

Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache

Marie Baret

▶ **To cite this version:**

Marie Baret. Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00624117

HAL Id: dumas-00624117

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00624117

Submitted on 15 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2011 N°

Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache

T H È S E

Présentée pour l'obtention du Doctorat en Médecine
Diplôme d'Etat

Marie Baret Née le 28 Août 1983, à Nîmes (30)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble
Le 7 Septembre 2011

Devant le jury composé de :

Président :	Professeur Dominique Plantaz	-	Pédiatrie CHU de Grenoble
Directeur :	Docteur Jean-Pierre Chouraqui	-	Pédiatrie CHU de Grenoble
Membres :	Professeur Jean-Luc Bosson	-	Santé Publique CHU de Grenoble
	Docteur Jean-Luc Bourrain	-	Dermatologie CHU de Grenoble
	Professeur Christophe Pison	-	Pneumologie CHU de Grenoble

Liste des professeurs d'universités - Praticiens hospitaliers

ALBALADEJO Pierre	Anesthésie - Réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Clinique de chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER Pierre	Biostatistiques et Informatique médicale
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie / Hypertension artérielle
BALOSSO Jacques	Radiothérapie Cancérologie
BARRET Luc	Médecine légale
BAUDAIN Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermatologie - Vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie Diabétologie
BERGER François	Cancérologie
BLIN Dominique	Chirurgie cardiaque
BOLLA Michel	Cancérologie
BONAZ Bruno	Hépato - Gastro - Entérologie
BOSSON Jean-Luc	Santé publique
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie & Cytologie pathologiques
BRAMBILLA Christian	Pneumologie
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie vasculaire et thoracique
BRIX Muriel	Chirurgie maxillo-faciale
CAHN Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER Patrick	Médecine vasculaire
CARPENTIER Françoise	Urgences
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie
CHAFFANJON Philippe	Chirurgie thoracique, vasculaire, endocrinienne
CHAVANON Olivier	Chirurgie cardiaque
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Santé publique
COHEN Olivier	Biologie
COUTURIER Pascal	Gériatrie
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine & santé du travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Médecine légale et Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Santé publique
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Imagerie médicale
FAGRET Daniel	Médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie digestive et de l'urgence

FAVROT Marie Christine	Biologie intégrée / Cancérologie
FERRETTI Gilbert	Radiologie & Imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Biologie
FONTAINE Eric	Clinique de Nutrition artificielle
FRANCOIS Patrice	Veille sanitaire Santé publique
GARNIER Philippe	Pédiatrie
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Diabétologie
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique et Procréation
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Neurologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Neuroradiologie & IRM
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et Cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Neuroradiologie & IRM
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale
LECCIA Marie-Thérèse	Dermatologie
LEROUX Dominique	Biologie et pathologie de la cellule
LEROY Vincent	Hépato Gastro Entérologie
LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive & Urgence
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire & thoracique
MAITRE Anne	Médecine du travail /Biologie intégrée
MASSOT Christian	Médecine interne
MAURIN Max	Agents infectieux / Bactériologie
MERLOZ Philippe	Orthopédie Traumatologie
MOREL Françoise	Enzymologie
MORAND Patrice	Virologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Oncologie médicale
MOUTET François	Chirurgie plastique et reconstructrice
PASSAGIA Jean-Guy	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésie Réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et Mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie du sommeil
PERENNOU Dominique	Rééducation & Physiologie
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie

PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLLAK Pierre	Neurologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD J Jacques	Urologie
REYT Emile	ORL
RIGHINI Christian	ORL
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Orthopédie
SCHLATTNER Uwe	Biologie
SCHMERBER Sébastien	ORL
SEIGNEURIN Daniel	Anatomie & Cytologie
SELE Bernard	Génétique & Procréation
SESSA Carmine	Chirurgie thoracique et vasculaire
STAHL Jean-Paul	Infectiologie
TIMSIT Jean-François	Réanimation médicale
TONETTI Jérôme	Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et Biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l'image
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Hépato Gastro Entérologie

