

Protocole clinique n° 29 : Suppléments de fer, de zinc et de vitamine D pendant l'allaitement

ABM Clinical protocol #29. Iron, zinc, and vitamin D supplementation during breastfeeding. Taylor SN and The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. Breastfeed Med 2018 ; 13(6) : 398-404.

L'un des principaux objectifs de l'Academy of Breastfeeding Medicine est le développement de protocoles cliniques portant sur le suivi de problèmes médicaux courants susceptibles d'avoir un impact sur le succès de l'allaitement. Ces protocoles sont destinés uniquement à servir de recommandations pour le suivi des mères allaitantes et de leurs enfants, et ne constituent pas un mode exclusif de traitement ou un standard pour les soins médicaux. Des variations dans le traitement pourront être appropriées en fonction des besoins individuels du patient.

Le lait humain est conçu pour assurer une nutrition optimale pendant les 6 premiers mois de vie, et un aliment de complément pendant les premières années. Toutefois, son apport en micronutriments pourrait ne pas être adéquat, en particulier lorsque la mère est carencée ou que l'enfant a des besoins spécifiques comme le prématuré. Actuellement, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, des questions ont été soulevées concernant le statut pour le fer, le zinc et la vitamine D des bébés allaités. Ce protocole fait le point sur les données existantes concernant le don de suppléments de fer, de zinc et de vitamine D chez la mère et son enfant allaité. La qualité des preuves pour chaque recommandation (niveau de qualité IA, IB, II-A, II-B, III et IV), fondée sur le niveau de preuves utilisé pour les National Guidelines Clearinghouse (1), est notée entre parenthèses. À partir des données scientifiquement fondées disponibles, des recommandations sont faites et les domaines nécessitant des recherches sont identifiés. Un bref résumé des recommandations est présenté, suivi par une discussion plus approfondie sur ces 3 micronutriments.

Recommandations

Fer

Une supplémentation en fer n'est pas nécessaire chez la mère allaitante qui ne présente pas d'anémie. Une supplémentation en fer à partir de 4 mois chez les bébés nés à terme et exclusivement allaités est corrélée à un meilleur statut pour les indices hématologiques. Toutefois, l'impact à long terme de l'amélioration de ces indices hématologiques à 4-6 mois est inconnu. Si une supplémentation en fer est donnée avant 6 mois, elle devrait être donnée sous la forme d'un supplément distinct de 1 mg/kg/jour, jusqu'à ce que l'enfant reçoive des céréales enrichies en fer (7-7,5 mg de sulfate ferreux par jour) ou d'autres aliments riches en fer tels que la viande, le tofu, les haricots et autres débutés à partir de 6 mois en même temps que d'autres aliments de sevrage (IB).

Zinc

Une supplémentation en zinc en plus des apports alimentaires à la mère allaitante ou à l'enfant allaité n'a démontré aucun bénéfice particulier, et une telle supplémentation n'est donc pas recommandée (IB).

Vitamine D

Le bébé allaité devrait recevoir une supplémentation en vitamine D débutée rapidement après la naissance, à la dose de 10-20 µg/jour (400-800 UI/jour – IB). Ce supplément devrait être du cholécalciférol, ou vitamine D3, en raison de sa meilleure absorption, sauf si une source telles que l'ergocalciférol, ou vitamine D2, est préférable (IIA). Des études randomisées ont montré qu'il était possible de supplémenter la mère allaitante de façon à assurer un bon statut en ? vitamine D chez son enfant en cas d'objection ou de contre-indication à la supplémentation directe de l'enfant. Une dose maternelle de 160 µg/jour (6400 UI) est suggérée.

Fer

Contexte

Le fer est un minéral primordial pour la croissance et le neurodéveloppement du bébé. Son rôle le mieux connu est la prévention de l'anémie ferriprive, mais il a également un rôle direct et important dans la maturation cérébrale.

Une carence en fer pendant l'enfance est corrélée à un mauvais développement cognitif et comportemental, qui peut perdurer même lorsque la carence est corrigée. En conséquence, assurer un apport adéquat en fer est capital. Les enfants nés à terme ont acquis un stock de fer par voie transplacentaire, qui sera mobilisé et utilisé pendant les 4 à 6 premiers mois. Les prématurés, les enfants nés avec un faible poids pour leur âge gestationnel et les enfants nés d'une mère carencée en fer pendant la grossesse pourront avoir un faible stock de fer. Le fer présent dans le lait maternel a une biodisponibilité élevée (~ 50 %) et il vient compléter le stock de fer de l'enfant (2). Des études ont été menées afin de savoir si ces 2 sources, l'accumulation de fer pendant la grossesse et l'apport en fer du lait maternel, permettaient un apport adéquat, et pendant combien de temps cet apport restait adéquat. Les études ont également évalué l'impact des aliments contenant du fer ou enrichis en fer pour protéger le stock de fer, en particulier pendant la seconde moitié de la première année lorsque le stock fœtal est diminué.

Le fer est un pro-oxydant et certaines études ont montré que la supplémentation en fer pouvait avoir un impact négatif sur la fonction immunitaire. En fait, le fer peut diminuer l'action anti-pathogénique du lait humain (3-5). L'anémie ferriprive est diagnostiquée en présence d'anomalies des constantes hématologiques. Les études sur la supplémentation en fer chez les bébés utilisent le taux sérique de fer, de ferritine, la capacité de fixation en fer, le volume globulaire moyen (VGM) et le taux d'hémoglobine comme indicateurs du statut pour le fer afin d'éviter le risque d'anémie. D'autres marqueurs potentiels d'un statut adéquat pour le fer incluent les paramètres anthropométriques et le neurodéveloppement. Des études randomisées contrôlées (IB) sur la supplémentation en fer chez la mère allaitante ou l'enfant allaité ont pris en compte le taux sérique et lacté de fer, le taux de ferritine, la capacité de fixation en fer, les indices hématologiques, la croissance et le neurodéveloppement.

