergies médicamenteuses (193).

5. Facteur de risque de l'allergie alimentaire

La fréquence des allergies dépend de l'âge, de facteurs environnementaux associés à l'individu (alimentation, tabagisme...) et de son lieu de vie en lien avec l'urbanisation et le climat (pollution, végétation), et touche principalement les pays développés, avec une augmentation de la fréquence des allergies, principalement respiratoires, qui a été multipliée par 3 en 30 ans (193) .

Comme vu précédemment, le principal facteur de risque est la présence d'un terrain atopique en lien avec la marche atopique. Ainsi, une dermatite atopique précoce peut accentuer la possibilité d'avoir des allergies alimentaires. Selon certains auteurs, un nourrisson serait à risque plus élevé d'allergie alimentaire s'il répond aux critères suivants : un eczéma léger à modéré, des antécédents familiaux d'atopie (chez l'un des parents ou les deux parents) et si une allergie alimentaire est connue (194) .

Les maladies allergiques peuvent avoir une composante héréditaire. C'est le cas pour l'asthme ou encore la dermatite atopique. Une prédisposition génétique peut exposer à une production excessive d'IgE, une hyperréactivité des mastocytes qui libèrent plus facilement de l'histamine et d'autres médiateurs inflammatoires, ou encore une barrière cutanée ou une muqueuse affaiblie.

« L'histoire familiale d'atopie demeure le plus grand facteur de risque de développement des allergies chez un enfant (mais pas le risque d'anaphylaxie), c'est-à-dire sa prédisposition génétique à développer des anticorps IgE qui causent des allergies. L'enfant n'hérite pas

nécessairement de la même allergie que ses parents, mais bien de la prédisposition à développer des allergies. Par exemple, la mère peut être allergique aux noix, sa fille souffrir d'eczéma et son fils de rhinite allergique. Si l'un des parents est connu comme étant atopique, le risque est d'environ 30 à 40 % pour l'enfant. Si deux membres de la famille immédiate (un parent et la fratrie) sont atopiques, ce risque grimpe à 60 %, et à 80 % si les deux parents ont la même pathologie. Cependant, il y a quand même 10 à 15 % des enfants qui développent des allergies alors qu'ils n'ont pas d'histoire familiale (d'où l'intérêt des recommandations sur l'introduction des allergènes impliquant tous les enfants). » (194)

L'augmentation rapide de la fréquence des allergies dans la population générale ne peut pas être expliquée uniquement par des facteurs génétiques.

D'autres explications sont avancées comme des modifications des régimes alimentaires qui pourraient altérer le microbiote intestinal avec des implications sur le fonctionnement du système immunitaire. Des travaux évaluent actuellement l'efficacité de probiotiques en prévention de la dermatite atopique chez l'enfant.

L'augmentation de la fréquence des allergies pourrait en outre s'expliquer par des interactions gènes-environnements. En effet, il est désormais bien établi que l'expression de nos gènes peut être modifiée par l'environnement, via des mécanismes épigénétiques.(193) Comme cité dans la première partie de cette thèse, deux théories sont associées à l'augmentation du risque allergique :

- La théorie hygiéniste
- La fragilité des barrières épithéliales (plus poreuses)

L'introduction plus ou moins tardive des allergènes est un facteur à prendre en compte et sera détaillé plus en détail dans les parties suivantes de cette thèse en lien avec les recommandations.

6. Épidémiologie de l'allergie alimentaire

Depuis 20 à 30 ans , la prévalence de l'allergie alimentaire continue d'augmenter, ainsi que dans les pays non occidentaux (198). Selon l'INSERM, une personne sur trois est allergique à quelque chose.

Les données récentes indiquent que l'allergie alimentaire concerne environ 8% des enfants et 10% des adultes dans les pays développés (193,199).

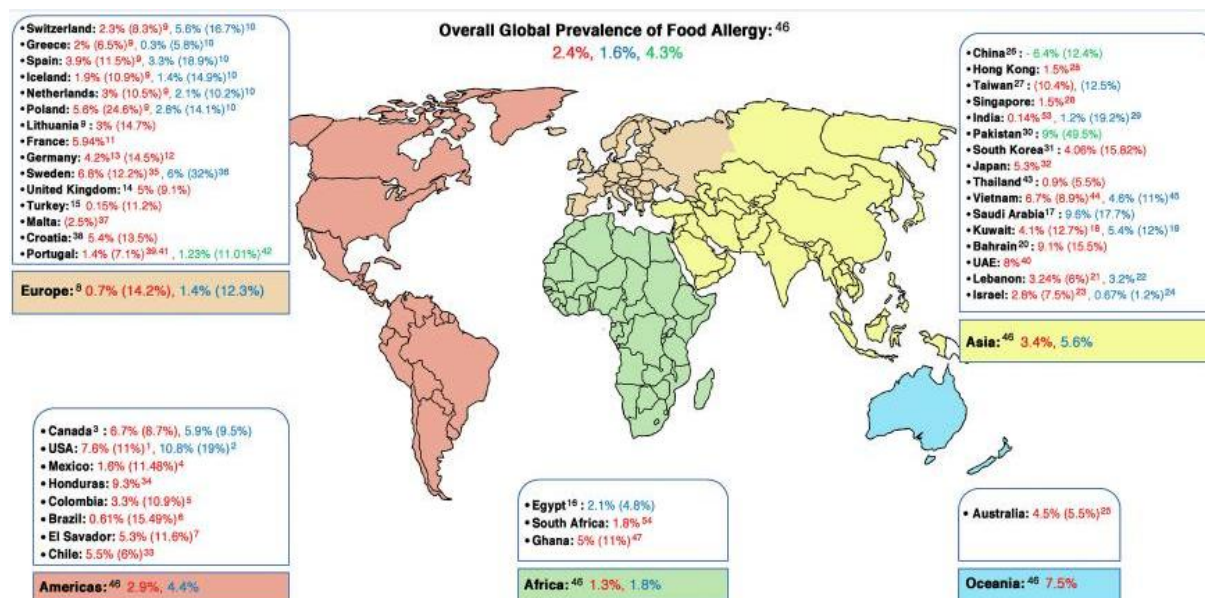


Figure 16 : Carte mondiale estimant la prévalence des allergies alimentaires dans le monde selon le diagnostic clinique (en gras), et les allergies alimentaires auto-déclarées (entre parenthèses). Le diagnostic clinique des allergies alimentaires est défini comme une allergie alimentaire confirmée par un médecin sur la base d'antécédents évocateurs et d'IgE spécifiques à l'allergène, mises en évidence par des tests cutanés et/ou le dosage des IgE, ou sur la base d'une allergie alimentaire confirmée par un test de provocation. Les différents groupes d'âge sont représentés par différentes couleurs (adultes en bleu ; enfants en rouge ; et tous les groupes d'âge, y compris les adolescents en vert) (199)

L'allergie est plus fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant, avec des allergies qui régressent progressivement, comme l'allergie au lait de vache et aux œufs, et d'autres persistent comme l'arachide, les fruits à coque ou le poisson (200).

7. Alimentation du nourrisson

a) Nutrition de 0 à 4 mois

Le bébé, dès la naissance jusqu'à 4 mois, ne se nourrit que de lait au biberon ou au sein (lait maternel ou lait premier âge). L'eau est proposée en complément en cas de forte chaleur, de fièvre, de diarrhées ou de vomissements.

Les laits végétaux ne répondent pas aux besoins du nourrisson de moins d'un an, même enrichis en calcium. Le lait ou les produits à base de soja sont déconseillés avant l'âge de 3 ans, car ils contiennent un composant susceptible d'être un perturbateur endocrinien (201).

b) Nutrition entre 4 et 6 mois

Dès 4 mois, le lait continue d'être donné (lait maternel, lait 2e âge). La diversification alimentaire commence (tableau ci-dessous). L'enfant peut manger les mêmes plats que les adultes à condition qu'ils soient adaptés en termes de quantité, mais aussi en cas de plats industriels ou dangereux pour sa santé. La diversification alimentaire commence avec tous les groupes d'aliments sous forme mixée lisse.

L'exposition aux aliments selon les allergies est citée plus tard dans cette thèse.

DE LA NAISSANCE			
CONSEILS		À 4 MOIS	ENTRE 4 ET 6 MOIS
		Donner uniquement du lait	- Débuter la diversification - Proposer tous les groupes d'aliments sous forme mixte lisse - Si allergies dans la famille, consulter le médecin avant de débiter
 Lait maternel Et/ou Préparations infantiles		Lait maternel ou Préparation pour nourrissons ("lait" 1 ^{er} âge)	Lait maternel ou Transition "lait infantile" 1 ^{er} âge au "lait infantile" 2 ^e âge
 Produits laitiers : yaourts, fromage blanc, petits suisses, fromage	- À alterner - Nature, non aromatisés - Ne pas donner de lait cru ni de fromages au lait cru (risques infectieux) sauf emmental ou comté - Les produits 0%, écrémés et demi-écrémés ne conviennent pas aux moins de 3 ans	Ne pas donner	Exemples : - quelques cuillères à café de yaourt au goûter - de temps en temps faire fondre un peu de fromage râpé dans une purée
 Fruits et Légumes : tous	- Plutôt de saison et produits localement - Bio si possible	Ne pas donner	- Tous les jours - Quelques cuillères à café, puis augmenter progressivement selon l'appétit de l'enfant - Légumes bien cuits et mixés lisses - Fruits bien cuits et mixés en compotes non sucrées
 Légumes secs : lentilles, haricots secs, pois chiches, etc.	- Bio si possible - À proposer selon la façon dont l'enfant les digère	Ne pas donner	- De temps en temps - 1 cuillère à café - Bien cuits et mixés en purée lisse
 Pommes de terre et autres féculents : pâtes, riz, semoule, pain, dont produits complets ou semi complets	- Bio si possible - Féculents complets : Proposer selon la façon dont l'enfant les digère	Ne pas donner	- Le gluten peut être introduit même pour les enfants à risque d'allergie - Toujours mélangés avec des légumes : ¼ féculents mixés et ¾ légumes mixés en purée lisse
 Volaille, autres viandes, poisson et œufs	- Toujours très cuits - Privilégier la volaille - Poisson : 2 fois par semaine dont 1 poisson gras : sardine, maquereau, saumon... - Ne pas donner de coquillages crus ou de préparations à base d'œuf cru	Ne pas donner	- De temps en temps puis plus régulièrement - 5 g/jour = 1 cuillère à café d'aliments mixés ou d'œuf dur écrasé
 Matières grasses ajoutées : huile (colza, noix, olive), beurre	- À ajouter crues aux préparations maison ou du commerce si elles n'en contiennent pas - Privilégiez les huiles et variez-les	Ne pas donner	Par jour : 1 cuillère à café d'huile ou de temps en temps 1 noisette de beurre
 Boissons	La seule boisson recommandée est l'eau	Proposer de l'eau en cas de forte chaleur, de fièvre, de vomissements ou de diarrhée	- Eau à volonté, au verre - Éviter toutes les boissons sucrées, dont tous les types de jus de fruits, tous les sodas et les sirops
 Charcuterie	En dehors du jambon blanc, la charcuterie (saucisses, pâtés...) ne doit être donnée qu'exceptionnellement	Ne pas donner	Jambon blanc possible de temps en temps, mixé très lisse : 1 cuillère à café
 Sel et produits salés	À limiter	Ne pas donner	- Ne pas saler les préparations maison ni les petits pots du commerce - Ne pas donner de produits salés (produits apéritifs...)
 Produits sucrés : chocolat, confiseries, gâteaux, crèmes dessert, glaces, ketchup...	- À limiter - À introduire à l'âge le plus tardif possible	Ne pas donner	Ne pas donner de miel avant 1 an (risque infectieux)

Tableau 4 : La diversification alimentaire de l'enfant jusqu'à 3 ans (202)

c) Nutrition à partir de 6/8 mois

L'enfant découvre progressivement toutes les textures. Les aliments sont hachés, écrasés, puis des morceaux plus mous sont proposés.

d) Nutrition de 1 an à 3 ans

L'alimentation dès un an doit être variée et équilibrée, proche de celle recommandée pour les adultes, en quantités adaptées à l'âge de l'enfant. Le lait doit continuer d'être donné. On prévoit trois repas par jour et un goûter dans l'idéal à des heures régulières.

Jusqu'à trois ans, il faut proposer environ un demi-litre de lait par jour avec du lait de croissance ou en alternance avec du lait de vache UHT entier pour répondre au besoin du nourrisson en matières grasses. Il doit être entier afin de limiter les risques infectieux du lait cru. Si on donne à l'enfant uniquement du lait de vache entier UHT, il faut lui proposer des aliments riches en fer (légumes secs , poisson , œufs , viande) et enrichir l'alimentation avec des aliments riches en vitamine C (203).

	CONSEILS	À PARTIR DE 6/8 MOIS	DE 1 AN A 3 ANS
		<i>Faire découvrir progressivement toutes les textures : des aliments mixés lisses aux aliments hachés, écrasés, puis aux petits morceaux mous</i>	<i>Donner une alimentation variée et équilibrée proche de celle recommandée pour les adultes, en quantités adaptées à l'âge de l'enfant Continuer à donner du lait</i>
 Lait maternel Et/ou Préparations infantiles		Lait maternel et / ou "Lait infantile" 2 ^e âge : 500ml/j	Lait maternel ou "Lait de croissance" ou alterner "lait de croissance" et lait de vache entier UHT 500ml/j (sans dépasser 800ml par jour de lait + produits laitiers)
 Produits laitiers : yaourts, fromage blanc, petits suisses, fromage	- À alterner - Nature, non aromatisés - Ne pas donner de lait cru ni de fromages au lait cru (risques infectieux) sauf emmental ou comté - Les produits 0%, écrémés et demi-écrémés ne conviennent pas aux moins de 3 ans	- À partir de 8/10 mois, petit morceau de fromages mous - À partir de 10 mois, petit morceau de fromages de plus en plus durs	- 150 à 200 ml de lait = un yaourt = 20 g de fromage - Toutes textures
 Fruits et Légumes : tous	- Plutôt de saison et produits localement - Bio si possible	- À chaque repas et selon l'appétit de l'enfant - Légumes bien cuits - Fruits bien mûrs ou cuits	- À chaque repas et selon l'appétit de l'enfant - Crus et cuits, toutes textures, dont morceaux à croquer
 Légumes secs : lentilles, haricots secs, pois chiches, etc.	- Bio si possible - À proposer selon la façon dont l'enfant les digère	- Environ 1 fois par semaine - Quelques cuillères à café - Purée écrasée à la fourchette - Puis progressivement, légumes secs non mixés, bien cuits et fondants	- Au moins 2 fois par semaine - Toutes les textures
 Pommes de terre et autres féculents : pâtes, riz, semoule, pain, dont produits complets ou semi complets	- Bio si possible - Féculents complets : Proposer selon la façon dont l'enfant les digère	- Toujours proposés avec des légumes : moitié féculents moitié légumes - Riz, semoule, pâtes de moins en moins fines, pain, pommes de terre en petits morceaux fondants	- Tous les jours - Toutes textures - 3 à 4 cuillères à soupe par jour
 Volaille, autres viandes, poisson et œufs	- Toujours très cuits - Privilégier la volaille - Poisson : 2 fois par semaine dont 1 poisson gras : sardine, maquereau, saumon... - Ne pas donner de coquillages crus, ou de préparations à base d'œuf cru	- 10 g/jour = 2 cuillères à café ou ¼ d'œuf dur	- Hachés, écrasés, puis progressivement en morceaux - Entre 1 et 2 ans : 20 g/jour = 4 cuillères à café ou 1/3 d'œuf dur - Entre 2 et 3 ans : 30 g/jour = 6 cuillères à café ou 1/2 œuf dur
 Matières grasses ajoutées : huile (colza, noix, olive), beurre	- À ajouter crues aux préparations maison ou du commerce si elles n'en contiennent pas - Privilégiez les huiles et variez-les	- Par jour : 1 cuillère à café d'huile ou de temps en temps 1 noisette de beurre	- Par jour : 2 cuillères à café d'huile ou de temps en temps 2 noisettes de beurre
 Boissons	- La seule boisson recommandée est l'eau	- Eau à volonté, au verre - Éviter toutes les boissons sucrées, dont tous les types de jus de fruits, tous les sodas et les sirops - Ne pas donner de boissons "light", de café, thé, sodas caféinés ni de boissons dites "énergisantes"	
 Charcuterie	- En dehors du jambon blanc, la charcuterie (saucisses, pâtés...) ne doit être donnée qu'exceptionnellement	- Jambon blanc possible de temps en temps, mixé puis en petits morceaux : 2 cuillères à café	- Jambon blanc possible de temps en temps : Entre 1 et 2 ans : 4 cuillères à café Entre 2 et 3 ans : 6 cuillères à café
 Sel et produits salés	- À limiter	- Ne pas saler les préparations maison ni les petits pots du commerce - Ne pas donner de produits salés (produits apéritifs...)	- Ne pas saler les produits du commerce - Limiter la consommation de produits salés (produits apéritifs...)
 Produits sucrés : chocolat, confiseries, gâteaux, crèmes dessert, glaces, ketchup...	- À limiter - À introduire à l'âge le plus tardif possible	- Ne pas donner de miel avant 1 an (risque infectieux)	- Attention, les céréales du petit-déjeuner sont en général sucrées

Tableau 5 : La diversification alimentaire de l'enfant jusqu'à 3 ans (202)

8. Recommandations en termes d'allaitement

a) Alimentation de la mère pendant la grossesse en prévention des allergies alimentaires

Les recherches sur le rôle de l'ingestion d'allergènes par la mère pendant la grossesse et l'allaitement se limitent à des études observationnelles aux résultats hétérogènes.