Liste des maitres de conférences des universités - Praticiens hospitaliers

BOTTARI Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT Jean	Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART M.Pierre	Parasitologie
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRIOT Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON Mary	Génétique
CROIZE Jacques	Bactériologie Virologie
DERANSART Colin	Neurologie LAPSEN
DETANTE Olivier	Clinique de Neurologie
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale
FAURE Anne-Karen	Génétique et Procréation
FAURE Julien	Génétique et Procréation
GARBAN Frédéric	Hématologie clinique
GAVAZZI Gaëtan	Médecine gériatrique et communautaire
GILLOIS Pierre	Information et Informatique Médicale
GRAND Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)
HENNEBICQ Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale	Gynécologie Obstétrique

JACQUOT Claude	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale
LABARERE José	Veille sanitaire
LAPORTE François	Biochimie et Biologie Moléculaire
LARDY Bernard	Laboratoire d'Enzymologie
LARRAT Sylvie	Département des Agents infectieux
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Explorations fonctionnelles cardio-respiratoires
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, Hygiène hospitalière
MAUBON Danièle	Agents infectieux / Parasitologie- Mycologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Département d'innovations technologiques
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biologie et Pathologie de la cellule
PALOMBI Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER Dominique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
PELLETIER Laurent	Biologie Cellulaire
PAYSANT François	Clinique de Médecine légale
RAY Pierre	Génétique et Biologie de la reproduction
RENVERSEZ J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire
RIALLE Vincent	Information et Informatique Médicale
SATRE Véronique	Génétique chromosomique
STANKE-LABESQUE Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA Marie-Josée	Biologie et Pathologie de la cellule
TAMISIER Renaud	Physiologie
WEIL Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale

Remerciements

Au Docteur Jean-Pierre Chouraqui,
Vous m'avez confié ce travail intéressant et guidée dans sa réalisation. Merci de votre confiance et de vos directives parfois autoritaires mais toujours bienvenues...

Au Professeur Dominique Plantaz,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse et plus généralement pour votre surveillance bienveillante au long de mes années d'internat.

Au Professeur Jean-Luc Bosson,
Merci d'avoir apporté des réponses à mes interrogations statistiques et de participer aujourd'hui au jury de cette thèse.

Au Docteur Jean-Luc Bourrain et au Professeur Christophe Pison,
Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury en y apportant vos regards spécialisés en allergologie et pneumologie.

A Madame Carole Rolland, qui m'a guidée avec patience dans les démarches administratives auprès des différents comités d'éthique.

A toutes les familles d'enfants allergiques aux protéines du lait de vache que j'ai sollicitées pour la réalisation de cette thèse et qui m'ont accordé de leur temps, avec gentillesse et intérêt.

A tous les médecins, internes et paramédicaux de pédiatrie,
En travaillant avec vous pendant ces dernières années, je suis devenue peu à peu un vrai petit Docteur...

A mes parents et mes frères et soeurs,
Maman, c'est toi qui m'as appris à "prendre soin". Papa, c'est en te regardant que j'ai eu envie de devenir médecin. Tous, vous m'avez accompagnée et soutenue durant mes études, que ce soit dans les bons moments ou ceux plus difficiles...

A Gauthier,
Merci pour ta présence apaisante ces deux dernières années, ainsi que tes connaissances informatiques et tes attentions culinaires très appréciables durant la réalisation de cette thèse...

A tous mes amis,
Merci de votre affection et de votre soutien de chaque moment.