Il existe peu d'études portant sur la supplémentation en fer de la mère allaitante afin d'améliorer le statut infantile pour le fer. Une étude a suivi 168 mères en bonne santé ne présentant pas d'anémie, incluses pendant les 10-20 premiers jours post-partum, qui souhaitaient allaiter exclusivement pendant au moins 4 mois. Ces mères ont été randomisées pour recevoir quotidiennement soit 80 mg de fer élément, soit un placebo. Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes sur le plan du statut pour le fer chez la mère ou son enfant, du taux d'anémie ferriprive ou de la croissance de l'enfant. Dans le groupe intervention, tant la mère que l'enfant avaient une capacité de fixation en fer significativement plus élevée, mais la signification de cette différence isolée était inconnue (6 – IB).

Lorsqu'on évalue les données scientifiques sur la supplémentation directe de l'enfant, il est nécessaire de prendre en compte l'âge à partir duquel la supplémentation est débutée – pendant les 4 premiers mois, entre 4 et 6 mois ou à partir de 6 mois. Deux petites études randomisées contrôlées ont évalué l'impact d'une supplémentation en fer débutée avant 4 mois. La première incluait 77 enfants nés à terme qui ont été randomisés pour recevoir soit 7,5 mg/jour de fer sous forme de sulfate ferreux ou un placebo entre 1 et 6 mois (7 – IB). À 6 mois, les enfants du groupe supplémenté avaient un taux plus élevé d'hémoglobine (124 versus 116 g/l) et un VGM plus élevé (81 versus 77 fl). Le neurodéveloppement de 46 des 77 enfants a été évalué à 12-18 mois, et les enfants du groupe intervention avaient un score plus élevé aux échelles de Bayley pour le développement psychomoteur et une meilleure acuité visuelle. Aucune différence n'était constatée sur le plan du développement mental.

Une seconde étude sur la supplémentation précoce en fer portait spécifiquement sur les enfants nés à terme avec un faible poids de naissance (< 2 500 g). Des enfants en bonne santé (n = 62) en allaitement prédominant à 60-80 jours ont été randomisés pour recevoir 3 mg/kg/jour de fer (25 mg Fe/ml sous forme de citrate d'ammonium ferrique) ou un placebo pendant 8 semaines (8 – IB). Le taux d'hémoglobine était significativement plus élevé au bout des 2 mois de supplémentation dans le groupe intervention (117 versus 107 g/l). Aucune différence n'était constatée entre les 2 groupes sur le plan de la ferritine sérique, de la croissance ou de la morbidité infantile. Ces 2 études sur une supplémentation précoce en fer suggèrent que la supplémentation peut augmenter le taux d'hémoglobine, mais les études sont de trop petite taille pour permettre d'en tirer une recommandation spécifique pour les enfants allaités nés à terme. En raison du faible nombre d'enfants inclus et des limitations méthodologiques significatives, on ne peut pas tirer de conclusion sur l'impact d'une supplémentation précoce en fer sur le neurodéveloppement des enfants nés à terme.

D'importantes études randomisées contrôlées ont évalué l'impact d'une supplémentation à 4-9 mois. Certaines études comparaient spécifiquement l'impact d'une supplémentation débutée à 4-6 mois. D'autres comparaient le don d'un supplément de fer et celui d'aliments enrichis en fer. Dans une étude menée sur 609 enfants en Thaïlande, l'impact d'une supplémentation en fer et en zinc débutée à 4-6 mois a été évalué. Les enfants recevant 10 mg/jour de fer sous forme de sulfate de fer (avec ou sans zinc) avaient un taux d'hémoglobine et de ferritine significativement plus élevé après 6 mois de supplémentation que les enfants recevant uniquement du zinc ou un

placebo. Après correction pour le sexe et le poids de naissance, les enfants recevant le supplément de fer avaient une prise de poids et un z-score pour le poids-pour-taille significativement plus élevés (9 – IB).

Une étude randomisée en double aveugle traitement contre placebo menée au Honduras et en Suède a évalué l'impact d'une supplémentation isolée en fer. Dans cette étude, 233 enfants exclusivement ou presque exclusivement allaités à 4 mois ont été randomisés pour recevoir (1) un placebo jusqu'à 9 mois, (2) un placebo entre 4 et 6 mois puis un supplément de fer (1 mg/kg/jour), ou (3) un supplément de fer (1 mg/jour) de 4 mois jusqu'à au moins 9 mois (10, 11). Le principal objectif, à savoir constater une différence au niveau du taux d'hémoglobine, a été démontré chez les enfants pour qui la supplémentation a débuté à 4 mois. Lorsque la supplémentation en fer était débutée à 6 mois, elle était corrélée à un taux significativement plus élevé d'hémoglobine chez les enfants du Honduras, mais pas chez les enfants suédois (11 – IB). Sur le plan de la croissance, les bébés suédois supplémentés entre 4 et 9 mois avaient une croissance staturale et un périmètre crânien significativement plus bas que les enfants du groupe placebo (10 – IB). Au Honduras, on constatait un impact négatif sur la croissance staturale entre 4 et 6 mois dans le groupe supplémenté, mais uniquement chez les enfants qui ne présentaient pas de carence en fer au départ (taux d'Hb \geq 110 g/l). Par ailleurs et dans les 2 pays, la supplémentation en fer augmentait la prévalence des diarrhées chez les enfants non carencés en fer.