Les analyses systématiques de ces études n'ont révélé aucun lien entre l'alimentation de la mère et les allergies alimentaires de leurs enfants (204,205).

Certains auteurs ont souligné que des limites à la méthodologie, à l'analyse et aux critères d'inclusion ont affaibli les résultats (206) et une analyse systématique récente a conclu qu'il n'y avait pas de données probantes suffisantes pour recommander de modifier l'alimentation des femmes enceintes ou allaitantes afin de prévenir les allergies chez leurs nourrissons, que ce risque soit élevé ou standard.(207)

Pour ce qui est de l'allergie aux arachides, de récentes études indiquent que les mères qui consomment des arachides pendant l'allaitement pourraient réduire le risque de sensibilisation aux arachides de leur nourrisson, pourvu que celles-ci soient aussi introduites précocement dans son alimentation (208,209).

Cependant, ces études sont insuffisantes pour appuyer la recommandation d'ingérer activement des protéines d'arachides pendant l'allaitement. Il est établi qu'il n'y a pas d'avantages à ce que la mère évite des aliments pendant la grossesse ou l'allaitement ; une analyse Cochrane a non seulement souligné le fait que le taux d'atopie ne diminue pas, mais qu'il comporte des dangers, y compris une tendance vers l'augmentation du risque d'accouchement prématuré ou de petit poids à la naissance (205).

Il n'y a donc pas vraiment de données probantes pour affirmer que la modification de l'alimentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement constitue une stratégie efficace pour prévenir les allergies alimentaires. La Société canadienne de pédiatrie avancerait le fait qu'il n'y aurait aucun avantage à éviter les aliments allergènes pendant la grossesse et l'allaitement puisque le taux d'atopie chez le bébé ne changerait pas, quelle que soit la diète de la mère (210).

b) L'allaitement comme moyen de prévention des allergies alimentaires

(1) Le passage des allergènes dans le lait maternel

Les protéines allergènes peuvent être excrétées dans le lait maternel. On y retrouve notamment la β -lactoglobuline du lait, la gliadine du blé, l'ovalbumine de l'œuf et l'Ara h 2 de l'arachide(211,212). La quantité d'allergènes retrouvée dans le lait maternel et à laquelle le bébé est exposé est très variable d'une femme à l'autre mais aussi dans le temps pour une même femme(211,213,214).

Quelques études tendent à montrer l'effet protecteur de l'allaitement chez les enfants avec un terrain atopique, mais aussi que la présence d'allergènes pourrait contribuer à la sensibilisation dite « occulte » du bébé à certains aliments(212).

(a) L'allaitement et sa contribution à la sensibilisation occulte

Des cas répertoriés d'enfants réagissant à la consommation d'un aliment ont été observés alors qu'ils n'ont jamais été exposés auparavant (215).

On estime que plus de 70% des enfants allergiques aux arachides y réagiraient dès la première exposition à l'allergène. Une suggestion en découle, sur le fait qu'une sensibilisation préalable à l'arachide serait possiblement en lien avec une exposition, du bébé lors de l'allaitement(216).

Cependant, la concentration en allergène serait trop faible pour engendrer une réaction allergique avec l'allaitement seul, si l'on considère qu'elle est suffisante pour entraîner une sensibilisation à un aliment(217). Les protéines allergènes de l'arachide retrouvées dans le lait maternel conserveraient in vitro leur capacité à se lier aux IgE et à induire une réaction allergique(212). Une revue systémique de la littérature a évalué la possibilité que les protéines passant dans le lait maternel puissent provoquer une réaction allergique. Ils en concluent que la quantité de protéines allergènes pouvant être excrétée dans le lait maternel serait beaucoup inférieure à celle qui serait nécessaire pour produire une réaction chez la majorité des personnes allergiques. Cependant, on ne peut écarter la possibilité qu'un bébé allaité puisse avoir une réaction allergique au contact d'une protéine présente dans le lait maternel, même si le risque est faible(218).

(b) L'allaitement et l'induction d'une tolérance à un allergène

Le lait est un mélange riche en éléments bioactifs et molécules dont certaines pourraient contribuer à diminuer le risque que le nourrisson développe une allergie alimentaire.

Certaines cytokines « tolérogéniques » comme l'interleukine-10 (IL-10) qui agissent en supprimant la réponse inflammatoire. Les cytokines tolérogéniques sont prédominantes dans le lait maternel et pourraient contribuer à induire un état de tolérance face à certains allergènes, mais aussi aux acides gras polyinsaturés ou encore aux oligosaccharides(219).

(c) Le concept de triple exposition

Le risque de sensibilisation chez l'enfant pourrait être diminué par la consommation d'arachide pendant l'allaitement, à condition que l'aliment soit introduit dans la diète du nourrisson avant l'âge d'un an (220). C'est ce que l'on appelle le concept de triple exposition :

- Consommation de l'arachide par la mère
- L'allaitement
- Introduction de l'arachide avant l'âge d'un an

(d) La protection contre les allergies alimentaires

Les données sur l'allaitement lui-même comme stratégie de prévention des allergies alimentaires sont actuellement controversées.

Certaines études soutiennent que l'allaitement prévient les allergies, tandis que d'autres ne constatent aucune association (221–223). Les publications sur l'allaitement comportent des limites, y compris la tenue d'études purement observationnelles, la non-uniformité des durées d'allaitement et la variabilité des critères diagnostiques de l'allergie alimentaire.

Cependant, quel que soit le niveau de risque d'allergie chez le nourrisson, il est recommandé d'allaiter au moins 4 à 6 mois et de prolonger l'allaitement jusqu'au 2 ans de l'enfant. Dans l'idéal, allaiter l'enfant le plus longtemps possible est vivement recommandé.

9. Recommandations en termes de diversification alimentaire

a) Recommandations générales

En fonction du risque chez le nourrisson, les recommandations sont différentes.

Selon la Société canadienne de pédiatrie, contrairement aux anciennes recommandations d'éviction, l'introduction d'allergènes serait à effectuer vers 6 mois (pas avant 4 mois) et concerne certains aliments comme l'œuf, l'arachide, le poisson, les fruits à coque). Cette introduction précoce réduit le risque d'allergie alimentaire, notamment pour l'arachide et l'œuf.

b) Recommandations concernant le choix des préparations pour nourrisson

(1) Les laits hypoallergéniques (HA)

Un lait hypoallergénique est une préparation lactée dont les protéines ont été partiellement hydrolysées afin de diminuer la charge antigénique et donc l'apparition d'une allergie. Ces laits permettent d'éviter la présence de peptides de gros poids moléculaires (β -lactoglobuline, l' α -lactalbumine et les caséines).

On distingue trois grandes catégories en fonction du degré d'hydrolyse des protéines et de leur composition. On retrouve ainsi :

- Les formules partiellement hydrolysées (protéines de lactosérum partiellement hydrolysées contenant du lactose) utilisées dans le cadre de la prévention des allergies aux protéines de lait de vache.
- Les formules extensivement hydrolysées (contiennent de plus petits peptides et sont sans lactose) sont indiquées dans le cadre d'une allergie avérée aux protéines de lait de vache.
- Les formules à base d'acides aminés (absence totale de peptides) sont indiquées en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, en cas d'allergies persistantes, en cas d'échec thérapeutique des formules à base d'hydrolysats de protéines poussés (224).

En complément des informations données ci-dessus sur les préparations commerciales pour nourrissons, les données sont insuffisantes pour que l'on puisse conseiller des préparations particulières, comme les préparations hydrolysées, pour prévenir les allergies. Afin de prévenir les affections atopiques en général, les directives antérieures indiquaient d'utiliser des préparations hydrolysées lorsque la mère ne pouvait pas allaiter ou choisissait de ne pas le faire (210,225).

Cependant, selon une récente analyse Cochrane, aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de préparations hydrolysées à court ou à plus long terme (par rapport à l'allaitement exclusif) pour prévenir l'atopie (226).

De plus, une récente méta-analyse n'a pas trouvé de données probantes démontrant que les préparations commerciales, qu'elles soient partiellement ou fortement hydrolysées, prévenaient les affections atopiques, y compris les allergies alimentaires (227). Les données

probantes actuelles ne soutiennent pas l'utilisation des préparations hydrolysées de préférence aux préparations à base de lait de vache pour prévenir les affections atopiques.

En ce qui concerne plus particulièrement les préparations commerciales à base de lait de vache, trois études observationnelles ont recensé un risque accru d'allergie au lait de vache en cas d'ingestion tardive ou irrégulière de ce type de lait en début de vie(226,228,229).

Une étude japonaise randomisée et contrôlée auprès de 504 nourrissons sur l'ingestion d'au moins 10 ml de préparation commerciale à base de lait de vache au moins une fois par jour (par rapport à l'évitement de ces suppléments) à l'âge d'un ou deux mois réduisait considérablement l'allergie au lait de vache à l'âge de six mois. De plus, les préparations commerciales à base de lait de vache ne « concurrençaient » pas l'allaitement. Environ 70% des nourrissons des deux groupes étaient toujours allaités au bout de six mois (230).

c) Études complémentaires

(i) NIAID (addenda)

L'élaboration de l'addendum de 2017, supervisée par le NIAID et un comité consultatif (incluant un comité d'experts) permettant d'établir des lignes directrices en complément de celles de 2010. Ils se sont appuyés plus particulièrement sur l'allergie à l'arachide permettant d'établir les directives complémentaires suivant le tableau ci-dessous.

Directive complémentaire	Critères pour les nourrissons	Recommandations	Introduction à l'âge le plus reculé de l'arachide
1	Eczéma sévère, allergie aux œufs ou les deux	Envisagez fortement une évaluation par dosage des IgE spécifiques et/ou par test cutané, et si nécessaire, un test de provocation orale. En fonction des résultats, réintroduisez les aliments contenant des arachides.	4 à 6 mois
2	Eczéma léger à modéré	Introduire des aliments contenant des arachides	Environ 6 mois
3	Pas d'eczéma ni d'allergie alimentaire.	Introduire des aliments contenant des arachides	Adapté à l'âge et conforme aux préférences familiales et aux pratiques culturelles

Tableau 6 : Résumé des lignes directrices de l'addendum 1, 2 et 3 (231)

Le Parlement européen est parvenu à un consensus sur les définitions suivantes, utilisées dans l'ensemble des lignes directrices additionnelles :

- **L'eczéma sévère** se définit comme un eczéma persistant ou fréquemment récurrent présentant une morphologie et une distribution typiques, évalué comme sévère par un professionnel de la santé et nécessitant fréquemment le recours à des corticostéroïdes topiques sur ordonnance, à des inhibiteurs de la calcineurine ou à d'autres agents anti-inflammatoires malgré l'utilisation appropriée d'émollients.
- **L'allergie aux œufs** est définie comme un antécédent de réaction allergique aux œufs et un diamètre de papule au test cutané par piqûre ≥ 3 mm avec un extrait de blanc d'œuf ; ou un test de provocation orale positif aux œufs.(231)

Pour la première ligne directive, si l'introduction de l'arachide dans l'alimentation est décidée conformément aux recommandations de l'Addendum 1, la quantité totale de protéines d'arachide à consommer régulièrement par semaine devrait être d'environ 6 à 7 grammes, répartie sur au moins 3 repas. Le Comité européen de la nutrition (CEPN) reconnaît que l'introduction précoce de l'arachide peut sembler s'écarter des recommandations en faveur d'un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de six mois. Cependant, il convient de noter que les données de l'analyse nutritionnelle de la cohorte LEAP indiquent que l'introduction de l'arachide n'a pas affecté la durée ni la fréquence de l'allaitement maternel, et n'a pas influencé la croissance ni la nutrition. Chez les enfants atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie aux œufs, le Comité d'éthique recommande de commencer la diversification alimentaire entre 4 et 6 mois, en privilégiant les aliments autres que l'arachide.

Concernant la directive 2, le Programme d'éducation physique (PEP) suggère d'introduire progressivement des aliments contenant des arachides, adaptés à l'âge, chez les nourrissons atteints d'eczéma léger à modéré vers l'âge de 6 mois, en respectant les préférences familiales et les pratiques culturelles, afin de réduire le risque d'allergie aux arachides. Il est recommandé d'introduire d'autres aliments solides avant ceux contenant des arachides, afin de s'assurer que le nourrisson est prêt sur le plan du développement. Le PEP recommande que l'introduction des arachides dans l'alimentation des nourrissons de cette catégorie puisse se faire à domicile, sans consultation préalable.

Pour la 3^{ème} directive, le Programme européen suggère que les nourrissons sans eczéma ni allergie alimentaire puissent intégrer librement dans leur alimentation des aliments

contenant des arachides adaptés à leur âge, ainsi que d'autres aliments solides, et ce, conformément aux préférences familiales et aux pratiques culturelles.(231)

Le point de pratique de la Société canadienne de pédiatrie recommandait également que les nourrissons ayant une histoire d'atopie personnelle ou dans la famille immédiate se voient introduire des aliments allergènes vers l'âge de six mois (mais pas avant l'âge de quatre mois) (232,233) conformément aux recommandations d'autres organisations internationales, comme l'*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*.

(ii) Etude LEAP

L'étude pour l'acquisition rapide de connaissances sur les allergies aux arachides (étude LEAP, d'après l'acronyme anglais) a permis de réaliser une avancée majeure au sujet des nourrissons à haut risque d'allergie aux arachides. (234)

Dans cette étude, 640 nourrissons ayant une forme grave d'eczéma ou une allergie aux œufs (ou ces deux affections) ont été répartis au hasard entre l'ingestion précoce d'arachides (entre l'âge de quatre et 11 mois) et l'évitement des arachides jusqu'à l'âge de cinq ans. Les résultats ont démontré une réduction de 80% des allergies aux arachides dans le groupe de consommation précoce.

L'étude LEAP a établi un effet préventif tant chez les nourrissons ayant obtenu des résultats négatifs aux épreuves cutanées (13,7% par rapport à 1,9%; $P < 0,001$) que chez ceux dont les résultats étaient positifs (35,3% par rapport à 10,6%; $P = 0,004$), ce qui favorisait l'introduction précoce des arachides en guise de prévention primaire tout autant que secondaire.