Abréviations

APLV	-	Allergie aux Protéines du Lait de Vache
CECIC	-	Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique
CCTIRS	-	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
IgE	-	Immunoglobulines E
OMS	-	Organisation Mondiale de la Santé
PLV	-	Protéines du Lait de Vache
RAST	-	RadioAllergoSorbent Test
TPO	-	Test de Provocation Orale
ANOVA	-	ANalysis Of VAriance
CMPA	-	Cow's Milk Protein Allergy

Table des matières

1 Introduction **1**

2 Matériel et méthodes **3**
2.1 Type d'étude . . . 3
2.2 Protocole d'étude . . . 3
2.2.1 Population source et recueil des données anamnestiques sur dossier . . . 3
2.2.2 Sélection des enfants "allergiques vrais" . . . 4
2.2.3 Administration d'un questionnaire téléphonique . . . 5
2.3 Méthodes d'évaluation . . . 6
2.3.1 Dosage des Immunoglobulines E spécifiques . . . 6
2.3.2 Tests cutanés . . . 6
2.3.3 Réalisation des tests de provocation orale et tests de réintroduction . . . 7
2.3.4 Etude anthropométrique . . . 7
2.4 Méthodes statistiques . . . 8
2.5 Aspects légaux et éthiques . . . 8

3 Résultats **11**
3.1 Population de l'étude . . . 11
3.1.1 Constitution de l'échantillon . . . 11
3.1.2 Caractéristiques de la population . . . 12
3.2 Histoire naturelle de l'allergie aux protéines du lait de vache . . . 14
3.2.1 Antécédents familiaux d'atopie . . . 14
3.2.2 Diagnostic de l'APLV . . . 14
3.2.3 Acquisition de la tolérance . . . 17
3.2.4 Consommation actuelle de produits laitiers . . . 22
3.2.5 Evolution anthropométrique des patients . . . 23
3.3 Autres manifestations allergiques . . . 27
3.3.1 Allergies alimentaires . . . 27
3.3.2 Manifestations allergiques cutanées . . . 31
3.3.3 Manifestations respiratoires et ORL . . . 33
3.3.4 Toutes manifestations confondues . . . 39

4 Discussion **41**
4.1 Population étudiée . . . 41
4.2 Acquisition de la tolérance . . . 43
4.3 Devenir des enfants allergiques . . . 45
4.4 En conclusion . . . 47

5 Conclusion **49**

Bibliographie **51**

A Information aux parents **55**

B Questionnaire téléphonique **57**

C Avis favorable du CECIC **61**

D Avis favorable du CCTIRS **63**

Chapitre 1

Introduction

Présentation de la problématique

L'allergie aux protéines de lait de vache est une pathologie très fréquente chez le nourrisson ou le petit enfant, avec une prévalence estimée entre 2 et 3% selon les études [1]. Elle se définit comme une réaction clinique adverse, reproductible, à un composant alimentaire spécifique, en l'occurrence les protéines lactées bovines (principalement caséine, alpha lactalbumine et bêta lactoglobuline). Cette réaction est liée à une hypersensibilité immunologique, dont on différencie actuellement deux types : les réactions IgE médiées et les réactions non IgE médiées, qui semblent principalement liées à l'action des cellules T [2] [3].

Les symptômes d'appels pouvant être multiples et peu spécifiques, le diagnostic se doit d'être établi avec certitude :
Il est en règle générale évoqué devant une anamnèse typique, corroborée par les résultats positifs des tests cutanés (pricks ou patchs tests) et sanguins (taux d'IgE spécifiques élevés) et finalement très probable en cas d'efficacité du régime d'éviction. Mais c'est le test de provocation orale (TPO) en double aveugle contre placebo qui reste jusqu'à présent le gold standard, avec cependant des contraintes de faisabilité et de coût [4] [5] [6].

Cette maladie touche principalement les enfants avant l'âge de un an et l'évolution en est le plus souvent favorable. La réalisation périodique de tests de réintroduction montre une acquisition de la tolérance dès les premières années : 45-50% à un an, 60-75% à deux ans et 85-90% à trois ans [7].