La question de savoir si la supplémentation devrait être quotidienne ou hebdomadaire a été évaluée par une étude randomisée mais pas en aveugle. Aucune différence n'a été constatée sur le plan de la prévalence de la carence en fer ou de l'anémie ferriprive chez des enfants allaités (n = 79) qui ont reçu soit une suspension de sulfate ferreux à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 7 mg/kg/semaine, soit un placebo entre 4 et 10 mois (12 – IB).

Les études évaluant l'impact du don d'un supplément distinct de fer versus des céréales enrichies en fer sont des études ouvertes. En 2004 au Honduras, des enfants de 4 mois exclusivement allaités ont été randomisés pour recevoir soit une bouillie de céréales enrichie en fer, ou pas de céréales jusqu'à 6 mois (13 – IB). Dans cette étude, les enfants qui présentaient une anémie à leur entrée dans l'étude (58 % des enfants du groupe céréales et 47 % des enfants du groupe ayant poursuivi l'allaitement exclusif) ont également reçu un supplément de fer. Parmi les enfants qui ne présentaient pas d'anémie au démarrage de l'étude, ceux du groupe supplémenté avaient un taux d'hémoglobine significativement plus élevé et une prévalence plus basse d'anémie que les enfants qui restaient exclusivement allaités. Toutefois, lorsqu'on prenait en compte les enfants qui recevaient un supplément de fer en raison de leur anémie à l'entrée dans l'étude, le taux d'hémoglobine était plus élevé chez les enfants qui restaient exclusivement allaités. Cette étude soulève des craintes concernant le fait que le don de céréales enrichies en fer pourrait empêcher l'impact positif d'un supplément de fer sur le taux d'hémoglobine.

D'autres études ont été menées aux États-Unis sur l'impact de céréales enrichies en fer. La première étude était une étude ouverte randomisée qui comparait le don d'un supplément de fer (7 à 7,5 mg/jour de sulfate ferreux), celui de céréales enrichies en fer (apportant là aussi 7 à 7,5 mg/jour de sulfate ferreux) et aucune supplémentation entre 4 et 9 mois chez 93 enfants qui étaient exclusivement allaités à 1 mois (14 – IB). Dans cette étude, le groupe témoin avait un taux plasmatique de ferritine significativement plus bas pendant toute la période d'intervention et jusqu'à 15 mois. Il n'y avait pas de différence significative sur le plan de la ferritine sérique entre le groupe supplément de fer et céréales enrichies en fer. La céréale enrichie en fer a été bien tolérée. Il est intéressant de savoir que les enfants recevant le supplément de fer ont eu une croissance staturale significativement plus basse pendant la durée de la supplémentation, bien que cette différence ait disparu pendant la seconde année. Une autre étude évaluant l'impact d'une céréale enrichie en fer a comparé le don d'une céréale enrichie en fer élémentaire (54,5 mg de fer / 100 g de céréales) ou en fumarate ferreux (52,2 mg de fer / 100 g de céréales) entre 4 et 9 mois (n = 95), et n'a constaté aucune différence entre les 2 groupes sur le plan de la prévalence de la carence en fer ou de l'anémie (15 – IB).

Une autre étude randomisée contrôlée a recherché dans quelle mesure une supplémentation en fer chez des enfants allaités à 4-9 mois avait un impact sur le statut pour le cuivre, et a montré que les enfants supplémentés en fer avaient un taux significativement plus bas de superoxyde dismutase cuivre/zinc à 9 mois que ceux du groupe témoin. Outre l'impact négatif sur certains paramètres de la croissance également constaté par d'autres études dans le groupe supplémenté en fer, l'impact négatif potentiel sur le statut pour le cuivre nécessite d'autres études (16).

Tant l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) que l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) ont passé en revue la littérature publiée respectivement jusqu'en 2014 et 2010, et ont publié respectivement un article de position et un rapport clinique (17, 18). L'ESPGHAN rapporte que « les données sont insuffisantes pour recommander une supplémentation en fer en routine chez les bébés et les bambins

européens de poids normal à la naissance ». En revanche, le Comité sur la Nutrition de l'AAP concluait que les enfants allaités « devraient recevoir un supplément de 1 mg/kg/jour de fer par voie orale en commençant à 4 mois et jusqu'à ce que l'enfant reçoive une quantité adéquate d'aliments de complément contenant du fer (incluant des céréales enrichies en fer) ». À noter que, lorsque le Comité sur l'allaitement de l'AAP a passé en revue les données publiées, ils ont conclu que les études faisant état de bénéfices pour une supplémentation en fer avant 6 mois étaient inadéquates tant sur le plan du nombre d'enfants inclus que sur celui de l'importance de l'impact (19).