Une récente méta-analyse et une analyse systématique ont confirmé avec une certitude modérée que l'introduction précoce d'arachides (entre l'âge de quatre et 11 mois) est associée à une diminution des allergies aux arachides (RR 0,29; IC à 95%, 0,11 à 0,74).(235)

(iii) Etude PETIT

Dans la seule étude randomisée et contrôlée qui a porté sur l'ingestion précoce d'œufs cuits (l'étude PETIT, d'après l'acronyme anglais de l'étude sur la prévention des allergies aux œufs par l'ingestion de minuscules quantités), 147 nourrissons atteints d'eczéma ont été répartis au hasard entre l'ingestion d'œufs à l'âge de six mois et l'évitement des œufs jusqu'à l'âge d'un an, et une réduction significative des allergies aux œufs a été observée dans le groupe d'ingestion précoce (236).

Une méta-analyse et une analyse systématique ont établi avec une certitude modérée que l'introduction précoce des œufs (à l'âge de quatre à six mois) était associée à une diminution des allergies aux œufs.(237)

(iv) Le dépistage préventif

Le dépistage préventif par le biais de tests cutanés ou de l'analyse des IgE spécifiques dans le sang n'est pas recommandé selon la Société pédiatrique canadienne si cela a pour but de détecter une allergie alimentaire avant l'introduction des allergènes dans l'alimentation du bébé. Le risque d'erreur associé est important. En effet, même si un test cutané ou sanguin est positif, cela ne permet pas de diagnostiquer avec certitude une allergie alimentaire .Au Canada, les données probantes sont insuffisantes pour soutenir le dépistage des aliments allergènes avant leur introduction dans l'alimentation de l'enfant et ce dépistage n'est pas recommandé systématiquement (238).

Les NIAID ont recommandé d'effectuer des tests cutanés ou une analyse sanguine d'IgE spécifique avant d'introduire des arachides chez les nourrissons dit à « haut risque ».L'American Academy of Pediatrics (AAP) soutient cette recommandation mais complète celle-ci en expliquant que les tests ne devraient pas être un éléments dissuasifs, ni produire d'erreur de dépistage en incluant les nourrissons à plus faible risque ayant un eczéma léger à modéré, de même que ceux dans la catégorie des à haut risque.(231,239)

(v) Point d'incertitude

Il reste encore plusieurs zones d'incertitude. L'introduction d'aliments allergènes solides avant l'âge de six mois pour prévenir les allergies alimentaires chez les nourrissons à haut risque demeure quelque peu controversée dans certains contextes.

1. On ne connaît pas la quantité optimale d'allergènes solides par portion, et on ne possède pas de données probantes relatives à d'autres aliments allergènes courants (par exemple : noix, sésame, céréales, soja, poisson et fruits de mer), même si on pense que le mécanisme de sensibilisation est semblable.
2. Chez les nourrissons ayant des allergies alimentaires non induites par les IgE (par exemple : le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA)), les lignes directrices indiquent de retarder l'introduction d'aliments allergènes comme les œufs et les arachides pour réduire le risque de SEIPA en réponse à ces aliments (240).
3. On ne connaît toujours pas la fréquence optimale d'ingestion des aliments allergènes solides, même si le protocole de toutes les études randomisées et contrôlées

effectuées jusqu'à présent requérait une ingestion régulière (généralement plusieurs fois par semaine). Les études sur les préparations commerciales à base de lait de vache laissent supposer que l'exposition irrégulière pourrait accroître le risque d'allergie à ce type de lait. Même si on ne connaît pas la fréquence d'ingestion d'allergènes solides, la régularité semble importante, et en 2019, la SCP a recommandé quelques ingestions par semaine pour favoriser une tolérance continue(232).

Il n'y a pas de données solides sur les bienfaits d'espacer l'introduction des divers aliments (d'un certain nombre de jours, par exemple), et certains allergologues peuvent recommander d'introduire des mélanges (par exemple différents mélanges de beurres de noix) au cas par cas, pour plus de commodité.

Dans un récent sondage auprès de pédiatres des États-Unis, la plupart d'entre eux ne conseillaient pas aux familles d'attendre trois jours (ou plus) entre chaque aliment, soulignant que cette pratique peut limiter la diversité alimentaire chez les nourrissons et retarder l'introduction précoce des arachides(241).

L'introduction des aliments solides avant l'âge de six mois comporte également l'inconvénient potentiel de nuire à la durée totale de l'allaitement et aux avantages de l'allaitement exclusif. Cependant, ni l'étude LEAP ni l'étude EAT n'ont établi de différence significative quant à la durée de l'allaitement entre les groupes à l'étude(234).

10. Désensibilisation ou immunothérapie

Après la mise en évidence par les tests allergiques d'un allergène responsable de la maladie allergique, la première solution, quand cela est possible, est l'éviction de l'allergène, souvent associée à des traitements médicamenteux permettant de réduire les symptômes (195).

La désensibilisation (ou immunothérapie allergénique), indiquée à partir de l'âge de 5 ans, a pour but de rendre le patient tolérant vis-à-vis de l'allergène auquel il réagit, en lui administrant des extraits allergéniques régulièrement pendant une période prolongée (idéalement 3 à 5 ans) : cela permet au système immunitaire de s'habituer à rencontrer la substance. Les premiers bénéfices apparaissent généralement dès trois ou quatre mois de traitement.

L'immunothérapie allergénique concerne prioritairement les patients qui souffrent d'allergies aux acariens, aux pollens ou aux venins d'hyménoptères. La désensibilisation peut se faire par voie sous-cutanée, mais plus généralement on utilise la voie sublinguale : chaque matin, des gouttes d'allergènes sont déposées sous la langue, gardées deux minutes puis avalées. Des comprimés sont également disponibles pour certains allergènes. L'effet protecteur de la désensibilisation se prolonge habituellement plusieurs années après l'arrêt de celle-ci. Plusieurs études montrent que ce traitement réduit en outre le risque de développer d'autres allergies.

Des anticorps monoclonaux peuvent aussi être utilisés en traitement de fond dans les formes sévères de certaines maladies allergiques résistantes aux autres traitements. Ils ciblent des mécanismes de l'allergie pour réduire les réactions immunitaires et les symptômes associés. Ils sont administrés tous les deux à quatre semaines en milieu spécialisé (consultations d'allergologie, pneumologie, dermatologie) par injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Dans l'asthme allergique, des médicaments agissent sur des cibles comme l'omalizumab qui bloque l'action des IgE, le mepolizumab, le reslizumab et le benralizumab qui inhibent une cytokine (interleukine-5, ou IL-5) ou son récepteur, et le dupilumab, qui bloque l'activité de deux autres interleukine (IL-4 et IL-13) impliquées dans l'inflammation responsable des symptômes allergiques.

Aux États-Unis (mais pas encore en France), l'omalizumab est aussi indiqué dans les allergies alimentaires médiées par des IgE, par exemple celles à l'arachide.

Le dupilumab est quant à lui également utilisé dans la dermatite atopique, tout comme le tralokinumab, un autre anticorps qui cible l'IL-13.(195)

D. L'asthme

1. Généralités

a) Définition et clinique

- L'asthme est une maladie non transmissible majeure correspondant à une atteinte inflammatoire chronique des bronches(242). **L'inflammation et le rétrécissement**

des voies respiratoires fines dans les poumons entraînent des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée avec un essoufflement ou des difficultés respiratoires, parfois même au repos, l'oppression thoracique, les sibilances, la production de mucus et la toux persistante, surtout la nuit (243).

b) Mécanisme biologique et immunologique

L'inflammation bronchique

Elle est liée à l'activité anormale de différentes cellules de l'immunité au niveau du tissu bronchique. Lorsqu'elles sont agressées par une substance chimique ou microbiologique, les cellules de la paroi des bronches (cellules épithéliales bronchiques) déclenchent une réaction de défense qui fait intervenir plusieurs molécules pro-inflammatoires de la famille des cytokines appelées « alarmines », en particulier l'interleukine 33 (IL-33) et la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP). Ces molécules vont déclencher différentes cascades réactionnelles locales. Selon la nature des effecteurs activés par ces cascades, on identifie deux groupes d'asthme différents :

- Les premiers, dits « **asthme de type T2** », représentent près de 4 cas sur 5. Ils sont caractérisés par une surproduction de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) dans les voies aériennes. Ils surviennent en présence d'un facteur favorisant (allergènes, virus, polluants) qui déclenche une inflammation, soit par le biais d'une réaction allergique, conduisant à **une production excessive d'immunoglobulines IgE (asthme allergique)**, soit par une réaction non allergique innée, dans laquelle ce sont des cellules immunitaires récemment découvertes, les cellules lymphoïdes innées (ILC2), qui réagissent majoritairement et conduisent à une production excessive de cellules éosinophiles.
- Les seconds, dits « **non-T2** », **correspondent aux asthmes dans lesquels il n'existe ni allergie ni éosinophiles**. L'inflammation est alors secondaire à la présence en excès de certaines cellules immunitaires : lymphocytes (Th17), neutrophiles ou mastocytes. Les chercheurs ont identifié au moins quinze sous-groupes de patients exprimant des facteurs d'inflammation différents.(244)

On parle alors de crise d'asthme avec des symptômes qui peuvent durer de plusieurs minutes à quelques heures. La fréquence et l'intensité des crises d'asthme varient d'un individu à l'autre. (245)

Entre deux crises, la respiration est généralement normale.

Ces symptômes sont associés à une inflammation et à la contracture des muscles autour des voies respiratoires, avec une obstruction variable du passage de l'air, et à l'hyperréactivité, à des degrés divers, des voies aériennes inférieures, rendant la respiration plus difficile.

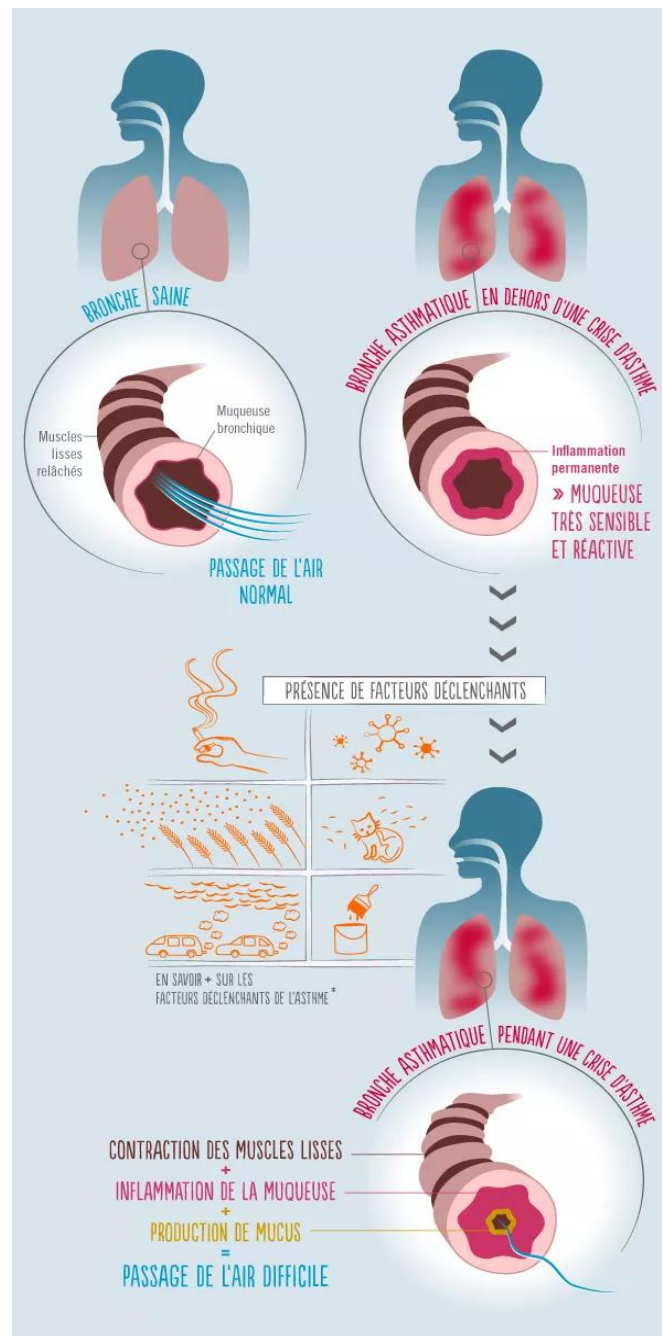


Figure 17 : Mécanisme d'action de l'asthme (245)

Les symptômes de l'asthme peuvent varier d'une personne à l'autre et peuvent s'aggraver (crise d'asthme). Les symptômes s'aggravent souvent la nuit ou lors d'un effort tel que l'exercice physique.

Les symptômes courants de l'asthme sont les suivants :

- Une toux persistante, surtout la nuit
- Une respiration sifflante lors de l'expiration et parfois lors de l'inspiration
- Un essoufflement ou des difficultés respiratoires, parfois même au repos
- Une oppression thoracique, ce qui rend difficile la respiration profonde.

Certaines personnes développeront des symptômes plus graves en cas de rhume ou de changements météorologiques. D'autres facteurs déclencheurs peuvent inclure :

- la poussière, les fumées, les vapeurs, les pollens de graminées et d'arbres, les poils et les plumes d'animaux, les savons à l'odeur forte ou les parfums.

De plus, l'asthme est plus fréquent chez les personnes présentant d'autres manifestations allergiques telles que l'eczéma et la rhinite (rhume des foins).

On pense également que l'exposition à différents allergènes et produits irritants de l'environnement augmente le risque d'asthme, notamment l'exposition à la pollution de l'air intérieur et extérieur, aux acariens, aux moisissures ainsi que l'exposition à des produits chimiques, à des fumées ou à des vapeurs, ou à la poussière sur le lieu de travail. D'autres facteurs comme l'urbanisation, le lien génétique ou encore l'obésité peuvent entrer en jeu dans le cadre d'un risque accru d'asthme. Il est difficile de trouver une cause directe et unique.

2. Les facteurs de risque de l'asthme

Les facteurs de risque sont nombreux incluant :

- Des facteurs génétiques tels que des formes particulières du gène de l'IL-33 ou de celui codant pour les récepteurs (ST2) de cette interleukine ainsi que d'autres gènes de susceptibilité à l'asthme en lien avec la cascade réactionnelle déclenchée par l'IL-33.
- Des déterminants personnels augmentant le risque d'asthme comme la prématurité et le petit poids de naissance , des antécédents familiaux ou personnels d'atopie (terrain allergique) et l'existence d'une maladie allergique (rhinite, eczéma, dermatite

atopique) ,l'exposition hormonale, suggérée par l'inversion du sexe ratio hommes-femmes à la puberté, et le pic de cas observé en péri-ménopause chez les femmes, les infections respiratoires survenues au cours de la petite enfance (notamment les bronchiolites) : elles favorisent la survenue de bronchites sifflantes qui constituent elles-mêmes un facteur de risque d'asthme.

- L'exposition à des facteurs environnementaux : les allergènes présents à l'intérieur (acariens, moisissures, squames) ou à l'extérieur (pollens et moisissures) des habitations, le tabagisme actif ou passif dès la période de vie in utero, la pollution de l'air extérieur, en particulier celle liée aux particules fines, ainsi que de l'air intérieur, par des substances issues de produits d'entretien, de colles, de vernis, de peinture... (notamment au domicile) ou des produits chimiques irritants sur le lieu du travail.

3. Épidémiologie de l'asthme

L'asthme est une pathologie chronique et multifactorielle qui touche les personnes de tous les âges .Cette pathologie est retrouvée fréquemment chez la population pédiatrique dans le cadre des maladies respiratoires où l'on retrouve 30% des 13-14 ans à travers le monde, 12% en France) avec une prévalence qui tend à augmenter ces dernières années.(246)

En 2019, on estimait que 262 millions de personnes souffraient d'asthme, entraînant 455 000 décès.(242)

En France, l'asthme touche plus de 4 millions de personnes (247).Selon la cohorte ELFE, entre 10 et 16 % des enfants français présentent, au cours des 12 derniers mois, des symptômes évocateurs de l'asthme rapportés lors des enquêtes auprès des familles. De plus, 6 % des adultes seraient concernés (5 % des hommes et 6,8 % des femmes (cohorte constance). Au cours de la vie, **on estime que 10 à 12 % de la population a, a eu ou aura de l'asthme**. Chez les plus jeunes, les garçons sont plus souvent touchés que les filles, mais ce rapport s'inverse après la puberté. Et si le passage de l'enfance à la vie adulte est une période favorable à la disparition des symptômes, le fait d'avoir eu un asthme jeune constitue un facteur de risque de les voir réapparaître au cours de la vie adulte. Par ailleurs, l'entrée dans le monde de travail est une période à risque : chez 10 à 15 % des adultes asthmatiques, la maladie est causée ou aggravée par les expositions professionnelles(244).