Cependant, l'allergie aux protéines de lait de vache semble maintenant ne plus pouvoir être considérée comme une maladie transitoire de la petite enfance mais s'avère plutôt être un des premiers pas de la « marche atopique ». En effet, plusieurs études menées à l'âge scolaire ou à l'adolescence montrent que l'incidence d'autres manifestations allergiques comme l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique ou d'autres allergies alimentaires est plus élevée chez les patients ayant présenté une allergie aux protéines du lait de vache dans la petite enfance [8] [9] [10]. Ce phénomène semble encore plus important s'il s'agissait d'une allergie IgE médiée[11] [12].

Il s'agissait alors d'études prospectives d'incidence et le nombre de sujets finalement classés comme allergiques et suivis au long cours était faible (39 dans l'étude

de Host en 2002 [12]). Il nous a paru intéressant d'évaluer le devenir à moyen et long terme de ces enfants en réalisant une étude rétrospective qui nous permettrait d'inclure une population d'enfants allergiques plus conséquente (environ 200 sujets).

Par ailleurs, le diagnostic d'allergie aux protéines de lait de vache impose un régime d'éviction complète : allaitement maternel exclusif avec régime d'éviction chez la mère ou hydrolysat poussé de protéines de lait de vache [13] [14] [15]. Cette éviction n'est pas dénuée de risques, notamment celui d'induire des carences nutritionnelles, et elle nécessite donc un apprentissage, une surveillance rapprochée ainsi qu'une évaluation régulière du rapport bénéfices/risques [16]. Il existe également un retentissement plus global de cette éviction en terme de qualité de vie : celle ci s'améliore avec l'obtention de la tolérance [17]. C'est pour cette raison que nous avons voulu évaluer le comportement alimentaire ultérieur de ces enfants (dégoût ou intolérance persistants). La persistance d'une certaine éviction des produits laitiers pourrait être liée soit à la persistance d'une hyperréactivité vis-à-vis de ces protéines, soit à un biais comportemental secondaire à l'interdiction prolongée de cette part non négligeable du régime alimentaire « normal ».

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'observer le devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines de lait de vache, en s'intéressant notamment :

- à l'acquisition de la tolérance
- au développement d'une sensibilisation aux pneumallergènes ou aux autres trophallergènes
- au développement d'autres manifestations allergiques comme l'eczéma, l'urticaire, l'asthme, la rhinite et la conjonctivite allergique.

Notre second objectif était de vérifier si le caractère IgE médié ou non de cette allergie aux protéines du lait de vache, le type de protéine mise en cause ou encore l'âge de début de l'APLV pouvaient influencer ce devenir allergique.

Le dernier objectif de cette étude était de décrire l'évolution de la croissance staturo-pondérale et de l'état nutritionnel des enfants durant les différentes phases de la maladie et leur consommation de produits laitiers une fois la tolérance obtenue.

Chapitre 2

Matériel et méthodes

Sommaire

2.1 Type d'étude . . . 3
2.2 Protocole d'étude . . . 3
2.2.1 Population source et recueil des données anamnestiques sur dossier . . . 3
2.2.2 Sélection des enfants "allergiques vrais" . . . 4
2.2.3 Administration d'un questionnaire téléphonique . . . 5
2.3 Méthodes d'évaluation . . . 6
2.3.1 Dosage des Immunoglobulines E spécifiques . . . 6
2.3.2 Tests cutanés . . . 6
2.3.3 Réalisation des tests de provocation orale et tests de réintroduction . . . 7
2.3.4 Etude anthropométrique . . . 7
2.4 Méthodes statistiques . . . 8
2.5 Aspects légaux et éthiques . . . 8

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, unicentrique, rétrospective avec suivi d'une cohorte de patients.

2.2 Protocole d'étude

2.2.1 Population source et recueil des données anamnestiques sur dossier

Cette première étape a été réalisée en collaboration avec Aude Venaille, dont la thèse visait à déterminer la valeur prédictive du dosage des IgE sur l'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache [18].