Si on résume la littérature publiée sur la supplémentation directe de l'enfant, 2 petites études font état d'un impact potentiellement bénéfique sur le taux d'hémoglobine et le neurodéveloppement avec une supplémentation débutée aussi précocement que 1 mois. Plus spécifiquement, une petite étude sur 77 enfants nés à terme dont la supplémentation a débuté quelque part entre 1 et 6 mois avaient un meilleur développement psychomoteur (mais pas cognitif) à 13 mois. Des études portant sur davantage d'enfants chez qui la supplémentation était débutée à 4 ou 6 mois constataient de meilleurs indicateurs hématologiques. Tant les gouttes de solution de fer que les céréales enrichies en fer avaient un impact positif sur les signes biologiques de carence en fer ou d'anémie ferriprive, mais le don conjoint du supplément de fer et des céréales enrichies en fer semblait susceptible d'empêcher l'action du supplément. À noter que si la supplémentation en fer est corrélée à une meilleure prise de poids, elle est également négativement corrélée à la fois à la croissance staturale et au périmètre crânien.

Recommandations

Une supplémentation en fer n'est pas nécessaire chez la mère allaitante non anémiée. Une supplémentation en fer à partir de 4 mois chez les enfants nés à terme et exclusivement allaités est corrélée à un meilleur statut hématologique, mais les bénéfices à long terme de ce meilleur statut hématologique à 4-6 mois sont inconnus. La supplémentation en fer présente des risques potentiels, en particulier sur la fonction immunitaire, et éventuellement en diminuant la biodisponibilité du fer présent dans le lait maternel. De plus, elle peut avoir un impact potentiellement négatif sur la croissance et la morbidité infantile lorsque le supplément de fer est donné à des enfants qui ne sont pas carencés en fer. Si le supplément de fer est donné avant 6 mois, il devrait l'être sous forme d'un supplément séparé apportant 1 mg/kg/jour de fer jusqu'au moment où d'autres aliments tels que les céréales enrichies (7 à 7,5 mg/jour de sulfate ferreux) ou les aliments riches en fer comme la viande, le tofu, les haricots et autres seront débutés à 6 mois dans le cadre de l'introduction des aliments de sevrage (IB).

Recommandations pour les futures recherches

D'autres recherches sont essentielles pour évaluer l'impact neurodéveloppemental de la supplémentation en fer. Par ailleurs, le fait de retarder le clampage du cordon à la naissance pourrait avoir un impact significatif sur les réserves en fer du nourrisson (20, 21). D'autres domaines potentiels d'étude incluent la supplémentation très précoce (dès 1 mois post-partum), l'impact potentiel positif ou négatif sur la croissance, l'impact négatif potentiel sur la fonction immunitaire, et l'impact potentiel positif ou négatif sur l'homéostasie d'autres minéraux tels que le zinc et le cuivre.

Zinc

Contexte

Le zinc est impliqué dans de nombreuses fonctions dans la santé humaine, y compris le fonctionnement enzymatique, la différenciation cellulaire, le métabolisme des protéines, des lipides et des glucides, la transcription génétique et l'immunité. La carence en zinc est associée à un retard de croissance, et elle augmente la sensibilité aux infections, la prévalence des inflammations cutanées, des diarrhées, de l'alopécie et des troubles comportementaux. Des études randomisées contrôlées (IB) sur la supplémentation en zinc de mères allaitantes ou d'enfants allaités ont évalué le taux sérique et lacté de zinc, la croissance, les infections, le neurodéveloppement, les indicateurs hématologiques et le taux de cuivre.

Une étude randomisée en aveugle sur la supplémentation en zinc (10 mg/jour de sulfate de zinc) a montré une augmentation du taux sérique et lacté de zinc (22 – IB). En revanche, une autre étude sur la supplémentation de mères de prématurés avec 50 mg/jour de zinc ne retrouvait aucune différence sur le plan du taux lacté de zinc (23 – IIA). Aucune de ces 2 études ne constatait d'impact sur le taux sérique de zinc chez l'enfant ou sur la croissance de l'enfant entre le groupe dont la mère était supplémentée en zinc et celui où elle ne l'était pas (22, 23).

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur une supplémentation directe en zinc de l'enfant allaité, menée en Thaïlande, a suivi des enfants de 4-10 mois recevant 5 mg/jour de fer élémentaire sous forme de sulfate de zinc pendant 10 mois (24 – IB) et des enfants de 4-6 mois recevant 10 mg de zinc accompagné ou non de fer pendant 6 mois (9 – IB). À noter que ces enfants recevaient également des aliments de complément. Wasantwisut et al ont étudié des enfants qui recevaient du zinc seul et ont constaté un taux sérique de zinc significativement plus élevé chez eux que chez les enfants qui recevaient uniquement un supplément de fer (pas de zinc – 9 – IB). Dans ces 2 études, aucune différence n'a été constatée entre les groupes sur le plan de la croissance. L'étude de Heinig et al a également pris en compte la prévalence des diarrhées, des otites moyennes, des pathologies respiratoires, de la fièvre, la prévalence totale des pathologies et le développement moteur, et n'a pas non plus retrouvé de différence entre les groupes (24).

À noter que si uniquement des séries de cas ont été publiées, des carences en zinc ont été rapportées chez des bébés allaités. Ce problème rare est appelé déficit néonatal transitoire en zinc, et il est dû à une mutation du gène du transporteur du zinc chez la mère (25, 26). Lorsqu'un bébé allaité développe une carence en zinc, cette anomalie génétique rare devrait être recherchée chez la mère.

Recommandations

Une supplémentation en zinc en plus des apports alimentaires chez la mère allaitante ou l'enfant allaité n'a pas démontré d'impact positif et n'est donc pas recommandée (IB).