4. L'allaitement et l'asthme

Lorsqu'une mère allaite et respire des allergènes potentiels, comme vu précédemment avec l'alimentation, le cas d'un allergène alimentaire qui passe dans le lait maternel, l'allergène respiratoire inhalé pourrait passer dans le lait maternel et être transmis à l'enfant.

L'impact de l'allaitement maternel sur la survenue de l'asthme chez l'enfant a fait l'objet de nombreuses investigations. En 2008, l'INSERM conduit une étude sur des souris et réussit à montrer le passage dans le lait maternel d'un allergène aéroporté inhalé : l'ovalbumine, la principale protéine du blanc d'œuf, qui diminue de plus de 60% la réponse allergique. La transmission par l'allaitement de cet allergène pourrait rendre l'enfant tolérant à cet allergène en question, compte tenu de la présence de nombreux médiateurs du système immunitaire retrouvés dans le lait maternel (248).

La protection transmise par la mère dépendrait de la présence dans le lait maternel de l'allergène mais aussi d'une molécule immunosuppressive : le TGF bêta que l'on trouve en quantité abondante dans le lait maternel (248).

a) Résultats des études observationnelles et de cohorte de naissances

(1) Études en faveur de l'allaitement comme moyen de prévention

Au cours d'une étude observationnelle cas-témoin à l'aide d'un questionnaire (ISAAC), 3142 élèves ont été questionnés (analyse de 113 asthmatiques et 180 témoins).

Un effet protecteur global de l'allaitement maternel contre l'asthme est objectivé avec une tendance significative entre la durée de l'allaitement et le risque d'asthme.

En effet, une durée d'allaitement de plus de 6 mois était un facteur protecteur contre l'asthme. Cependant, aucun lien entre l'âge de début de diversification alimentaire et le risque de survenue de l'asthme n'a été trouvé (249).

Dans la cohorte canadienne de naissance Healthy Infant Longitudinal Development CHILD, incluant plus de 2773 nourrissons (250), les chercheurs ont montré des preuves d'une forte association protectrice entre l'allaitement et la respiration sifflante durant la première année de vie, en particulier chez les nourrissons nés de mères asthmatiques. Cette association

était dépendante de la dose (plus forte avec un allaitement plus long ou plus exclusif), indépendante des facteurs de risque établis pour la respiration sifflante chez le nourrisson et l'arrêt précoce de l'allaitement, et était particulièrement évidente chez les nourrissons masculins.

Les bénéfices de l'allaitement exclusif ont été réduits par la supplémentation en lait infantile avant 6 mois, mais pas par l'introduction d'aliments complémentaires (251).

Des résultats confirment et étendent les recherches antérieures sur l'allaitement et la respiration sifflante chez les nourrissons.

En effet, dans l'étude transversale International Survey of Wheezing in Baby, l'allaitement pendant au moins 3 mois était associé à une réduction des chances de sifflements récurrents durant la première année de vie (OR 0,79, IC 95 % 0,72–0,87) (252).

Dans l'étude prospective de la cohorte de grossesse de l'Australie-Occidentale, le risque de sifflement a été accru la première année lorsque le lait de vache a été introduit avant 6 mois (OR 2,07 ; IC 95 % 1,47–2,90) (253). Dans une méta-analyse récente de DOgaru et al. (254), « plus ou moins allaitement » était associé à une réduction de 30 % du risque de sifflement au cours des deux premières années de vie (OR regroupé 0,70, IC 95 % 0,65–0,76, 28 études, $I^2 = 64\%$).

Les études incluses dans cette revue étaient très hétérogènes dans leurs définitions de l'allaitement et de la respiration sifflante, et la majorité ne répondait pas aux critères recommandés pour la recherche sur l'allaitement (255) tels que la non-dépendance au rappel prolongé, la durée suffisante de l'allaitement, l'évaluation des doses-effets et l'ajustement pour les facteurs de confusion essentiels.

Cette étude a abordé ces critères en collectant prospectivement des données d'alimentation à trois moments de la première année de vie, en examinant les effets de la dose selon la durée de l'allaitement, l'exclusivité et l'étendue de la supplémentation, et en contrôlant les covariables recommandées (asthme maternel, tabagisme et éducation) ainsi que d'autres facteurs de confusion identifiés par dépistage bivarié (âge gestationnel, âge maternel et origine ethnique).

(2) Allaitement et effets diminués voire néfastes

Une étude précédente a rapporté que l'allaitement pouvait avoir des bénéfices diminués, voire des effets néfastes, chez les enfants allaités par des mères asthmatiques (256).

Dans cette étude sur les nourrissons, l'allaitement était plus protecteur chez les mères asthmatiques. Par exemple, l'allaitement pendant ≥ 12 mois était significativement protecteur chez les nourrissons nés de mères asthmatiques (aRR 0,52), tandis que l'association était atténuée et non significative chez les nés de mères sans asthme (aRR 0,84). Ces résultats sont cohérents avec un rapport de DOgaru et al. (257) selon lequel l'allaitement était associé à une amélioration de la fonction pulmonaire à l'âge scolaire, en particulier chez les enfants de mères asthmatiques. Ensemble, ces résultats suggèrent que toutes les mères, quelle que soit leur santé respiratoire, peuvent favoriser un développement pulmonaire optimal de leur nourrisson grâce à l'allaitement.

(3) Le sexe masculin comme facteur favorisant la respiration sifflante.

L'allaitement maternel avait tendance à être plus protecteur contre la respiration sifflante chez les nourrissons masculins. Le sexe masculin est un facteur de risque connu pour la respiration sifflante chez le nourrisson, mais actuellement aucune étude antérieure n'a rapporté d'analyses stratifiées par sexe sur l'allaitement et la respiration sifflante pendant la petite enfance, bien que les différences sexuelles dans les effets de l'allaitement aient été rapportées dans d'autres contextes.

Par exemple, Oddy et al. (258) a constaté que l'allaitement maternel était positivement associé à la réussite scolaire chez les garçons uniquement, et des différences entre sexe dans l'association entre l'allaitement et la croissance infantile ont également été rapportées (259). Il a été émis l'hypothèse que les hormones sexuelles féminines présentes dans le lait maternel pourraient expliquer les différences entre sexes dans les effets de l'allaitement, puisque les nourrissons masculins et féminins diffèrent dans leurs réponses biologiques aux hormones sexuelles (260). Quels que soient les mécanismes sous-jacents, qui méritent une investigation plus approfondie, ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte

les différences entre les sexes dans la recherche sur l'allaitement, et suggèrent que des études antérieures ont pu manquer ou sous-estimer les effets chez les hommes.

L'analyse de l'intensité et de la durée de l'allaitement a été étudiée et de nombreuses études antérieures observationnelles ont simplement dichotomisé l'allaitement (n'importe lequel ou aucun) à un moment donné, tandis que l'exclusivité de l'allaitement (exclusive, partielle ou aucune) a été classée à deux moments et la durée totale de l'allaitement a été évaluée davantage. Il a été observé une protection croissante avec une exclusivité accrue de l'allaitement durant les six premiers mois de vie, et une protection accrue contre une durée d'allaitement plus longue.

Cette réponse apparente à la dose soutient une association causale, suggérant que les politiques de soutien à l'allaitement maternel pourraient avoir un impact positif sur la santé respiratoire du nourrisson au niveau de la population.

(4) L'introduction alimentaire et l'asthme

L'Organisation mondiale de la santé recommande actuellement l'allaitement exclusif pendant 6 mois afin d'assurer une croissance et un développement optimaux chez les nourrissons, mais des preuves émergentes montrent qu'une introduction plus précoce de certains aliments complémentaires pourrait réduire le risque de maladies allergiques

(261).

Il a été sous-catégorisé « allaitement partiel » à 6 mois afin d'aborder séparément l'impact de l'introduction du lait infantile par rapport aux aliments complémentaires. Des associations protectrices significatives ont été observées pour l'allaitement exclusif et partiel complété par des aliments complémentaires, tandis que l'association pour l'allaitement partiel complétée par le lait infantile n'était pas significative. Ces résultats suggèrent que le risque accru de sifflement chez le nourrisson observé lors de l'allaitement non exclusif s'explique probablement par la substitution du lait maternel par du lait infantile, plutôt que par l'ajout d'aliments complémentaires.

Cette découverte a d'importantes implications pratiques pour les recommandations d'alimentation chez les nourrissons, notamment compte tenu du débat en cours sur les bénéfices potentiels d'une introduction plus précoce d'aliments complémentaires pour la prévention des allergies (262).

Dans cette étude a été incluse de la documentation prospective fréquente de l'alimentation et de la respiration sifflante chez les nourrissons dans une large cohorte représentative au niveau national ; ajustement pour les principaux facteurs de confusion, notamment l'asthme maternel, le tabagisme et l'éducation ; évaluation des effets sur la dose ; et l'étude des différences entre sexes et de la modification des effets par l'asthme maternel.

Un suivi supplémentaire de la cohorte CHILD est en cours, incluant des tests de fonction pulmonaire et un diagnostic formel d'asthme à 5 ans. Ces évaluations faciliteront une évaluation approfondie de l'association entre l'allaitement maternel et la santé respiratoire.

(5) La durée de protection de l'allaitement sur l'asthme

La cohorte norvégienne MoBa, portant sur plus de 40 000 enfants, n'a pas retrouvé d'association significative entre la durée de l'allaitement ou l'âge d'introduction aux aliments complémentaires et la survenue d'un asthme à l'âge de 7 ans. Cette absence d'effet à plus long terme soulève la question de la persistance du bénéfice observé dans la petite enfance(263).

Ainsi, les données issues des cohortes suggèrent que l'allaitement exerce un effet protecteur principalement sur les sifflements précoces, souvent associés à des infections virales, mais que son impact sur l'asthme persistant, caractéristique des stades ultérieurs de la marche atopique, reste plus incertain(263).

(6) Effets retrouvés au long cours en fonction de l'âge

(a) Effets dépendants de l'âge

Une méta-analyse a étudié l'allaitement dans les groupes d'âge 0–2 ans et 3–6 ans et présenté respectivement un risque d'asthme inférieur de 27 % et 31 %, mais aucun effet statistiquement significatif dans le groupe d'âge ≥ 7 ans (264).

Les articles des méta-analyses pour les âges < 7 ans étaient majoritairement de qualité/moyenne, tandis que les articles pour les âges ≥ 7 ans étaient majoritairement de faible qualité et provenaient principalement de groupes d'âge différents issus d'une même étude (265).

Cette revue systématique et cette méta-analyse ont démontré que la durée plus longue de l'allaitement et l'allaitement exclusif sont associés à une probabilité réduite de développer de l'asthme, en particulier chez les enfants âgés de moins de 7 ans. Les résultats d'une durée de tout allaitement plus longue ont montré des effets protecteurs similaires à ceux des revues précédentes. Cette revue a démontré de ce fait clairement un effet protecteur collectif lié à la durée plus longue de l'allaitement exclusif.

Les directives actuelles de l'OMS recommandent l'allaitement exclusif pendant 6 mois (266). Bien que les résultats de l'étude confirment cette recommandation, seuls deux articles ont été inclus dans la méta-analyse pour l'allaitement exclusif ≥ 6 mois contre < 6 mois (267,268). Cela reflète probablement le défi que rencontrent de nombreux parents pour suivre cette recommandation. De plus, les recommandations nationales sur l'allaitement varient quant au moment de l'introduction des aliments solides, beaucoup citant 4 à 6 mois (269). Il a été constaté un risque réduit de développement d'un asthme chez les enfants ayant ≥ 3 mois d'allaitement exclusif par rapport à ceux de < 3 mois.

De plus, tout allaitement pendant ≥ 3 et ≥ 6 mois a montré un bénéfice significatif pour la prévention de l'asthme. Ainsi, les bébés qui ne respectent pas les recommandations de 6 mois d'allaitement exclusif peuvent tout de même bénéficier d'une certaine protection contre le développement de l'asthme avec un allaitement partiel ou intermittent.

En stratifiant par âge, le bénéfice de l'allaitement était évident pour les âges de 0 à 2 ans et de 3 à 6 ans, mais aucun bénéfice n'a été observé chez les ≥ 7 ans. Ce manque d'effet peut être motivé par une large représentation d'articles de faible qualité dans cette analyse. De plus, il se peut que l'allaitement protège contre l'asthme à début précoce plutôt que contre l'asthme tardif, comme cela a été suggéré précédemment (270).

Ce phénomène a été décrit dans un article de Sbihi et al. (271), qui ont examiné une cohorte canadienne de naissance représentative au niveau national de 11 652 enfants. Ils ont identifié trois trajectoires différentes de l'asthme infantile :

- asthme non rémittent à début tardif
- asthme chronique précoce
- asthme transitoire.

Un manque d'allaitement n'a fait qu'augmenter le risque d'asthme chronique transitoire et précoce. Il n'y a pas eu d'impact significatif de l'allaitement dans la cohorte à début tardif, ce qui suggère que des facteurs autres que l'allaitement peuvent être tout aussi importants, voire plus, pour le développement de l'asthme chez les enfants plus âgés.

Bien que cette méta-analyse suggère une association entre allaitement et diminution du risque d'asthme dans l'enfance, plusieurs limites majeures empêchent d'établir une relation causale. L'absence d'essais randomisés, la persistance de biais de confusion, l'hétérogénéité méthodologique et la variabilité des définitions d'exposition et de diagnostic réduisent fortement la robustesse des conclusions. Par ailleurs, l'effet observé semble limité aux formes précoces d'asthme, sans impact démontré à long terme ni sur la sévérité de la maladie.

(7) Méta-analyses

La méta-analyse de Dogaru et al. (272) met en évidence une réduction significative du risque d'asthme chez les enfants allaités ($OR = 0,78$), ainsi qu'une diminution des épisodes de sifflements ($OR = 0,81$). Toutefois, les auteurs soulignent que cet effet protecteur tend à diminuer avec l'âge, ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'un impact limité aux phases précoces de la maladie.

Plus récemment, une méta-analyse incluant 42 études (273) a confirmé un effet protecteur modéré de l'allaitement maternel ($OR = 0,84$), plus marqué en cas d'allaitement exclusif ($OR = 0,81$).

L'analyse stratifiée montre que cet effet est principalement observé chez les enfants de moins de 7 ans, renforçant l'idée d'une action précoce sur les premières étapes de la marche atopique.

Par ailleurs, la méta-analyse de Lodge et al. (274) souligne l'existence d'une hétérogénéité importante entre les études, liée notamment aux différences de définition de l'asthme, de durée de suivi et de prise en compte des facteurs de confusion.

Dans l'ensemble, ces travaux convergent vers l'existence d'un effet protecteur modéré, mais soulignent la complexité de l'interprétation des résultats.

L'allaitement maternel exerce un effet protecteur modéré mais réel contre le développement de l'asthme, particulièrement dans la petite enfance, mais cet effet est hétérogène, dépendant de nombreux facteurs (durée, exclusivité, environnement, génétique), et ne constitue pas une prévention absolue.

L'allaitement n'est pas un facteur unique, mais un modulateur précoce du développement pulmonaire et immunitaire(275).

III. CONCLUSION

L'allaitement pourrait avoir un effet protecteur modéré surtout chez les enfants à risque atopique, mais ne peut être recommandé comme stratégie unique de prévention tout en restant encouragé et recommandé en présentant de nombreux bénéfices globaux d'un point de vue nutritionnel, immunitaire ou encore infectieux.