Nous avons recensé les dossiers de tous les enfants suivis par l'équipe de Gastroentérologie et Nutrition pédiatrique de la Clinique Médicale de Pédiatrie du CHU de Grenoble pour suspicion d'allergie aux protéines de lait de vache entre janvier 1990 et aout 2009. Cette recherche a été réalisée à l'aide :

- du listing des puéricultrices de l'Unité de Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques du CHU de Grenoble qui réalisent les tests de Provocation Orale ou de Réintroduction (données remontant jusqu'en Janvier 1998)
- de la base de données informatique du CHU avec comme critères de recherche les termes «allergie aux protéines de lait de vache», «intolérance aux protéines de lait de vache», ou «réintroduction des protéines de lait de vache».

Six cent trente et un dossiers étaient éligibles selon ces critères, mais seuls 434 se sont avérés exploitables, c'est à dire contenant suffisamment d'informations pour nous permettre de caractériser cette allergie.

L'étude de ces dossiers cliniques a permis de recueillir les informations anamnestiques suivantes :

- Histoire clinique de l'allergie : âge et régime alimentaire au moment de la suspicion d'allergie, signes cliniques, modalités et efficacité du régime d'éviction, résultats du test de réintroduction, âge d'acquisition de la tolérance.
- Données anthropométriques (poids en kg et taille en cm) au moment du diagnostic et de l'acquisition de la tolérance.
- Eléments paracliniques : résultats des dosages des IgE spécifiques et des pricks tests.
- Coordonnées des patients ou de leur famille et de leur médecin traitant afin de pouvoir les contacter a postériori.

Durant cette étape, un courrier (cf Annexe A page 55) a été envoyé aux patients (cas des patients majeurs à la date point) ou à leurs représentants légaux (cas des patients mineurs) pour recueillir certaines données anamnestiques manquantes dans les dossiers, ainsi que les informer des objectifs de l'étude suivante et les prévenir de l'enquête téléphonique. Aucun patient ou représentant légal n'ayant émis d'opposition suite à l'envoi du courrier, c'est parmi ces 434 dossiers que seront sélectionnés les patients de notre étude selon les critères ci-dessous.

2.2.2 Sélection des enfants "allergiques vrais"

En nous basant sur les recommandations et pratiques actuelles [19] [5] [20], nous avons défini quatre arguments diagnostiques :

A - **Histoire clinique compatible** avec notamment le type de réaction clinique (manifestations immédiates cutanées, digestives, respiratoires ou générales ou manifestations plus retardées comme des diarrhées chroniques, une mauvaise croissance staturo-pondérale...) et leur chronologie par rapport à l'ingestion de protéines du lait de vache.

B - **Dosage de IgE spécifiques positifs** et/ou **tests cutanés positifs** (pricks ou patchs tests).

C - Disparition des symptômes sous régime d'éviction avec utilisation d'un hydrolysat poussé de protéines du lait de vache ou allaitement maternel exclusif avec régime d'éviction.

D - Test de provocation orale ou test de réintroduction positif, réalisé en milieu hospitalier, sur prescription médicale.

Critères d'inclusion

Un enfant appartenant à la population source (cf paragraphe 2.2.1) était considéré comme ayant présenté une allergie certaine aux protéines du lait de vache s'il présentait l'une des associations de critères diagnosiques suivantes :

- A + B + C + D
- A + B + C
- A + B + D
- B + C + D
- C + D

Les enfants ainsi inclus dans l'étude (ou leurs représentants légaux) ont été contactés par téléphone pour administration d'un questionnaire sur leur devenir.

Critères d'exclusion

Nous n'avons pas inclus dans l'étude :

- Les enfants n'ayant pas une allergie prouvée aux protéines de lait de vache.
- Les enfants ayant eu un régime d'exclusion des protéines de lait de vache pour une autre cause (grêle court, chirurgie digestive néonatale...) sauf s'ils avaient présenté par la suite des signes cliniques typiques lors d'une réintroduction.
- Les enfants ayant présenté une pathologie grave intercurrente (pathologie carcinologique, malabsorption de cause non allergique...).