Recommandations pour les futures recherches

Il est nécessaire de mener d'autres études chez des enfants allaités sur le rôle du zinc dans la sensibilité aux infections ou la sévérité de ces infections. Les études devraient évaluer spécifiquement l'impact sur la santé, et cibler plus particulièrement les populations à risque de carence ou à risque plus élevé d'infection, comme les prématurés.

Vitamine D

Contexte

La vitamine D est une hormone impliquée dans l'absorption du calcium, la minéralisation osseuse et la fonction immunitaire. Dans sa forme la plus sévère, la carence en vitamine D se traduit par un rachitisme – des anomalies osseuses impliquant des jambes arquées, un élargissement des poignets, accompagnées d'une faiblesse musculaire. Ces 3 dernières décennies, on a constaté une résurgence du rachitisme tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, associée à une pigmentation sombre de la peau, au fait de vivre à une latitude élevée, de porter des vêtements couvrant tout le corps, et à l'allaitement exclusif (27). Le lait d'une mère qui prend quotidiennement une dose de 10 µg de vitamine D (400 UI) contient ~ 80 IU/l de vitamine D, ce qui fait courir un risque de carence en vitamine D à son enfant. Une supplémentation en vitamine D en routine est donc recommandée chez les enfants allaités.

La carence en vitamine D est actuellement définie par l'Institut de Médecine et par l'ESPGHAN comme un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) inférieur à 50 nmol/l (20 ng/ml – 29, 30). Certains auteurs choisissent de déterminer le statut adéquat pour la vitamine D, les limites dans lesquelles ce taux est associé à une fonction optimale des processus dépendant de la vitamine D. Ce statut adéquat pour la vitamine D va de 75 à 110 nmol/l (30-44 ng/ml), chiffres fondés essentiellement sur les résultats d'études faites dans une population adulte. D'autres études permettant de définir le statut adéquat pour la vitamine D chez les enfants sont nécessaires.

Des études récentes ont recherché les besoins en vitamine D chez la mère et l'enfant, et cherché à identifier la dose de vitamine D qui est à la fois efficace et sans danger pour la mère et l'enfant. La majorité des études randomisées ont comparé le statut pour la vitamine D, évalué sur le taux de 25(OH)D obtenu par des doses spécifiques. Par ailleurs, des études ont évalué si une dose donnée de vitamine D était associée à l'absence de carence en vitamine D. Quelques études ont mesuré le résultat sur le statut osseux de l'enfant.

Des études randomisées sur la supplémentation directe de l'enfant exclusivement allaité ont comparé l'impact de doses allant jusqu'à 40 µg/jour (1 600 UI/jour). Certaines de ces études comportaient un groupe placebo. Dans d'autres, l'autre groupe recevait au moins 5 µg/jour (200 UI) de vitamine D. Une étude a comparé l'efficacité de la

vitamine D2, ou ergocalciférol (provenant des plantes), et de la vitamine D3, ou cholécalciférol (d'origine animale) à la dose de 10 µg/jour (400 UI) donnée pendant 3 mois à 52 enfants allaités. La différence entre le taux de 25(OH)D en début et en fin d'étude n'était pas significativement différente dans les 2 groupes (augmentation de 56 et 44 nmol/l respectivement). Toutefois, 25 % des enfants du groupe vitamine D2 et seulement 4 % des enfants du groupe vitamine D3 présentaient des signes de carence en vitamine D après les 3 mois de supplémentation (31 – IB).

Deux études randomisées comportant un vrai groupe placebo ont évalué l'impact de doses de 5 µg/jour (200 UI) en Corée et de 10 µg/jour (400 UI) en Italie. Dans l'étude coréenne, les enfants supplémentés avaient un taux significativement plus élevé de 25(OH)D à 6 et 12 mois. Toutefois, la densité minérale osseuse au niveau lombaire n'était pas statistiquement différente entre ce groupe et le groupe placebo (32 – IIA). Dans l'étude italienne, la solidité osseuse a été mesurée par échographie, et elle était significativement plus élevée dans le groupe supplémenté (33 – IIA). À noter que l'intérêt de la mesure de la solidité osseuse par échographie n'a pas été établi.

Des études randomisées sans vrai groupe placebo ont comparé l'impact de doses de 5, 10, 15 et 20 µg/jour (200, 400, 600 et 800 UI), 10, 20, 30 et 40 µg/jour (400, 800, 1 200 et 1 600 UI – 35), et de 6,25 et 12,5 µg/jour (125 et 250 UI). Pour l'étude comparant 6,25 et 12,5 µg/jour (125 et 250 UI), menée en Grèce, aucune différence entre les groupes n'était constatée (36 – IB). Pour celle comparant les doses de 5, 10, 15 et 20 µg/jour (200, 400, 600 et 800 UI), la supplémentation a été débutée à 1 mois et s'est poursuivie jusqu'à 9 mois, en fin d'hiver (en moyenne 7 mois de supplémentation). Dans cette étude menée aux États-Unis, le taux sérique de 25(OH)D dans les 4 groupes allait de 78 à 107 nmol/l, les différences entre les groupes n'étant pas significatives (34 – IB). À noter que les enfants qui recevaient 20 µg/jour (800 UI) n'ont pas présenté de carence en vitamine D pendant la durée de l'étude. Dans l'étude randomisée en double aveugle évaluant l'impact de doses de 10, 20, 30 et 40 µg/jour (400, 800, 1 200 et 1 600 UI), 97 % des enfants dans tous les groupes avaient un taux sérique de 25(OH)D > 50 nmol/l à 3 mois (35 – IB). Toutefois, l'objectif de l'étude, qui était d'obtenir chez 97,5 % des enfants un taux de 25(OH)D > 75 nmol/l, n'a été atteint que dans le groupe qui recevait 40 µg/jour (1 600 UI). Mais ce dosage a été arrêté précocement en raison des craintes de l'obtention d'un taux sérique trop élevé de 25(OH)D. Par ailleurs, aucune différence n'a été constatée entre les groupes sur le plan du contenu minéral osseux pendant la période de supplémentation ou à l'âge de 3 ans (35, 37).