L'ensemble de ces données peut être interprété à la lumière du concept de marche atopique. L'allaitement maternel pourrait intervenir à plusieurs niveaux :

- Prévention de la dermatite atopique (première étape de la marche atopique) grâce à ses propriétés immunomodulatrices.
- Réduction des infections respiratoires précoces, limitant les épisodes de sifflements.
- Modulation du microbiote intestinal, influençant la maturation du système immunitaire.
- Prévention de l'allergie alimentaire : prendre en compte des facteurs comme la considération qu'un nourrisson est à haut risque d'allergie alimentaire s'il possède des antécédents personnels d'atopie ou si un membre de sa parenté au premier degré (au moins un parent, un frère ou une sœur) est atteint d'une affection atopique (comme l'asthme, la rhinite allergique, l'allergie alimentaire ou l'eczéma).

Toutefois, si l'allaitement semble agir sur les manifestations précoces de l'atopie, son effet sur la progression vers un asthme allergique persistant apparaît plus limité. Cela pourrait s'expliquer par le rôle prépondérant d'autres facteurs dans les étapes ultérieures de la marche atopique, notamment les expositions environnementales et le terrain génétique.

Ainsi, l'allaitement maternel pourrait être considéré comme un facteur de prévention partiel, intervenant principalement dans les phases initiales de la marche atopique, sans toutefois suffire à lui seul à prévenir la survenue d'un asthme chronique.

Au cours des études, des facteurs limitants et des limites méthodologiques peuvent bloquer la capacité à affirmer de manière fiable que l'allaitement agit comme moyen de prévention au niveau de la marche atopique.

En effet, globalement, l'absence de preuve d'un effet préventif universel, des résultats contradictoires entre études, la difficulté à isoler l'effet propre de l'allaitement, des biais de confusion et des facteurs environnementaux et génétiques maintiennent une controverse majeure.

Les principaux facteurs limitants retrouvés sont :

- Des essais qui ne sont pas toujours randomisés (les facteurs de confusion ne sont pas toujours éliminés)
- facteurs de confusion insuffisamment contrôlés comme le tabac ou encore les antécédents familiaux tandis que d'autres sont peu ou mal pris en compte (statut socioéconomique, niveau d'éducation maternel, exposition environnementale (pollution, allergènes), infections précoces, antibiothérapie).
- Hétérogénéité des études : populations différentes (Occident vs autres), durées d'allaitement variables, définitions différentes de l'exposition.
- Dans le cadre de l'asthme, des différences sont retrouvées entre le diagnostic médical, les critères cliniques et parfois les données indirectes (hospitalisation). L'asthme chez l'enfant est lui-même hétérogène et difficile à diagnostiquer précocement.
- L'utilisation de questionnaires et de déclarations parentales
- La sélection de populations spécifiques et des cohortes trop petite
- Des facteurs modulant l'effet de l'allaitement :
 - Durée et l'exclusivité de l'allaitement
 - Seuil souvent évoqués supérieure ou égale à 3-4 mois
 - Facteurs maternels : atopie de la mère, alimentation et microbiote maternel

- Facteurs environnementaux : diversification alimentaire, exposition microbienne, pollution/mode de vie.

La question de l'âge optimal d'introduction des aliments complémentaires constitue un sujet de débat persistant en nutrition pédiatrique. Les recommandations oscillent entre une diversification précoce (dès 4 mois) et une approche plus stricte préconisant un allaitement exclusif jusqu'à 6 mois, reflétant des divergences d'interprétation des données scientifiques.

Les recommandations de l'OMS sur la diversification alimentaire à 6 mois reposent sur plusieurs arguments, avec principalement des bénéfices nutritionnels et immunologiques de l'allaitement exclusif.

Le lait maternel couvre théoriquement les besoins nutritionnels jusqu'à 6 mois, tout en apportant :

- des facteurs immunitaires (IgA, lactoferrine)
- une protection contre les infections digestives et respiratoires

Dans les pays à ressources limitées, une introduction précoce des aliments solides est associée à une augmentation des infections et à un risque de contamination alimentaire (moins transposable aux pays industrialisés).

La maturation digestive serait limitée avant 6 mois avec une perméabilité intestinale et des fonctions enzymatiques qui ne sont pleinement matures qu'autour de 6 mois selon certains auteurs.

Une diversification entre 4 et 6 mois permettrait une introduction des allergènes, induirait une tolérance orale et une réduction du risque d'allergie alimentaire.

Des avantages au niveau du développement oro-moteur sont retrouvés, permettant l'acceptation des textures ou encore la diversification sensorielle.

L'évolution des connaissances en immunologie ainsi que dans le cadre de l'allaitement permet à ce jour de se diriger vers une approche plus individualisée.

La priorité sanitaire prime et n'est pas la même en fonction des pays.

Dans les pays à hauts revenus, la réflexion porte surtout sur les allergies, le développement métabolique et le comportement alimentaire tandis que dans les pays à ressources limitées, la priorité est différente. Ces pays cherchent à prévenir la malnutrition, à sécuriser microbiologiquement parlant les aliments et surtout à apporter un accès aux nutriments essentiels.

La fenêtre de 4–6 mois représente donc un compromis physiologique et clinique.

L'état actuel des connaissances suggère que :

- Aucune stratégie unique ne s'applique à tous les nourrissons
- les bénéfices de l'allaitement doivent être mis en balance avec :
 - Les besoins nutritionnels
 - La prévention allergique

Ainsi, la diversification alimentaire doit être envisagée comme un processus progressif, individualisé et intégré dans une approche globale de santé infantile. Il reste important de promouvoir et soutenir l'allaitement jusqu'à l'âge de deux ans et même plus longtemps, sans tenir compte des enjeux liés à la prévention des allergies alimentaires. En ce qui concerne l'alimentation de la mère, les données probantes étant insuffisantes, il n'est pour le moment pas recommandé de modifier l'alimentation de la mère en vue de prévenir une allergie alimentaire (en lui faisant éviter ou en lui recommandant d'ingérer certains aliments allergènes pendant la grossesse ou l'allaitement). Ainsi, chez les mères qui ne peuvent pas allaiter ou qui choisissent de ne pas le faire, il ne faut pas recommander de préparations hydrolysées pour prévenir les affections atopiques (p. ex., eczéma, asthme, rhinite allergique), que les nourrissons soient à haut risque ou à faible risque.

Il n'est pas recommandé de procéder au dépistage préventif des allergies alimentaires chez les nourrissons. Expliquer aux familles que le risque de réaction grave à la première exposition à un allergène est extrêmement faible.

Actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander l'administration de suppléments de vitamine D, d'oméga-3, de prébiotiques ou de probiotiques pour prévenir les allergies alimentaires chez les nourrissons.

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus accessible auprès des jeunes parents. Il est primordial de repérer les signes d'alerte mais aussi les inquiétudes afin de les guider et conseiller au mieux. Dans le cadre de l'allaitement, nous sommes régulièrement face à des questionnements dans le choix d'un substitut en poudre, aux changements avec la diversification alimentaire et aux questions sur l'allergie de toute sorte.

Selon les résultats de la 2^{ème} édition de l'enquête Epifane, le fait de trouver le biberon plus pratique à 2 mois (y compris le souhait de faire davantage participer le père) et l'insuffisance ressentie de la production de lait maternel (sans que celle-ci ne soit objectivée par une baisse effective de poids du nouveau-né) sont les deux principales causes d'arrêt de l'allaitement (concernant dans les deux cas 76% des mères ayant arrêté). Les problèmes liés à la mise au sein (57%) et les problèmes d'organisation et de manque de temps (54%) sont également invoqués par plus d'une femme sur deux. Ces résultats rappellent l'importance de l'accompagnement des mères par des professionnels bien formés, autant pour l'initiation de l'allaitement que pour sa poursuite.

Annexes

L'allaitement et la marche atopique

L'allaitement

Il est actuellement recommandé un allaitement exclusif d'au moins 4 mois et une diversification alimentaire qui débute entre 4 et 6 mois



Bébé

Prévient l'obésité, le diabète
protège bébé des infections (ORL, otites, ...)
meilleure protection immunitaire
lait sur-mesure
réduit mort subite du nourrisson

Maman

Favorise le lien d'attachement
Diminue le risque de cancer du sein et des ovaires
Meilleur sommeil
Favorise la remise en place de l'utérus ainsi que sa taille (après l'accouchement)

20% des enfants dans les pays à haut revenu

Première étape de la marche atopique

Dès 3 mois généralement débute avant l'âge de 5 ans



Dermatite atopique

Quand consulter ?



- une fragilité de la barrière cutanée
- Entrée de petites molécules allergisantes du quotidien plus facilement
- le corps les considère comme des ennemis
- Défense du système immunitaire → INFLAMMATION
- La peau est rouge, sèche et peut squamer voire suinter
- Touche le pli des coudes, des genoux, dos des mains, ...

- Peau très sèche
- Eczéma très fréquent et résistant
- troubles du sommeil
- Infection : croûtes jaunâtres par exemple

Conseils :

- Éviter les agents irritants : vêtements en laine, synthétique (préférer le coton), les adoucissants
- Éviter les bains/ douches trop longues et trop chaudes : Privilégier les douches rapides à l'eau tiède
- privilégier les huiles labiales, les pain de savon ou syndet
- Bien HYDRATER la peau quotidiennement avec des produits adaptés

Pour plus d'informations scanner le QR code

8% des enfants dans les pays développés



Allergie alimentaire

Quand consulter ?



- commencer la diversification entre 4 et 6 mois, ne pas hésiter à privilégier l'introduction progressive des allergènes consommés habituellement dans la famille ;
- ajouter des matières grasses dans les préparations maison dès le début de la diversification ;
- introduire des textures variées dès 6 à 8 mois, avec des morceaux d'abord très mous dès 8-10 mois ;
- proposer plusieurs expositions, jusqu'à 10, pour un aliment donné ;
- se concentrer sur les allergènes consommés par la famille ;
- ne pas donner de lait cru ni de fromages au lait cru, en raison des risques infectieux.

- Si "nourrisson dit à haut risque" - antécédent dans la famille
- l'enfant rougit, se gratte, présente des boutons après l'ingestion d'un aliment
- Si suspicion de choc anaphylactique : difficulté à respirer, mal de ventre, malaise, gonflement = appeler le 15 et piquer d'adrénaline si l'enfant est connu allergique

Conseils :

- L'allaitement peut être prolongé avec la diversification alimentaire !
- Scanner le QR code donnant accès au document "Les 1000 premiers jours" → diversification alimentaire et allergie

Asthme

Quand consulter ?



Peut arriver à la suite de l'eczéma et/ou de l'allergie alimentaire

12% en France à 13-14 ans



- Rétrécissement de la taille des bronches : tuyaux qui amènent l'air dans les poumons
- L'air passe difficilement = sifflement
- Accumulation de sécrétion = l'enfant tousse
- Reconnu par une crise d'asthme : toux sèche (parfois grasse), gêne respiratoire
- par fois des symptômes moins parlant : toux nocturne ou à l'effort sans gêne respiratoire

- Asthme non contrôlé : répétition des crises, gêne présente et fréquente



Conseils :

- Reconnaître les facteurs déclenchants si possible
- le médecin peut fournir un plan d'accueil individualisé (PAI) = comment réagir en cas de crise
- Si un traitement est en cours, ne jamais l'interrompre sans avis médical au risque de déstabiliser le traitement

Pour plus d'informations scanner le QR code

Accompagnement et aide :

- Centre PMI, numéro Allait'Ecoute
- Association Française de Consultants en Lactation
- réseau Solidarilait
- site Leche League France
- Site IHAB
- Site Information pour L'Allaitement (IPA)
- Site les 1000 premiers jours
- Les professionnels spécialistes en allaitement et professionnels de santé de proximité



Et si l'allaitement permettait de prévenir ces pathologies ?

L'allaitement a de multiples bénéfices (immunologiques, nutritionnelles, ...) et les recherches continuent !



Bibliographie

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16. doi:10.1159/000370220 PubMed PMID: 25925336.
2. &Na; STATE OF WORLD ALLERGY REPORT 2008: ALLERGY AND CHRONIC RESPIRATORY DISEASES. *World Allergy Organization Journal.* juin 2008;1(Supplement):S1-3. doi:10.1097/WOX.0b013e318180b2d8
3. Global Burden of Disease 2023: Findings from the GBD 2023 study | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 28 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2023-findings-gbd-2023-study>
4. Enaud R. Développement du microbiote intestinal des nourrissons et impact sur la santé. *Perfectionnement en Pédiatrie.* sept 2025;8(3):3S3-9. doi:10.1016/S2588-932X(25)00169-X
5. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67. doi:10.4168/aair.2011.3.2.67
6. Falcon RMG, Caoili SEC. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. *Front Allergy.* 3 août 2023;4:1215616. doi:10.3389/falgy.2023.1215616
7. Allaitement [Internet]. [cité 28 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/breastfeeding>
8. Alimentation des « tout-petits » : Quelles évolutions depuis 10 ans ? Résultats de la 2e édition de l'enquête Epifane | Santé publique France [Internet]. 2024 [cité 28 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/alimentation-des-tout-petits-queelles-evolutions-depuis-10-ans-resultats-de-la-2e-edition-de>
9. éviter-les-allergenes-pour-maman-et-bebe [Internet]. [cité 18 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/eviter-les-allergenes-pour-maman-et-bebe>
10. revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-allergiques-et-atopiques [Internet]. [cité 18 nov 2025]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/r%C3%A9actions-allergiques-auto-immunes-et-autres-r%C3%A9actions-d-hypersensibilit%C3%A9/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-allergiques-et-atopiques#Classification-des-r%C3%A9actions-d'hypersensibilit%C3%A9_v994886_fr
11. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. doi:10.3389/fimmu.2020.01907 PubMed PMID: 32973790; PubMed Central PMCID: PMC7482645.
12. comprendre-la-triade-atopique-le-lien-entre-leczema-lasthme-et-les-allergies [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: <https://eczemahelp.ca/fr/comprendre-la-triade-atopique-le-lien-entre-leczema-lasthme-et-les-allergies/>

13. fulltext [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31638-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31638-5/fulltext)
14. Chu DK, Koplin JJ, Ahmed T, Islam N, Chang CL, Lowe AJ. How to Prevent Atopic Dermatitis (Eczema) in 2024: Theory and Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2024;12(7):1695-704. doi:10.1016/j.jaip.2024.04.048 PubMed PMID: 38703820.
15. structure-et-fonction-de-la-peau [Internet]. [cité 16 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/comprendre-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau>
16. dermatite-atopique-ecz%C3%A9ma [Internet]. [cité 28 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-ecz%C3%A9ma>
17. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* juill 2020;69(3):356-69. doi:10.1016/j.alit.2020.02.006 PubMed PMID: 32265116.
18. Wrześniewska M, Wołoszczak J, Świrkosz G, Szyller H, Gomułka K. The Role of the Microbiota in the Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis-A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 13 juin 2024;25(12):6539. doi:10.3390/ijms25126539 PubMed PMID: 38928245; PubMed Central PMCID: PMC11203945.
19. j.reval.2009.01.033 [Internet]. [cité 12 nov 2025]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2009.01.033>
20. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3):773-786.e1-7. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.018 PubMed PMID: 21163515; PubMed Central PMCID: PMC3049863.
21. Gruber R, Börnchen C, Rose K, Daubmann A, Volksdorf T, Wladykowski E, et al. Diverse regulation of claudin-1 and claudin-4 in atopic dermatitis. *Am J Pathol.* oct 2015;185(10):2777-89. doi:10.1016/j.ajpath.2015.06.021 PubMed PMID: 26319240.
22. Winge MCG, Bilcha KD, Liedén A, Shibeshi D, Sandilands A, Wahlgren CF, et al. Novel filaggrin mutation but no other loss-of-function variants found in Ethiopian patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* nov 2011;165(5):1074-80. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10475.x PubMed PMID: 21692775.
23. Kolb, L.; Ferrer-Bruker, S.J. Atopic Dermatitis; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2023. [Internet]. [cité 18 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448071/>
24. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 19 sept 2002;347(12):911-20. doi:10.1056/NEJMra020100 PubMed PMID: 12239261.
25. Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, Silverberg JI. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of « atopic dermatitis ». *Allergy.* oct 2016;71(10):1480-5. doi:10.1111/all.12982 PubMed PMID: 27392131; PubMed Central PMCID: PMC5228598.

26. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2013;132(5):1132-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.031 PubMed PMID: 24094544.
27. Taïeb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis.* oct 1999;41(4):177-80. doi:10.1111/j.1600-0536.1999.tb06125.x PubMed PMID: 10515093.
28. Wüthrich B. Serum IgE in atopic dermatitis: relationship to severity of cutaneous involvement and course of disease as well as coexistence of atopic respiratory diseases. *Clin Allergy.* mai 1978;8(3):241-8. PubMed PMID: 668097.
29. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2007;120(1):144-9. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.037 PubMed PMID: 17507083; PubMed Central PMCID: PMC3737770.
30. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel).* 18 avr 2020;11(4):442. doi:10.3390/genes11040442 PubMed PMID: 32325630; PubMed Central PMCID: PMC7231115.
31. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 4 sept 2020;21(18):6484. doi:10.3390/ijms21186484 PubMed PMID: 32899887; PubMed Central PMCID: PMC7554821.
32. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet.* 15 févr 2025;405(10478):583-96. doi:10.1016/S0140-6736(24)02519-4 PubMed PMID: 39955121.
33. Hrestak D, Matijašić M, Čipčić Paljetak H, Ledić Drvar D, Ljubojević Hadžavdić S, Perić M. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 23 mars 2022;23(7):3503. doi:10.3390/ijms23073503 PubMed PMID: 35408862; PubMed Central PMCID: PMC8998607.
34. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms.* 5 mars 2021;9(3):543. doi:10.3390/microorganisms9030543 PubMed PMID: 33808031; PubMed Central PMCID: PMC7998121.
35. Liu Y, Du X, Zhai S, Tang X, Liu C, Li W. Gut microbiota and atopic dermatitis in children: a scoping review. *BMC Pediatr.* 2 juin 2022;22(1):323. doi:10.1186/s12887-022-03390-3 PubMed PMID: 35655175; PubMed Central PMCID: PMC9161518.
36. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(2):177-88. doi:10.1016/j.aller.2015.01.013 PubMed PMID: 25985709.
37. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 13 mai 2015;17(5):592-602.

doi:10.1016/j.chom.2015.04.007 PubMed PMID: 25974301; PubMed Central PMCID: PMC4443817.

38. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2014;134(5):993-9; discussion 1000. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.023 PubMed PMID: 25439225.
39. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol.* août 2003;149(2):248-54. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05417.x PubMed PMID: 12932228.
40. Saito A, Tanaka H, Usuda H, Shibata T, Higashi S, Yamashita H, et al. Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environ Toxicol.* juin 2011;26(3):224-32. doi:10.1002/tox.20547 PubMed PMID: 19904815.
41. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 23 avr 2022;7(1):135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4 PubMed PMID: 35461318; PubMed Central PMCID: PMC9034083.
42. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:720393. doi:10.3389/fimmu.2021.720393 PubMed PMID: 34335634; PubMed Central PMCID: PMC8317022.
43. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2 avr 2019;8(4):444. doi:10.3390/jcm8040444 PubMed PMID: 30987008; PubMed Central PMCID: PMC6518061.
44. Chatenoud L, Bertuccio P, Turati F, Galeone C, Naldi L, Chatenoud L, et al. Markers of microbial exposure lower the incidence of atopic dermatitis. *Allergy.* janv 2020;75(1):104-15. doi:10.1111/all.13990 PubMed PMID: 31321780.
45. lhypothese-hygienique-revisitee [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://allergies-alimentaires.org/lhypothese-hygienique-revisitee/>
46. TSUKAHARA, Hirokazu, KANEKO, Kazunari, et al. (ed.). *Studies on Pediatric Disorders.* Springer, 2014.
47. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int.* févr 1999;49(2):91-102. doi:10.1046/j.1440-1827.1999.00829.x PubMed PMID: 10355961.
48. Auten RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res.* août 2009;66(2):121-7. doi:10.1203/PDR.0b013e3181a9eafb PubMed PMID: 19390491.
49. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med.* 1 févr 2000;28(3):463-99. doi:10.1016/s0891-5849(99)00242-7 PubMed PMID: 10699758.

50. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* janv 2002;82(1):47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001 PubMed PMID: 11773609.
51. Nakai K, Yoneda K, Kubota Y. Oxidative stress in allergic and irritant dermatitis: from basic research to clinical management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* sept 2012;6(3):202-9. doi:10.2174/187221312802652839 PubMed PMID: 22827837.
52. Jesenak M, Zelieskova M, Babusikova E. Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children-Causes or Consequences? *Front Pediatr.* 2017;5:162. doi:10.3389/fped.2017.00162 PubMed PMID: 28791280; PubMed Central PMCID: PMC5523023.
53. Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants (Basel).* 26 févr 2020;9(3):196. doi:10.3390/antiox9030196 PubMed PMID: 32111015; PubMed Central PMCID: PMC7139929.
54. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. *Children (Basel).* 19 nov 2021;8(11):1067. doi:10.3390/children8111067 PubMed PMID: 34828780; PubMed Central PMCID: PMC8620020.
55. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* janv 2002;82(1):47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001 PubMed PMID: 11773609.
56. Celik M, Tuncer A, Soyer OU, Saçkesen C, Tanju Besler H, Kalayci O. Oxidative stress in the airways of children with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* sept 2012;23(6):556-61. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01294.x PubMed PMID: 22435922.
57. Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):188-92. PubMed PMID: 22697008.
58. Ozkaya E, Akduman H, Erenberk U, Demir A, Dundaroz MR. Plasma paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship to disease severity in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* janv 2013;27(1):13-7. doi:10.2500/ajra.2013.27.3837 PubMed PMID: 23406590.
59. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* mars 2010;21(2 Pt 1):307-14. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00914.x PubMed PMID: 19788539.
60. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2003;112(6 Suppl):S118-127. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033 PubMed PMID: 14657842.
61. Roediger B, Kyle R, Yip KH, Sumaria N, Guy TV, Kim BS, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol.* juin 2013;14(6):564-73. doi:10.1038/ni.2584 PubMed PMID: 23603794; PubMed Central PMCID: PMC4282745.
62. Halim TYF, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-

- mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 20 mars 2014;40(3):425-35. doi:10.1016/j.immuni.2014.01.011 PubMed PMID: 24613091; PubMed Central PMCID: PMC4210641.
63. Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc*. 1 mai 2019;40(3):138-45. doi:10.2500/aap.2019.40.4217 PubMed PMID: 31018888; PubMed Central PMCID: PMC6500789.
 64. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2017;139(6):1723-34. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.004 PubMed PMID: 28583445.
 65. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse WW, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on « Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions ». *J Allergy Clin Immunol*. mars 2019;143(3):894-913. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.003 PubMed PMID: 30639346; PubMed Central PMCID: PMC6905466.
 66. le-sein-a-la-decouverte-de-son-anatomie [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://acteurdemasante.lu/fr/cancer-du-sein/le-sein-a-la-decouverte-de-son-anatomie/>
 67. anatomie-des-seins-allaitement-lactation [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://lansinoh.fr/blogs/allaitement-au-sein/anatomie-des-seins-allaitement-lactation?srsId=AfmBOoqLxHRsuEP0mkOUUbjLxPkDx8YluVdq9Xs7n8F0NNd75d2xcDlb>
 68. allaitement [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/glossaire-medical/maternite/allaitement>
 69. 31-07-2024-on-world-breastfeeding-week--unicef-and-who-call-for-equal-access-to-breastfeeding-support [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/31-07-2024-on-world-breastfeeding-week--unicef-and-who-call-for-equal-access-to-breastfeeding-support#:~:text=%C2%AB%20Au%20cours%20des%2012%20demi%C3%A8res,excellent%20d%C3%A9part%20dans%20la%20vie.>
 70. alimentation-des-tout-petits-quelles-evolutions-depuis-10-ans-resultats-de-la-2e-edition-de-l-enquete-epifane [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/alimentation-des-tout-petits-quelles-evolutions-depuis-10-ans-resultats-de-la-2e-edition-de-l-enquete-epifane>
 71. epifane-2021 [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/epifane-2021>
 72. 240618_bilan_pnns_4_impression.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/240618_bilan_pnns_4_impression.pdf
 73. Enquête Elfe [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/27/2014_27_1.html#:~:text=En%202011%2C%20un%20allaitement%20au,%C3%A9tait%20de%2059%2C0%25.

74. que-nous-apprend-lenquete-nationale-perinatale-sur-lallaitemment-en-france [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://info-allaitement.org/ressources-en-ligne/que-nous-apprend-lenquete-nationale-perinatale-sur-lallaitemment-en-france/>
75. Euro-Peristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: https://www.europeristat.com/wp-content/uploads/2022/11/Euro-Peristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf
76. breastfeeding-rates-by-country [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/breastfeeding-rates-by-country>
77. presentation [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/presentation>
78. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 30 janv 2016;387(10017):475-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7 PubMed PMID: 26869575.
79. DD53%20Sources%20et%20methodes-CS9.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD53%20Sources%20et%20methodes-CS9.pdf>
80. DD54%20Sources%20et%20methodes-CS24.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD54%20Sources%20et%20methodes-CS24.pdf>
81. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 28 juin 2017;39(2). doi:10.4081/pmc.2017.155
82. composition-du-lait-maternel [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://association-des-lactariums-de-france.fr/lait-maternel-public/composition-du-lait-maternel/>
83. qu-est-ce-que-le-lait-transitionnel [Internet]. [cité 17 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.medela.com/fr-ch/allaiter-et-exprimer-son-lait/articles/pouvoir-du-lait-maternel/qu-est-ce-que-le-lait-transitionnel>
84. composition-du-lait-maternel [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.gifa.org/composition-du-lait-maternel/>
85. composition-du-lait-maternel [Internet]. [cité 10 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.gifa.org/composition-du-lait-maternel/>
86. Cleary TG. Human milk protective mechanisms. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:145-54. doi:10.1007/978-1-4757-4242-8_14 PubMed PMID: 15384574.
87. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett*. 2017;22:11. doi:10.1186/s11658-017-0042-4 PubMed PMID: 28717367; PubMed Central PMCID: PMC5508878.
88. Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. *J Am Osteopath Assoc*. avr 2006;106(4):203-7. PubMed PMID: 16627775.

89. Smith CW, Goldman AS. The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. *Pediatr Res.* mars 1968;2(2):103-9. doi:10.1203/00006450-196803000-00005 PubMed PMID: 4173318.
90. Smith CW, Goldman AS. Interactions of lymphocytes and macrophages from human colostrum: characteristics of the interacting lymphocyte. *J Reticuloendothel Soc.* juill 1970;8(1):91-104. PubMed PMID: 4914746.
91. IMMUNOGLOBULINES_GAM.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2026]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IMMUNOGLOBULINES_GAM.pdf
92. anticorps-lait-maternel [Internet]. [cité 6 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-gallia.com/allaitement-et-biberon/alimentation-bebe/anticorps-lait-maternel/>
93. M'Rabet L, Vos AP, Boehm G, Garssen J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr.* sept 2008;138(9):1782S-1790S. doi:10.1093/jn/138.9.1782S PubMed PMID: 18716187.
94. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol.* juill 2010;3(4):326-33. doi:10.1038/mi.2010.25 PubMed PMID: 20485330.
95. Dubernat L, Marousez L, Desseyn JL, Gouyer V, Hermann E, Gottrand F, et al. Les oligosaccharides du lait maternel : des rôles majeurs pour le développement de l'enfant et sa santé future. *Med Sci (Paris).* nov 2023;39(11):869-75. doi:10.1051/medsci/2023164
96. Ray C, Kerketta JA, Rao S, Patel S, Dutt S, Arora K, et al. Human Milk Oligosaccharides: The Journey Ahead. *Int J Pediatr.* 2019;2019:2390240. doi:10.1155/2019/2390240 PubMed PMID: 31467568; PubMed Central PMCID: PMC6699292.
97. Thomson P, Medina DA, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol.* oct 2018;75:37-46. doi:10.1016/j.fm.2017.09.001 PubMed PMID: 30056961.
98. Hao H, Zhu L, Faden HS. The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterology Report.* 1 août 2019;7(4):246-9. doi:10.1093/gastro/goz031
99. Hill DR, Chow JM, Buck RH. Multifunctional Benefits of Prevalent HMOs: Implications for Infant Health. *Nutrients.* 25 sept 2021;13(10):3364. doi:10.3390/nu13103364 PubMed PMID: 34684364; PubMed Central PMCID: PMC8539508.
100. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* janv 2007;61(1):2-8. doi:10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18 PubMed PMID: 17211132.
101. Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, Boehm G, Gerstmayr M, Pichler J, et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res.* oct 2004;56(4):536-40. doi:10.1203/01.PDR.0000139411.35619.B4 PubMed PMID: 15295093.

102. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2015;61(6):649-58. doi:10.1097/MPG.0000000000000889 PubMed PMID: 26154029; PubMed Central PMCID: PMC4645963.
103. Lodge CJ, Lowe AJ, Milanzi E, Bowatte G, Abramson MJ, Tsimiklis H, et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2021;147(3):1041-8. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.027 PubMed PMID: 32650022.
104. Bode L, Rudloff S, Kunz C, Strobel S, Klein N. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression. *J Leukoc Biol.* oct 2004;76(4):820-6. doi:10.1189/jlb.0304198 PubMed PMID: 15240751.
105. Bode L, Kunz C, Muhly-Reinholz M, Mayer K, Seeger W, Rudloff S. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *Thromb Haemost.* déc 2004;92(6):1402-10. doi:10.1160/TH04-01-0055 PubMed PMID: 15583750.
106. Duska-McEwen G, Senft AP, Ruetschilling TL, Barrett EG, Buck RH. Human Milk Oligosaccharides Enhance Innate Immunity to Respiratory Syncytial Virus and Influenza &in Vitro&in Vitro& FNS. 2014;05(14):1387-98. doi:10.4236/fns.2014.514151
107. Zenhom M, Hyder A, de Vrese M, Heller KJ, Roeder T, Schrezenmeir J. Prebiotic oligosaccharides reduce proinflammatory cytokines in intestinal Caco-2 cells via activation of PPAR γ and peptidoglycan recognition protein 3. *J Nutr.* mai 2011;141(5):971-7. doi:10.3945/jn.110.136176 PubMed PMID: 21451128.
108. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, Fulton WB, Kovler M, Niño DF, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res.* janv 2021;89(1):91-101. doi:10.1038/s41390-020-0852-3 PubMed PMID: 32221473; PubMed Central PMCID: PMC7529714.
109. Cederlund A, Kai-Larsen Y, Printz G, Yoshio H, Alvelius G, Lagercrantz H, et al. Lactose in human breast milk an inducer of innate immunity with implications for a role in intestinal homeostasis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53876. doi:10.1371/journal.pone.0053876 PubMed PMID: 23326523; PubMed Central PMCID: PMC3542196.
110. composition-du-lait-maternel [Internet]. [cité 6 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.gifa.org/composition-du-lait-maternel/>
111. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America.* févr 2013;60(1):49-74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
112. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development.* nov 2015;91(11):629-35. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013
113. KELLENBERGER Sara, LAURENT Mélanie, Le statut nutritionnel de la mère allaitante influence-t-il la galactogénèse et/ou la composition du lait maternel ?, Mémoire de bachelor, Haute école de santé Genève (HES-SO), 2020. Disponible sur :

<https://sonar.ch/global/documents/315520> [Internet]. [cité 18 mars 2026]. Disponible sur: <https://sonar.ch/global/documents/315520>