2.2.3 Administration d'un questionnaire téléphonique

Après leur inclusion dans l'étude, les patients (s'ils étaient majeurs) ou leurs représentants légaux (s'ils étaient encore mineurs au moment de l'enquête) ont été interrogés par téléphone. Ces interrogatoires se sont étalés sur une période de 6 mois afin de ne pas induire de biais dans les dates de point.

S'ils n'étaient pas joignables la première fois, nous avons tenté de les joindre à nouveau au minimum 2 fois à au moins une semaine d'intervalle (hors période de vacances scolaires) et à des horaires différents de la journée. En dernier recours, nous avons contacté leur médecin traitant pour nous fournir des coordonnées plus récentes. En cas d'échec de l'appel (déménagement, changement de coordonnées téléphoniques...), ou de refus de répondre au questionnaire, le patient était considéré comme perdu de vue. Son devenir était alors analysé à la date des dernières nouvelles sur la base du dossier médical hospitalier.

Le questionnaire téléphonique (cf Annexe B page 57) nous a permis de recueillir les informations suivantes :

- **Données anthropométriques actuelles** (poids en kg et taille en cm) à partir desquelles on pourra calculer le Z-score du Poids, de la Taille et le rapport du Poids sur le Poids attendu pour la Taille.
- **Antécédents familiaux d'allergie** (parents et fratrie) selon les critères de Kjellman[21].
- **Age d'acquisition de la tolérance** au lait de vache (et données anthropométriques à ce moment), ainsi qu'aux laitages et fromages.
- **Manifestations de type atopique** (asthme, rhinite et conjonctivite, eczéma, urticaire) : présence/absence, âge de début (en mois) et nécessité d'un traitement (ce qui nous permettra d'avoir une notion de gravité).
- **Sensibilisation aux pneumallergènes** (pollens, poussière/acariens, animaux de compagnie) : présence/absence, signes cliniques et résultats des examens paracliniques (dosage des IgE spécifiques et/ou pricks tests).
- **Sensibilisation à d'autres aliments** que le lait (oeufs, fruits à coque, blé, soja, poissons, crustacés, autres...) : présence/absence, signes cliniques, résultats des examens paracliniques (dosage des IgE spécifiques et/ou pricks tests).
- **Description du comportement alimentaire actuel** vis-à-vis du lait, des laitages (yaourts, fromages frais, petits suisses) et des fromages : consommation ou non, motif.

2.3 Méthodes d'évaluation

2.3.1 Dosage des Immunoglobulines E spécifiques

Les dosages des immunoglobulines E spécifiques ont été réalisés dans des laboratoires différents : en ville si elles étaient prescrites par le médecin traitant ou au laboratoire de l'hôpital. Nous avons utilisé les normes fournies par chaque laboratoire puisque les techniques de dosages pouvaient être différentes.

Concernant le laboratoire du CHU de Grenoble, la technique utilisée est un immunodosage avec signal fluorimétrique selon une méthode semi automatisée (société PhaDia®). La positivité était définie par un taux supérieur à 0,35kUI/l avant 2003 puis supérieur à 0,1 kUI/l par la suite.

2.3.2 Tests cutanés

Les pricks et patchs tests étaient réalisés par des médecins allergologues en ville ou à l'hôpital. Ils étaient interprétés comme positifs ou négatifs par ces mêmes médecins. En règle générale, nous ne disposions pas des mesures qui avaient été réalisées.

2.3.3 Réalisation des tests de provocation orale et tests de réintroduction

Le test est débuté chez un enfant à jeun, ayant arrêté tout traitement antihistaminique depuis plusieurs jours, après examen clinique par un médecin. Les médicaments d'urgence (adrénaline notamment) sont à disposition. Le test est réalisé en ouvert.

Un test jugal et labial est fait préalablement par application de lait sur une joue puis sur le versant muqueux de la lèvre inférieure controlatérale. En l'absence de réaction dans l'heure suivante, la réintroduction peut alors être débutée. Elle commence par un mélange du lait habituel de l'enfant et du lait à réintroduire (50%-50%), avec des volumes croissants toutes les heures : 2ml, 10ml, 20ml puis la ration habituelle de l'enfant. Au repas suivant, on propose une ration habituelle complète du lait à réintroduire.