Outre les études portant sur la supplémentation directe de l'enfant avec de la vitamine D, des études plus récentes se sont focalisées sur l'impact de la supplémentation de l'enfant via la supplémentation maternelle, ce qui permettait d'augmenter le taux lacté de vitamine D. La principale question soulevée par ces études était : quelle est la dose maternelle de vitamine D qui est efficace et sans danger pour la mère et l'enfant ? Deux études, fondées sur des recherches précédentes (28, 38), ont été conçues et menées pour répondre à cette question. Une étude randomisée en aveugle a comparé l'impact de la prise maternelle de 10, 60 et 160 µg/jour (400, 2 400 et 6 400 UI) chez 334 dyades mère-enfant (39). Dans le groupe 10 µg/jour (400 UI), l'enfant a également été supplémenté avec 10 µg/jour (400 UI), tandis qu'il ne l'était pas dans les 2 autres groupes. La supplémentation avec 60 µg/jour (2 400 UI) a été arrêtée en cours d'étude suite à la constatation de carences en vitamine D chez les enfants allaités, ce qui démontrait que cette dose était insuffisante pour assurer un statut adéquat pour la vitamine D chez l'enfant. Dans les 2 autres groupes, 148 mères allaitaient exclusivement à 4 mois et 95 le faisaient à 7 mois. À ces 2 visites, lorsque la mère recevait 160 µg/jour (6 400 UI), le taux sérique moyen de 25(OH)D des enfants était similaire à celui des enfants qui recevaient directement 400 UI/jour (à 7 mois, 109 nmol/l dans les 3 groupes). Les mères du groupe 160 µg/jour (6 400 UI) avaient un taux sérique de 25(OH)D significativement plus élevé que les mères du groupe 10 µg/jour (400 UI) : respectivement 151,2 et 79 nmol/l. Aucune toxicité n'a été constatée pour la vitamine D aux diverses doses utilisées.

La seconde étude sur la supplémentation maternelle destinée à augmenter le taux lacté de vitamine D a comparé le statut maternel et infantile de vitamine D pendant 28 jours dans 2 groupes qui prenaient soit une dose quotidienne de 125 µg de vitamine D (5 000 UI), soit une dose orale unique de 3 750 µg (150 000 UI). Dans les 2 groupes, le taux sérique moyen des 40 enfants atteignait une moyenne de 97,5 nmol/l au bout de 3 jours. Au bout de 29 jours, le taux sérique de 25(OH)D était respectivement de 103 et 110 nmol/l chez les mères du groupe 3 750 µg (150 000 UI) et du groupe 125 µg/jour (5 000 UI). Le statut pour la vitamine D était dans les limites de la normale chez toutes les mères. Toutefois, 4 mères du groupe dose unique et 3 mères du groupe dose quotidienne ont présenté une calciurie supérieure au taux défini comme acceptable pour l'étude (40).

Une autre étude a évalué l'impact d'une supplémentation débutée pendant la grossesse (13-24 semaines de gestation) chez 100 femmes qui ont ensuite allaité exclusivement pendant les 8 premières semaines (41). Avec des

doses maternelles de 10, 25 et 50 µg/jour (400, 1 000 et 2 000 UI), le taux de carence en vitamine D chez l'enfant (< 50 nmol/l) à 8 semaines était respectivement de 59, 48 et 13 %. Cette étude démontre un meilleur statut infantile pour la vitamine D suite à la supplémentation maternelle, mais comme cela a été constaté dans les études décrites plus haut, une dose de 50 µg/jour (2 000 UI) pourrait ne pas être une dose suffisante pour éviter la carence en vitamine D chez tous les enfants.

En résumé, les études randomisées n'ont pas conclu à l'existence d'une dose spécifique de vitamine D directement chez l'enfant allaité, permettant une minéralisation osseuse optimale. En conséquence, la dose recommandée est fondée sur ce qui est nécessaire pour obtenir chez l'enfant un taux sérique de 25(OH)D > 50 nmol/l, taux associé à un faible risque de rachitisme. Dans les études évaluant la capacité à obtenir un taux sérique de 25(OH)D > 50 nmol/l, une étude menée aux États-Unis en hiver constatait qu'une dose de 20 µg/jour (800 UI) atteignait cet objectif. Dans une seconde étude menée au Canada, la suppression de la carence en vitamine D était obtenue uniquement avec une dose de 20 µg/jour (1 600 UI), mais cette dose était également associée à un statut trop élevé pour la vitamine D selon la définition des auteurs.

Pour la supplémentation maternelle en vitamine D destinée à augmenter le taux lacté de vitamine D afin d'assurer un statut adéquat pour la vitamine D chez l'enfant, une dose maternelle de 160 µg/jour (6 400 UI) maintenait un bon statut infantile pendant 7 mois, tandis que des doses maternelles de 125 µg/jour (5 000 UI) ou une dose unique de 3 750 µg (150 000 UI) maintenaient un bon statut chez l'enfant pendant 28 jours. La prise maternelle de 60 µg/jour (2 400 UI) était insuffisante pour obtenir un bon statut chez l'enfant. Ces études montrent qu'il est possible d'obtenir un taux lacté suffisant de vitamine D avec une supplémentation maternelle adéquate.