114. Yi D, Kim S. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2 sept 2021;13(9):3094. doi:10.3390/nu13093094
115. Qin X, Li S, Wang H. Human milk composition in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9 mai 2025;25(1):549. doi:10.1186/s12884-025-07412-7
116. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *Journal of Infection*. juill 2020;81(1):17-47. doi:10.1016/j.jinf.2020.01.023
117. alimentation-artificielle [Internet]. [cité 18 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.perinat-normandie.fr/apres-la-naissance/allaitement-et-alimentation-de-lenfant/alimentation-artificielle/>
118. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America*. févr 2013;60(1):49-74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
119. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*. juin 2003;77(6):1537S-1543S. doi:10.1093/ajcn/77.6.1537S
120. Chauvet L, Charton E, Lemaire M, Le Huërou-Luron I, Deglaire A. Human milk vs. cow-milk based infant formula proteins: structure, digestion and physiological impacts. *Front Nutr*. 18 août 2025;12:1635919. doi:10.3389/fnut.2025.1635919
121. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Structure and Functions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;94:115-23. doi:10.1159/000505339 PubMed PMID: 32160614.
122. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 1 août 2006;118(2):511-21. doi:10.1542/peds.2005-2824
123. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. janv 2016;387(10017):475-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7
124. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*. nov 2015;91(11):629-35. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013
125. Gong J, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe Neonatal Cholestasis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Genetics, Immunostaining, Mass Spectrometry. *J pediatr gastroenterol nutr*. nov 2017;65(5):561-8. doi:10.1097/MPG.0000000000001730
126. Chauvet L, Charton E, Lemaire M, Le Huërou-Luron I, Deglaire A. Human milk vs. cow-milk based infant formula proteins: structure, digestion and physiological impacts. *Front Nutr*. 18 août 2025;12:1635919. doi:10.3389/fnut.2025.1635919

127. recommandation OMS et UNICEF [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2
128. afpa [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://afpa.org/allaitement-maternel/>
129. l'alimentation-de-4-6-mois-le-debut-de-la-diversification [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/l'alimentation-de-4-6-mois-le-debut-de-la-diversification>
130. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2017;64(1):119-32. doi:10.1097/MPG.0000000000001454 PubMed PMID: 28027215.
131. Makwela MS, Mashaba RG. Determinants of sub-optimal complementary feeding practices among caregivers of children aged 6-23 months in low-and middle-income countries: scoping review. *Front Public Health.* 2025;13:1655685. doi:10.3389/fpubh.2025.1655685 PubMed PMID: 41080882; PubMed Central PMCID: PMC12511044.
132. Rapport relatif à l'allaitement maternel Haut Conseil de la Santé Publique 2024.
133. Zaragoza Cortes J, Trejo Osti LE, Ocampo Torres M, Maldonado Vargas L, Ortiz Gress AA. Poor breastfeeding, complementary feeding and dietary diversity in children and their relationship with stunting in rural communities. *Nutr Hosp.* 27 févr 2018;35(2):271-8. doi:10.20960/nh.1352 PubMed PMID: 29756958.
134. Rippey PLF, Aravena F, Nyongato JP. Health Impacts of Early Complementary Food Introduction Between Formula-fed and Breastfed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2020;70(3):375-80. doi:10.1097/MPG.0000000000002581 PubMed PMID: 31834112.
135. Rippey PLF, Aravena F, Nyongato JP. Health Impacts of Early Complementary Food Introduction Between Formula-fed and Breastfed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2020;70(3):375-80. doi:10.1097/MPG.0000000000002581 PubMed PMID: 31834112.
136. Hamer DH, Solomon H, Das G, Knabe T, Beard J, Simon J, et al. Importance of breastfeeding and complementary feeding for management and prevention of childhood diarrhoea in low- and middle-income countries. *J Glob Health.* 3 août 2022;12:10011. doi:10.7189/jogh.12.10011 PubMed PMID: 35916658; PubMed Central PMCID: PMC9344980.
137. les-bienfaits-de-l'allaitement [Internet]. [cité 1 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/les-bienfaits-de-l'allaitement>
138. Casavale KO, Ahuja JKC, Wu X, Li Y, Quam J, Olson R, et al. NIH workshop on human milk composition: summary and visions. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2019;110(3):769-79. doi:10.1093/ajcn/nqz123 PubMed PMID: 31274142; PubMed Central PMCID: PMC6895543.

139. National Academies of Sciences E. Scanning for New Evidence on the Nutrient Content of Human Milk: A Process Model for Determining Age-Specific Nutrient Requirements. Washington, D.C: National Academies Press; 2020. 1 p.
140. Branger B, Bainier A, Martin L, Darviot E, Forgeron A, Sarthou L, et al. Breastfeeding and respiratory, ear and gastro-intestinal infections, in children, under the age of one year, admitted through the paediatric emergency departments of five hospitals. *Front Pediatr.* 2022;10:1053473. doi:10.3389/fped.2022.1053473 PubMed PMID: 36874253; PubMed Central PMCID: PMC9975383.
141. cnsfp-benefices-sante-allaitement-maternel-2013.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.sfpediatricie.com/sites/www.sfpediatricie.com/files/medias/documents/cnsfp-benefices-sante-allaitement-maternel-2013.pdf>
142. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, Mitchell EA, McGarvey C, Tappin D, et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Pediatrics.* nov 2017;140(5):e20171324. doi:10.1542/peds.2017-1324 PubMed PMID: 29084835.
143. Meek JY, Noble L, Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 1 juill 2022;150(1):e2022057988. doi:10.1542/peds.2022-057988 PubMed PMID: 35921640.
144. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2019;12(2):226-43. doi:10.1159/000500425 PubMed PMID: 31030194; PubMed Central PMCID: PMC6547266.
145. Lund-Blix NA, Dydensborg Sander S, Størdal K, Nybo Andersen AM, Rønningen KS, Joner G, et al. Infant Feeding and Risk of Type 1 Diabetes in Two Large Scandinavian Birth Cohorts. *Diabetes Care.* juill 2017;40(7):920-7. doi:10.2337/dc17-0016 PubMed PMID: 28487451; PubMed Central PMCID: PMC5481976.
146. Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep.* 14 janv 2019;19(1):1. doi:10.1007/s11892-019-1121-x PubMed PMID: 30637535.
147. Ware JL, Chen A, Morrow AL, Kmet J. Associations Between Breastfeeding Initiation and Infant Mortality in an Urban Population. *Breastfeed Med.* sept 2019;14(7):465-74. doi:10.1089/bfm.2019.0067 PubMed PMID: 31210534.
148. Toledo C, Cianelli R, Villegas Rodriguez N, De Oliveira G, Gattamorta K, Wojnar D, et al. The significance of breastfeeding practices on postpartum depression risk. *Public Health Nurs.* janv 2022;39(1):15-23. doi:10.1111/phn.12969 PubMed PMID: 34510526.
149. Wang L, Li J, Shi Z. Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14 juill 2015;7(7):5697-711. doi:10.3390/nu7075248 PubMed PMID: 26184301; PubMed Central PMCID: PMC4517025.

150. les-bienfaits-de-lallaitemment [Internet]. [cité 19 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/les-bienfaits-de-lallaitemment>
151. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O’Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc*. 18 janv 2022;11(2):e022746. doi:10.1161/JAHA.121.022746 PubMed PMID: 35014854; PubMed Central PMCID: PMC9238515.
152. Abrams EM, Hildebrand K, Blair B, Chan E. Le moment d’introduire les aliments allergènes solides chez les nourrissons à haut risque. *Paediatrics & Child Health*. 15 févr 2019;24(1):57-57. doi:10.1093/pch/pxy196
153. Chan ES, Cummings C, Atkinson A, Chad Z, Francoeur MJ, Kirste L, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint position statement of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology and the Canadian Paediatric Society. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):45. doi:10.1186/1710-1492-10-45 PubMed PMID: 25908933; PubMed Central PMCID: PMC4407306.
154. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa’ad A, Baker JR, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *Allergy Asthma Clin Immunol*. déc 2017;13(1):1. doi:10.1186/s13223-016-0175-4
155. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2021;9(1):22-43.e4. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.002 PubMed PMID: 33250376.
156. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2016;137(4):1071-8. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.049 PubMed PMID: 26897122.
157. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. janv 2015;45(1):255-64. doi:10.1111/cea.12406 PubMed PMID: 25210971.
158. addendum-peanut-allergy-prevention-guidelines.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/addendum-peanut-allergy-prevention-guidelines.pdf>
159. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 5 mai 2016;374(18):1733-43. doi:10.1056/NEJMoa1514210 PubMed PMID: 26943128.
160. connaitre-les-causes-et-examens-de-la-dermatite-atopique [Internet]. [cité 19 nov 2025]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/connaitre-les-causes-et-examens-de-la-dermatite-atopique>

161. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 20 avr 2020;21(8):2867. doi:10.3390/ijms21082867 PubMed PMID: 32326002; PubMed Central PMCID: PMC7215310.
162. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* oct 2014;134(4):781-791.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.048
163. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_3 PubMed PMID: 29063428.
164. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* juill 2020;75(7):1582-605. doi:10.1111/all.14318 PubMed PMID: 32319104.
165. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov.* sept 2022;2(5):100131. doi:10.1016/j.xjidi.2022.100131 PubMed PMID: 36059592; PubMed Central PMCID: PMC9428921.
166. Lang C, Kypriotou M, Christen-Zaech S. [b]Pathogenèse[/b] de la dermatite atopique. *Revue Médicale Suisse.* 2010;6(246):860-5. doi:10.53738/REVMED.2010.6.246.0860
167. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* avr 2006;38(4):441-6. doi:10.1038/ng1767
168. dermatite-atopique-eczema-atopique [Internet]. [cité 20 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
169. Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, Silverberg JI. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of « atopic dermatitis ». *Allergy.* oct 2016;71(10):1480-5. doi:10.1111/all.12982 PubMed PMID: 27392131; PubMed Central PMCID: PMC5228598.
170. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2013;132(5):1132-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.031 PubMed PMID: 24094544.
171. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 146, Issue 12, Supplement 3, December 2019, Pages 12S58-12S66 [Internet]. [cité 19 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963820300156?via%3Dihub>
172. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2005;116(3):657-61. doi:10.1016/j.jaci.2005.04.028 PubMed PMID: 16159639.
173. Ehlayel MS, Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(4):386-91. doi:10.2500/aap.2008.29.3138 PubMed PMID: 18702886.

174. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*. déc 2011;165(6):1280-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10588.x PubMed PMID: 21883137.
175. Kim JH. Role of Breast-feeding in the Development of Atopic Dermatitis in Early Childhood. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):285. doi:10.4168/aa.2017.9.4.285
176. Chiu CY, Liao SL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Lai SH, et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood: The PATCH Birth Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. avr 2016;95(15):e3391. doi:10.1097/MD.0000000000003391 PubMed PMID: 27082611; PubMed Central PMCID: PMC4839855.
177. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, Von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life—results from the GINI-birth cohort study. *The Journal of Pediatrics*. mai 2004;144(5):602-7. doi:10.1016/j.jpeds.2003.12.029
178. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. mai 2005;16(3):201-8. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00257.x PubMed PMID: 15853948.
179. Kim JH. Role of Breast-feeding in the Development of Atopic Dermatitis in Early Childhood. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):285. doi:10.4168/aa.2017.9.4.285
180. Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Dermatology*. 2020;236(4):345-60. doi:10.1159/000503781
181. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. mai 2005;16(3):201-8. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00257.x PubMed PMID: 15853948.
182. de Boissieu D. [Do breast-feeding and « diet » milks have any preventive or curative effect in the management of atopic dermatitis in children?]. *Ann Dermatol Venerol*. janv 2005;132 Spec No 1:1S104-111. PubMed PMID: 15984301.
183. Balas KM, Robbins KA, Jacobs M, Ramos A, DiGiacomo DV, Herbert L. Exclusive breastfeeding in infancy and eczema diagnosis at 6 years of age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. févr 2019;143(2):AB124. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.377
184. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2005;116(3):657-61. doi:10.1016/j.jaci.2005.04.028 PubMed PMID: 16159639.
185. Amri M, Elhani I, Doussari S, Amir A. Dermatite atopique et allaitement maternel exclusif prolongé. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. avr 2012;139(4):257-60. doi:10.1016/j.annder.2011.10.396

186. Ho CL, Chang LI, Wu WF. The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6–8 year-old first graders in Taipei. *Pediatrics & Neonatology*. avr 2019;60(2):166-71. doi:10.1016/j.pedneo.2018.05.010
187. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. oct 2008;8(5):398-405. doi:10.1097/ACI.0b013e32830d82ed
188. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two: Breastfeeding and childhood eczema: ISAAC Phase Two. *British Journal of Dermatology*. déc 2011;165(6):1280-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10588.x
189. Turati F, Bertuccio P, Galeone C, Pelucchi C, Naldi L, Bach JF, et al. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy*. juin 2016;71(6):878-88. doi:10.1111/all.12864
190. Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Dermatology*. 2020;236(4):345-60. doi:10.1159/000503781 PubMed PMID: 31694017.
191. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. févr 2002;32(2):205-9. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01274.x PubMed PMID: 11929483.
192. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovitch I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): A Randomized Trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 24 janv 2001;285(4):413. doi:10.1001/jama.285.4.413
193. INSERM les allergies [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/#:~:text=L'allergie%20est%20un%20d%C3%A9r%C3%A8glement,en%20raison%20de%20facteurs%20environnementaux>
194. Recommandations nutritionnelles en prévention des allergies chez l'enfant Gilles Brunet, M.D. Révision : l'équipe des auteurs de l'ABCdaire désire remercier sincèrement le Dr Philippe Bégin, immuno-allergologue, directeur clinique d'immunothérapie orale, CHU Sainte-Justine [Internet]. [cité 23 mars 2026]. Disponible sur: <https://enseignement.chusj.org/ENSEIGNEMENT/files/4d/4d81ea2d-358c-4819-9d82-2b94adb34e2b.pdf>
195. allergies [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/#:~:text=L'allergie%20est%20un%20d%C3%A9r%C3%A8glement,en%20raison%20de%20facteurs%20environnementaux>
196. allergie-alimentaire [Internet]. [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/r%C3%A9actions-allergiques-et-autres-troubles-d-hypersensibilit%C3%A9/allergie-alimentaire>
197. allergies-et-intolerances-alimentaires-reperes-des-la-diversification [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/jeunes-enfants-de-0-a-3-ans-du-lait-a-la-diversification/allergies-et-intolerances-alimentaires-reperes-des-la-diversification>

198. Leung ASY, Estrada-Reyes E, Goto K, Huang CH, Li JM, Nagarajan SA, et al. Global trend of food-induced anaphylaxis: Up to date. *Pediatr Allergy Immunol.* déc 2025;36(12):e70246. doi:10.1111/pai.70246 PubMed PMID: 41332221; PubMed Central PMCID: PMC12673296.
199. Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2024;153(3):576-94. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.918 PubMed PMID: 38101757; PubMed Central PMCID: PMC11096837.
200. Rosenblatt M. The Large Pharmaceutical Company Perspective. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, éditeurs. *N Engl J Med.* 5 janv 2017;376(1):52-60. doi:10.1056/NEJMra1510069
201. les 1000 premiers jours- alimentation du nourrisson [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/l'alimentation-de-0-4-mois?at_medium=sl&at_campaign=2026-02-01-Changer-SEA-SPF-1000+Jours_NutritionBebePHRASE_Textuelle-625375&at_format=R-Visibilite-dCPC-GA-GrandPublic-Alimentation-RSA&gclid=aw.ds&gad_source=1&gad_campaignid=20982480465&gbraid=0AAAAABcKPCasw0NljR05eKND7yqSXIEbA&gclid=CjwKCAjwg_nNBhAGEiwAiYPYAydY1FGhQ1iykXrl4wjuZKCrZPJuc3qD97BOVK6cATqQbCFhd7n3qBoCLqYQAvD_BwE
202. jeunes-enfants-de-0-a-3-ans-du-lait-a-la-diversification [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/jeunes-enfants-de-0-a-3-ans-du-lait-a-la-diversification?at_medium=sl&at_campaign=2026-04-01-Changer-SEA-SPF-Nutrition_DiversificationAlimentaire_Textuelle-630503&at_format=R-Visibilite-dCPC-GA-GrandPublic-Bebe-RSA&gclid=aw.ds&gad_source=1&gad_campaignid=21143012318&gbraid=0AAAAADsiMUoriiH3jLO5TziK-hx0JpkJp&gclid=CjwKCAjwg_nNBhAGEiwAiYPYA5qw2amibbFi26SdLNNKwgK_0Tx_ZWdDzvRrDXn6Ng5PD2grl8Mw9hoCxFAQAvD_BwE
203. L'alimentation de 1 à 2 ans [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/l'alimentation-de-1-2-ans>
204. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition.* 2014;30(11-12):1225-41. doi:10.1016/j.nut.2014.02.015 PubMed PMID: 25280403.
205. Kramer MS, Kakuma R. Cochrane in context: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health.* juin 2014;9(2):484-5. doi:10.1002/ebch.1967 PubMed PMID: 25404610.
206. Thompson RL, Miles LM, Lunn J, Devereux G, Dearman RJ, Strid J, et al. Peanut sensitisation and allergy: influence of early life exposure to peanuts. *Br J Nutr.* mai 2010;103(9):1278-86. doi:10.1017/S000711450999376X PubMed PMID: 20100372.