Un test de provocation orale est considéré comme positif si l'enfant présente une réaction dans les heures suivants la réintroduction (réaction précoce) ou dans les jours suivants (réaction tardive). Les symptômes cutanés incluent la survenue de prurit, rash, urticaire (réactions précoces) ou l'aggravation d'un eczéma (souvent dans les jours suivants la réintroduction) ; les symptômes gastro-intestinaux incluent les douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, rectorragie clinique ou hématest positif sur les selles, mauvaise croissance staturo pondérale (réaction retardée) ; les symptômes respiratoires incluent les voies respiratoires hautes (rhinite, éternuements) et basses (asthme, toux, dyspnée) ; les symptômes généraux sont les réactions de type anaphylactique (type oedème de Quincke), malaise ou autres symptômes n'entrant dans aucune des autres catégories.

2.3.4 Etude anthropométrique

Nous avons calculé pour chaque enfant au diagnostic, à la tolérance et à la date des dernières nouvelles :

- le Z score pour le poids :
  (Poids mesuré - Poids moyen pour l'âge) / Ecart type pour l'âge
- le Z score pour la taille :
  (Taille mesurée - Taille moyenne pour l'âge) / Ecart type pour l'âge
- et le rapport du poids sur le poids attendu pour la taille (aussi appelé "Poids pour Taille") qui est un indicateur de dénutrition s'il est inférieur à 0,8 :
  Poids mesuré / Poids attendu pour la taille mesurée

Il existait deux tables différentes regroupant les valeurs de référence des poids et tailles moyens pour l'âge ainsi que leurs écart types, nous avons donc fait les calculs séparément avec chacun de ces deux référentiels. Il s'agissait d'une part des courbes de croissance françaises établies par Sempé [22] (jusqu'à 22 ans pour le poids et la taille et 170 cm pour les filles et 179 cm pour les garçons pour le "Poids pour Taille") et d'autre part des courbes de croissance de l'OMS [23] (jusqu'à 10 ans

pour le poids et 19 ans pour la taille et 120 cm pour le "Poids pour Taille"). De ce fait, les Z scores et le Poids pour Taille n'ont pas pu être calculés pour tous les patients. Par ailleurs, pour les enfants prématurés, les données morphologiques n'ont été traitées qu'après l'âge de 2 ans puisqu'il s'agit de l'âge à partir duquel on peut attendre un rattrapage staturo-pondéral. Nous avons ensuite analysé selon Sempé et selon l'OMS l'évolution morphologique de la population (patients pour lesquels les données et les références existaient au moment du diagnostic, de la tolérance et de la date des dernières nouvelles).

2.4 Méthodes statistiques

L'analyse descriptive porte sur l'ensemble des variables recueillies. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les nombre absolus de patients et les pourcentages. Des comparaisons ont pu être faites grâce au test du χ^2. Pour les variables continues, nous avons calculé la médiane, la répartition par quartiles et les valeurs extrêmes. Pour les données anthropométriques, la comparaison des différents indicateurs au cours du temps a été faite par une analyse de variance (ANOVA).

Du fait de la construction de l'étude, tous les patients n'ont pas pu être suivis sur la même durée. C'est pourquoi des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier ont été utilisées pour décrire les délais d'apparition des différentes manifestations allergiques. L'âge d'apparition des manifestations allergiques n'était pas connu pour tous les patients. Dans le cas où il manquait pour moins de 10% des patients, nous lui avons substitué pour ces cas l'âge médian correspondant dans notre population. Par contre, si la proportion de valeurs manquantes dépassait 10%, nous n'avons pas construit de courbe de survie.