Recommandations

L'enfant allaité devrait recevoir une supplémentation en vitamine D pendant 1 an, en débutant rapidement après la naissance, à des doses de 10-20 µg/jour (400-800 UI – IB). Le supplément utilisé devrait être du cholécalciférol, ou vitamine D3, sauf si une source végétale telle que l'ergocalciférol ou vitamine D2 est désirée (IIA).

Les études randomisées démontrent qu'il est possible de supplémenter sans risque la mère allaitante afin d'obtenir un bon statut pour la vitamine D chez son enfant allaité en cas d'objection ou de contre-indication à la supplémentation directe de l'enfant. Les études actuelles montrent que des doses de 160 µg/jour (6 400 UI) pendant 7 mois, 125 µg/jour (5 000 UI) pendant 28 jours ou une dose unique (efficace pendant au moins 28 jours) de 3 750 µg (150 000 UI) permet l'obtention d'un taux sérique de 25(OH)D dans les limites de la normale tant chez la mère que chez l'enfant (IB), bien que l'impact à plus long terme chez l'enfant n'ait pas été évalué. Nous manquons de données sur l'option – supplémentation infantile versus supplémentation maternelle – qui permettra un meilleur respect maternel de la supplémentation.

Recommandations pour les futures recherches

La dose de vitamine D à prendre en supplément pour éviter la carence en vitamine D semble varier en fonction des différences dans le statut de base pour la vitamine D et le niveau d'exposition au soleil des diverses populations dans le monde. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de la pigmentation cutanée, des saisons, de la latitude et du niveau d'exposition au soleil afin d'assurer un bon statut pour la vitamine D dans toutes les populations. Actuellement, le taux sérique de 25(OH)D associé à la toxicité n'est pas défini. Identifier la limite supérieure pour ce taux est capital pour les études à venir. De plus, il est nécessaire d'identifier le taux sérique de 25(OH)D infantile associé à un résultat optimal. D'autres recherches sont aussi nécessaires afin de déterminer quelle dose de vitamine D doit être donnée en supplément à la mère pour obtenir un taux lacté de vitamine D suffisant pour couvrir les besoins de l'enfant.

Prématurés

On sait que les prématurés sont carencés en fer et en zinc par rapport aux enfants nés à terme. Leur statut pour la vitamine D à la naissance est similaire à celui des enfants nés à terme, et comme les enfants nés à terme, les prématurés ont besoin d'une supplémentation en vitamine D. Les produits d'enrichissement du lait humain apportent du zinc, de la vitamine D et parfois du fer. Les études randomisées contrôlées portant spécifiquement sur les prématurés nourris avec du lait humain sont majoritairement des études dans lesquelles le produit d'enrichissement comprend divers composants incluant le zinc et la vitamine D, et elles montrent une amélioration de la prise de poids, de la croissance staturale, du périmètre crânien et du neurodéveloppement (42). D'autres

recherches sont nécessaires, mais à l'heure actuelle, les recommandations de l'AAP et l'OMS sur la supplémentation en fer (2-4 mg/kg/jour) et en vitamine D (au moins 400-800 UI/jour), ainsi que la supplémentation avec un produit d'enrichissement contenant du zinc devraient être suivies (18, 43-45). Une supplémentation en routine en fer et en vitamine D est également recommandée chez le prématuré léger (46).

En résumé

Les données actuelles suggèrent que l'apport en fer, en zinc et en vitamine D est suffisant chez les enfants exclusivement allaités pendant les 6 premiers mois lorsque la mère a un bon statut pour ces nutriments. Les études actuelles montrent que le lait humain apporte suffisamment de fer et de zinc au moins pendant les 4 à 6 premiers mois. La nécessité d'une supplémentation en fer peut chevaucher l'introduction des aliments contenant du fer à 6 mois, mais les études publiées à l'heure actuelle montrent que le fait de débiter le don de gouttes de fer chez l'enfant à 4 mois est corrélé à un meilleur statut hématologique. Toutefois, on ne sait pas si on doit envisager une supplémentation universelle en fer à partir de 4 mois, poursuivie jusqu'à l'introduction des aliments riches en fer. Pour le zinc, le lait humain en apporte suffisamment. La vitamine D peut également être apportée en quantité suffisante via le lait maternel. La carence maternelle en vitamine D est suffisamment fréquente pour qu'une supplémentation en routine soit recommandée chez l'enfant allaité. Les études randomisées contrôlées décrites dans ce protocole montrent que ce risque peut être contrebalancé par une supplémentation maternelle à une dose qui est à la fois efficace et sans risque pour la mère et l'enfant.