207. de Silva D, Geromi M, Halcken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. mai 2014;69(5):581-9. doi:10.1111/all.12334 PubMed PMID: 24433563.
208. pdf [Internet]. [cité 20 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)33014-2/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)33014-2/pdf)
209. Azad MB, Dharma C, Simons E, Tran M, Reyna ME, Dai R, et al. Reduced peanut sensitization with maternal peanut consumption and early peanut introduction while breastfeeding. *J Dev Orig Health Dis*. oct 2021;12(5):811-8. doi:10.1017/S2040174420001129 PubMed PMID: 33292902.
210. Société canadienne de pédiatrie. (2021). Document de principes — L'exposition aux aliments et la prévention des allergies chez le nourrisson à haut risque. [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/lexposition-aux-aliments-et-la-prevention-des-allergies>
211. Schocker F, Jappe U. Breastfeeding: Maternally Transferred Allergens in Breast Milk: Protective or Sensitizing? *Mol Nutr Food Res*. août 2022;66(15):e2200066. doi:10.1002/mnfr.202200066 PubMed PMID: 35619210.
212. Bernard H, Ah-Leung S, Drumare MF, Feraudet-Tarisse C, Verhasselt V, Wal JM, et al. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy*. juill 2014;69(7):888-97. doi:10.1111/all.12411 PubMed PMID: 24773443.
213. Fukushima Y, Kawata Y, Onda T, Kitagawa M. Consumption of cow milk and egg by lactating women and the presence of beta-lactoglobulin and ovalbumin in breast milk. *Am J Clin Nutr*. janv 1997;65(1):30-5. doi:10.1093/ajcn/65.1.30 PubMed PMID: 8988909.
214. Sorva R, Makinenkiljunen S, Juntunenbackman K. β -Lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 1994;93(4):787-92. doi:10.1016/0091-6749(94)90259-3
215. Pastor-Vargas C, Maroto AS, Díaz-Perales A, Villaba M, Casillas Diaz N, Vivanco F, et al. Sensitive detection of major food allergens in breast milk: first gateway for allergenic contact during breastfeeding. *Allergy*. août 2015;70(8):1024-7. doi:10.1111/all.12646
216. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. Peanut allergy: an overview. *CMAJ*. 13 mai 2003;168(10):1279-85. PubMed PMID: 12743075; PubMed Central PMCID: PMC154188.
217. van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child*. avr 1983;58(4):253-6. doi:10.1136/ad.58.4.253 PubMed PMID: 6847227; PubMed Central PMCID: PMC1627943.
218. Gamirova A, Berbenyuk A, Levina D, Peshko D, Simpson MR, Azad MB, et al. Food Proteins in Human Breast Milk and Probability of IgE-Mediated Allergic Reaction in Children During Breastfeeding: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mai 2022;10(5):1312-1324.e8. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.028 PubMed PMID: 35123103.

219. Iyengar SR, Walker WA. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2012;55(6):641-7. doi:10.1097/MPG.0b013e3182617a9d PubMed PMID: 22684347.
220. Azad MB, Dharma C, Simons E, Tran M, Reyna ME, Dai R, et al. Reduced peanut sensitization with maternal peanut consumption and early peanut introduction while breastfeeding. *J Dev Orig Health Dis.* oct 2021;12(5):811-8. doi:10.1017/S2040174420001129
221. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* sept 2003;58(9):833-43. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00264.x PubMed PMID: 12911410.
222. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 21 oct 1995;346(8982):1065-9. doi:10.1016/s0140-6736(95)91742-x PubMed PMID: 7564787.
223. Jelding-Dannemand E, Malby Schoos AM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2015;136(5):1302-1308.e1-13. doi:10.1016/j.jaci.2015.02.023 PubMed PMID: 25843315.
224. Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines: laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. *Archives de Pédiatrie.* déc 2001;8(12):1348-57. doi:10.1016/S0929-693X(01)00658-3
225. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2013;1(1):29-36. doi:10.1016/j.jaip.2012.09.003 PubMed PMID: 24229819.
226. Abrams EM, Watson W, Vander Leek TK, Atkinson A, Primeau MN, Francoeur MJ, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 30 avr 2022;18(1):36. doi:10.1186/s13223-021-00638-y PubMed PMID: 35501827; PubMed Central PMCID: PMC9063186.
227. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 8 mars 2016;352:i974. doi:10.1136/bmj.i974 PubMed PMID: 26956579; PubMed Central PMCID: PMC4783517.
228. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2010;126(1):77-82.e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.020 PubMed PMID: 20541249.
229. Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Tang MLK, McWilliam VL, Gurrin LC, et al. Early Exposure to Cow's Milk Protein Is Associated with a Reduced Risk of Cow's Milk Allergic Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2019;7(2):462-470.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.038 PubMed PMID: 30267891.

230. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2021;147(1):224-232.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.021 PubMed PMID: 32890574.
231. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2017;139(1):29-44. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.010 PubMed PMID: 28065278; PubMed Central PMCID: PMC5226648.
232. Abrams EM, Hildebrand K, Blair B, Chan E. Le moment d'introduire les aliments allergènes solides chez les nourrissons à haut risque. *Paediatrics & Child Health.* 15 févr 2019;24(1):57-57. doi:10.1093/pch/pxy196
233. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1617-24. doi:10.1016/j.jaip.2017.03.013 PubMed PMID: 28499774.
234. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 26 févr 2015;372(9):803-13. doi:10.1056/NEJMoa1414850 PubMed PMID: 25705822; PubMed Central PMCID: PMC4416404.
235. lexposition-aux-aliments-et-la-prevention-des-allergies [Internet]. [cité 20 mars 2026]. Disponible sur: https://cps.ca/fr/documents/position/lexposition-aux-aliments-et-la-prevention-des-allergies?utm_source=chatgpt.com
236. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 21 janv 2017;389(10066):276-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)31418-0 PubMed PMID: 27939035.
237. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 20 sept 2016;316(11):1181-92. doi:10.1001/jama.2016.12623 PubMed PMID: 27654604.
238. prevention-des-allergies-alimentaires-chez-les-tout-petits [Internet]. [cité 21 mars 2026]. Disponible sur: <https://allergies-alimentaires.org/prevention-des-allergies-alimentaires-chez-les-tout-petits/>
239. Abrams EM, Greenhawt M, Fleischer DM, Chan ES. Early Solid Food Introduction: Role in Food Allergy Prevention and Implications for Breastfeeding. *J Pediatr.* mai 2017;184:13-8. doi:10.1016/j.jpeds.2017.01.053 PubMed PMID: 28410085.
240. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2017;139(4):1111-1126.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.966 PubMed PMID: 28167094.

241. Samady W, Campbell E, Aktas ON, Jiang J, Bozen A, Fierstein JL, et al. Recommendations on Complementary Food Introduction Among Pediatric Practitioners. *JAMA Netw Open*. 3 août 2020;3(8):e2013070. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13070 PubMed PMID: 32804213; PubMed Central PMCID: PMC7431991.
242. asthma [Internet]. [cité 16 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
243. 3reco-asthme_enfant_36mois-argu2009.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2026]. Disponible sur: https://cdn2.splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/3reco-asthme_enfant_36mois-argu2009.pdf
244. asthme [Internet]. [cité 23 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
245. asthme-comprendre [Internet]. [cité 16 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/asthme-adulte/asthme-comprendre>
246. Marguet C. Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus): Recommandations pour la pratique clinique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007;24(4, Part 1):427-39. doi:[https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91567-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91567-3)
247. la-maladie [Internet]. [cité 23 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/la-maladie/#tabs>
248. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med*. févr 2008;14(2):170-5. doi:10.1038/nm1718 PubMed PMID: 18223654.
249. Dehimi A, Belghazi M, Okka K, Djalleb M, Bioud B. L'allaitement maternel, protège-t-il contre l'asthme de l'enfant? *Revue Française d'Allergologie*. avr 2024;64:104028. doi:10.1016/j.reval.2024.104028
250. Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*. mai 2017;49(5):1602019. doi:10.1183/13993003.02019-2016
251. Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*. mai 2017;49(5):1602019. doi:10.1183/13993003.02019-2016
252. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. août 2010;21(5):878-88. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01035.x PubMed PMID: 20444158.
253. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. mars 2003;88(3):224-8. doi:10.1136/adc.88.3.224 PubMed PMID: 12598384; PubMed Central PMCID: PMC1719488.

254. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 15 mai 2014;179(10):1153-67. doi:10.1093/aje/kwu072 PubMed PMID: 24727807.
255. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr.* févr 1988;112(2):181-90. doi:10.1016/s0022-3476(88)80054-4 PubMed PMID: 3339499.
256. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* mars 2001;56(3):192-7. doi:10.1136/thorax.56.3.192 PubMed PMID: 11182011; PubMed Central PMCID: PMC1758780.
257. Dogaru CM, Strippoli MPF, Spycher BD, Frey U, Beardsmore CS, Silverman M, et al. Breastfeeding and lung function at school age: does maternal asthma modify the effect? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2012;185(8):874-80. doi:10.1164/rccm.201108-1490OC PubMed PMID: 22312015.
258. Oddy WH, Li J, Whitehouse AJO, Zubrick SR, Malacova E. Breastfeeding duration and academic achievement at 10 years. *Pediatrics.* janv 2011;127(1):e137-145. doi:10.1542/peds.2009-3489 PubMed PMID: 21172993.
259. Nagahara K, Dobashi K, Itabashi K. Feeding choice has a gender-associated effect on infant growth. *Pediatr Int.* août 2013;55(4):481-7. doi:10.1111/ped.12123 PubMed PMID: 23659739.
260. Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Interactions between breast-feeding, specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2007;119(6):1359-66. doi:10.1016/j.jaci.2007.01.043 PubMed PMID: 17353035.
261. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med.* 5 mai 2016;374(18):1733-43. doi:10.1056/NEJMoa1514210 PubMed PMID: 26943128.
262. Abrams EM, Becker AB. Food introduction and allergy prevention in infants. *CMAJ.* 17 nov 2015;187(17):1297-301. doi:10.1503/cmaj.150364 PubMed PMID: 26482448; PubMed Central PMCID: PMC4646750.
263. Lossius AK, Magnus MC, Lunde J, Størdal K. Prospective Cohort Study of Breastfeeding and the Risk of Childhood Asthma. *J Pediatr.* avr 2018;195:182-189.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.065 PubMed PMID: 29397158; PubMed Central PMCID: PMC5869148.
264. Xue M, Dehaas E, Chaudhary N, O'Byrne P, Satia I, Kurmi OP. Breastfeeding and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* oct 2021;7(4):00504-2021. doi:10.1183/23120541.00504-2021 PubMed PMID: 34912884; PubMed Central PMCID: PMC8666625.
265. Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Interactions between breast-feeding, specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2007;119(6):1359-66. doi:10.1016/j.jaci.2007.01.043 PubMed PMID: 17353035.

266. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 août 2012;2012(8):CD003517. doi:10.1002/14651858.CD003517.pub2 PubMed PMID: 22895934; PubMed Central PMCID: PMC7154583.
267. Turner S, Zhang G, Young S, Cox M, Goldblatt J, Landau L, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax.* mars 2008;63(3):234-9. doi:10.1136/thx.2006.064642 PubMed PMID: 17905824.
268. van Meel ER, de Jong M, Elbert NJ, den Dekker HT, Reiss IK, de Jongste JC, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* juill 2017;119(1):21-26.e2. doi:10.1016/j.anai.2017.05.002 PubMed PMID: 28554704.
269. Koletzko B, Hirsch NL, Jewell JM, Dos Santos Q, Breda J, Fewtrell M, et al. National Recommendations for Infant and Young Child Feeding in the World Health Organization European Region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2020;71(5):672-8. doi:10.1097/MPG.0000000000002912 PubMed PMID: 33093377; PubMed Central PMCID: PMC7575031.
270. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 15 mai 2014;179(10):1153-67. doi:10.1093/aje/kwu072 PubMed PMID: 24727807.
271. Sbihi H, Koehoorn M, Tamburic L, Brauer M. Asthma Trajectories in a Population-based Birth Cohort. Impacts of Air Pollution and Greenness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2017;195(5):607-13. doi:10.1164/rccm.201601-0164OC PubMed PMID: 27606967.
272. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 15 mai 2014;179(10):1153-67. doi:10.1093/aje/kwu072 PubMed PMID: 24727807.
273. Xue M, Dehaas E, Chaudhary N, O'Byrne P, Satia I, Kurmi OP. Breastfeeding and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* oct 2021;7(4):00504-2021. doi:10.1183/23120541.00504-2021 PubMed PMID: 34912884; PubMed Central PMCID: PMC8666625.
274. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* déc 2015;104(467):38-53. doi:10.1111/apa.13132 PubMed PMID: 26192405.
275. Verd S. Breastfeeding, lung development and asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine.* févr 2026;20(2):105-8. doi:10.1080/17476348.2025.2546611

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : Carnet

Prénom : Manon

Titre de la thèse : L'allaitement peut-il être considéré comme un moyen de prévention des allergies et de la marche atopique ?

Mots-clés : allaitement, marche atopique, pédiatrie, maladies allergiques, dermatite atopique, allergies alimentaires, asthme, grossesse, pharmacien d'officine, prévention primaire, laits commerciaux, triade atopique, diversification alimentaire, immunologie, les mille premiers jours.

Résumé :

L'augmentation du nombre de patients atteints de maladies allergiques constitue un enjeu majeur de santé publique. Si la marche atopique n'est pas systématique dans tous les cas, elle concerne de plus en plus d'enfants, en commençant par la dermatite atopique.

L'alimentation du nourrisson est un sujet abordé de manière fréquente en pharmacie. Étant le professionnel de santé de proximité le plus facilement accessible par la population, le pharmacien est confronté à différentes problématiques et questionnements de la part des parents.

L'OMS recommande l'allaitement pendant au moins 6 mois de manière exclusive et les études continuent d'augmenter à ce sujet afin de déterminer les avantages encore inconnus qui permettraient de vérifier en quoi l'allaitement pourrait contribuer dans le cadre de la prévention des maladies allergiques.

Cette thèse a pour objectif d'expliquer en quoi consiste la marche atopique, son évolution chez certains patients et comment l'allaitement est source de questionnement comme moyen de prévention primaire des maladies atopiques permettant de mieux appréhender le sujet au comptoir en tant que pharmacien d'officine auprès de nos patients.

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur **DEMARET Julie** Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Immunologie, Université de Lille, CHU de Lille

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur **HERMANN Emmanuel** Maître de conférences des Universités, Immunologie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Mme **LAI Mélissa**, Docteur en pharmacie, Pharmacienne adjointe, Lille

Mme **CEYSSAC Virginie**, Docteur en pharmacie, Pharmacienne adjointe, Lille