Références

1. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596.
2. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977;91:36-39.
3. Chan GM. Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk. *J Perinatol* 2003;23:620-623.
4. Ovali F, Ciftci I, Cetinkaya Z, et al. Effects of human milk fortifier on the antimicrobial properties of human milk. *J Perinatol* 2006;26:761-763.
5. Campos LF, Repka JC, Falcao MC. Effects of human milk fortifier with iron on the bacteriostatic properties of breast milk. *J Pediatr* 2013;89:394-399.
6. Baykan A, Yalcin SS, Yurdakok K. Does maternal iron supplementation during the lactation period affect iron status of exclusively breast-fed infants? *Turk J Pediatr* 2006;48:301-307.
7. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003;143:582-586.
8. Aggarwal D, Sachdev HP, Nagpal J, et al. Haematological effect of iron supplementation in breast fed term low birth weight infants. *Arch Dis Child* 2005;90:26-29.
9. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, et al. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand. *J Nutr* 2006;136:2405-2411.
10. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: Results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002;132:3249-3255.
11. Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001;138:679-687.
12. Yurdakok K, Temiz F, Yalcin SS, et al. Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:284-288.
13. Dewey KG, Cohen RJ, Brown KH. Exclusive breast-feeding for 6 months, with iron supplementation, maintains adequate micronutrient status among term, low-birthweight, breast-fed infants in Honduras. *J Nutr* 2004;134:1091-1098.
14. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:76-87.
15. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, et al. Dry cereals fortified with electrolytic iron or ferrous fumarate are equally effective in breast-fed infants. *J Nutr* 2011;141:243-248.
16. Domellof M, Dewey KG, Cohen RJ, et al. Iron supplements reduce erythrocyte copper-zinc superoxide dismutase activity in term, breastfed infants. *Acta Paediatr* 2005;94:1578-1582.

17. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119–129.
18. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040–1050.
19. AAP Section on Breastfeeding SREC, Feldman-Winter L, Landers S, Noble L, Szucs KA, Viehmann L. Concerns with early universal iron supplementation of breastfeeding infants. *Pediatrics* 2011;127:e1097.
20. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no.684: Delayed umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2017;129:e5–e10.
21. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd004074.
22. Shaaban SY, AzizEl-Hodhod MA, Nassar MF, et al. Zinc status of lactating Egyptian mothers and their infants: Effect of maternal zinc supplementation. *Nutr Res* 2005;25:45–53.
23. de Figueiredo CS, Palhares DB, Melnikov P, et al. Zinc and copper concentrations in human preterm milk. *Biol Trace Elem Res* 2010;136:1–7.
24. Heinig MJ, Brown KH, Lonnerdal B, et al. Zinc supplementation does not affect growth, morbidity, or motor development of US term breastfed infants at 4–10 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2006;84:594–601.
25. Krieger I, Alpern BE, Cunnane SC. Transient neonatal zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1986;43:955–958.
26. Miletta MC, Bieri A, Kernland K, et al. Transient neonatal zinc deficiency caused by a heterozygous G87R mutation in the zinc transporter ZnT-2 (SLC30A2) gene in the mother highlighting the importance of Zn (2+) for normal growth and development. *Int J Endocrinol* 2013;2013:259189.
27. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–2072.
28. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1752s–1758s.
29. Review Institute of Medicine (US) Committee. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011.
30. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692–701.
31. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breastfed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr* 2013;143:148–153.
32. Kim MJ, Na B, No SJ, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *J Korean Med Sci* 2010;25:83–89.
33. Bagnoli F, Casucci M, Toti S, et al. Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr* 2013;65:253–260.
34. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D supplementation of breastfed infants: A randomized dose-response trial. *Pediatr Res* 2014;76:177–183.
35. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: A randomized trial. *JAMA* 2013;309:1785–1792.
36. Siafarikas A, Piazena H, Feister U, et al. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child* 2011;96:91–95.
37. Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montreal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int* 2016;27:2459–2466.
38. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: A 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59–70.
39. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;136:625–634.
40. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1378–1387.
41. March KM, Chen NN, Karakochuk CD, et al. Maternal vitamin D(3) supplementation at 50 mug/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: A randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. *Am J Clin Nutr* 2015;102:402–410.
42. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd000343.

43. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142–1152.
44. Noble L, Okogbule-Wonodi A, Young M. ABM Clinical Protocol #12: Transitioning the breastfeeding preterm infant from the neonatal intensive care unit to home, revised 2018. *Breastfeed Med* 2018;13:230–236.
<https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/textes-de-l-academy-of-breastfeeding-medicine/1049-12-transition-entre-le-service-de-maternite-et-le-retour-au-domicile-pour-le-premature-allaitenourri-au-lait-maternel>
45. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children. Geneva: World Health Organization; Copyright (c) World Health Organization 2016; 2016.
<http://www.who.int/elena/titles/iron-children-6to23/fr/>
46. Boies E, Vaucher Y. ABM Clinical Protocol #10: Breastfeeding the late preterm (34–36 6/7 weeks of gestation) and early term infants (37–38 6/7 weeks of gestation), second revision 2016. *Breastfeed Med* 2016;11:494–500.
<https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/textes-de-l-academy-of-breastfeeding-medicine/1047-l-allaitement-du-premature-leger-et-des-enfants-a-terme-precoc>

Les protocoles de l'ABM expirent cinq ans après leur date de publication. Des révisions fondées sur des données scientifiques sont faites au bout de cinq ans, ou plus rapidement s'il y a des modifications significatives des connaissances.

Comité des protocoles de l'Academy of Breastfeeding Medicine

Sarah Reece-Stremtan, MD, Chairperson

Larry Noble, MD, FABM, Translations Chairperson

Melissa Bartick, MD

Maya Bunik MD, MSPH, FABM

Megan Elliott-Rudder, MD

Cadey Harrel, MD

Ruth A. Lawrence, MD, FABM

Kathleen A. Marinelli, MD, FABM

Katrina Mitchell, MD

Casey Rosen-Carole, MD, MPH, MEd

Susan Rothenberg, MD

Tomoko Seo, MD, FABM

Rose St. Fleur, MD

Adora Wonodi, MD

Michal Young, MD, FABM