Nous avons également stratifié la population en sous groupes en fonction du caractère IgE médié ou non de l'allergie, du type de protéines impliquées et de l'âge du diagnostic afin de pouvoir comparer le devenir des patients de ces deux catégories. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Logrank.

Les tests statistiques ont été faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel alpha = 0.05. Nous avons calculé l'intervalle de confiance à 95% du pourcentage de succès selon les tables de la loi binomiale. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview.

2.5 Aspects légaux et éthiques

Le protocole d'étude a été soumis à deux comités d'éthique, le Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique (CECIC) de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne puis le Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) qui ont tous deux

rendu un avis favorable (cf Annexes C page 61 et D page 63).

Dans le but d'obtenir un consentement éclairé des patients, lors du contact téléphonique, nous avons successivement :

- vérifié qu'il s'agissait bien du patient ou de son responsable légal avant de donner toute information médicale et de débuter le questionnaire,
- précisé les objectifs de l'étude et son cadre (thèse dans le cadre du DES de Pédiatrie) et expliqué la procédure d'anonymisation des sujets,
- informé les patients de leur droit de refuser de participer à l'étude,
- recueilli le consentement oral du patient s'il était majeur ou celui de ses représentants légaux s'il s'agissait d'un mineur,
- puis le questionnaire (cf Annexe B page 57) était finalement administré.

Pour le respect de l'anonymat, un code d'identification a été construit pour chaque patient : il correspond aux 2 premières lettres de son nom suivies de la première lettre de son prénom, associées à un nombre correspondant à l'ordre dans lequel son dossier a été étudié. Les données nominatives n'ont donné lieu à aucun traitement informatisé ; seuls les codes d'identification des patients ont été utilisés pour le traitement informatique des données de l'enquête téléphonique.

Chapitre 3

Résultats

Sommaire

3.1 Population de l'étude 11
3.1.1 Constitution de l'échantillon 11
3.1.2 Caractéristiques de la population 12
3.2 Histoire naturelle de l'allergie aux protéines du lait de vache 14
3.2.1 Antécédents familiaux d'atopie 14
3.2.2 Diagnostic de l'APLV 14
3.2.3 Acquisition de la tolérance 17
3.2.4 Consommation actuelle de produits laitiers 22
3.2.5 Evolution anthropométrique des patients 23
3.3 Autres manifestations allergiques 27
3.3.1 Allergies alimentaires 27
3.3.2 Manifestations allergiques cutanées 31
3.3.3 Manifestations respiratoires et ORL 33
3.3.4 Toutes manifestations confondues 39

3.1 Population de l'étude

3.1.1 Constitution de l'échantillon

Au cours d'une première thèse [18], nous avons recensé les dossiers de tous les enfants suivis au sein de la Clinique Médicale de Pédiatrie du CHU de Grenoble pour suspicion d'allergie aux protéines de lait de vache entre janvier 1990 et aout 2009. 631 dossiers ont été retrouvés grâce aux critères de recherche définis dans le sous chapitre 2.2.1, mais seuls 434 se sont avérés exploitables, c'est à dire contenant suffisamment d'informations pour nous permettre de caractériser cette allergie. Ils constituent notre population source.

Comme décrit dans le sous chapitre 2.2.2, nous avons ensuite sélectionné les patients "allergiques vrais" en fonction de critères cliniques, paracliniques et des résultats des tests de provocation orale ou des tests de réintroduction des protéines du lait de vache. Au total, sur les 434 patients suspects d'allergie, seuls 192 enfants soit 44,2% ont été retenus comme ayant présenté une allergie vraie. Ils constituent notre population d'étude. Nous avons alors tenté de contacter leurs familles par

téléphone pour leur administrer le questionnaire.

Nous avons obtenu des réponses à ce questionnaire pour 156 enfants (81.3%), leur devenir est donc analysé à la date point. Les 36 autres patients (18,7%) sont perdus de vue et leur devenir est analysé à la date des dernières nouvelles sur la base du dossier médical hospitalier.

La procédure de constitution de l'échantillon est résumée dans la figure 3.1.

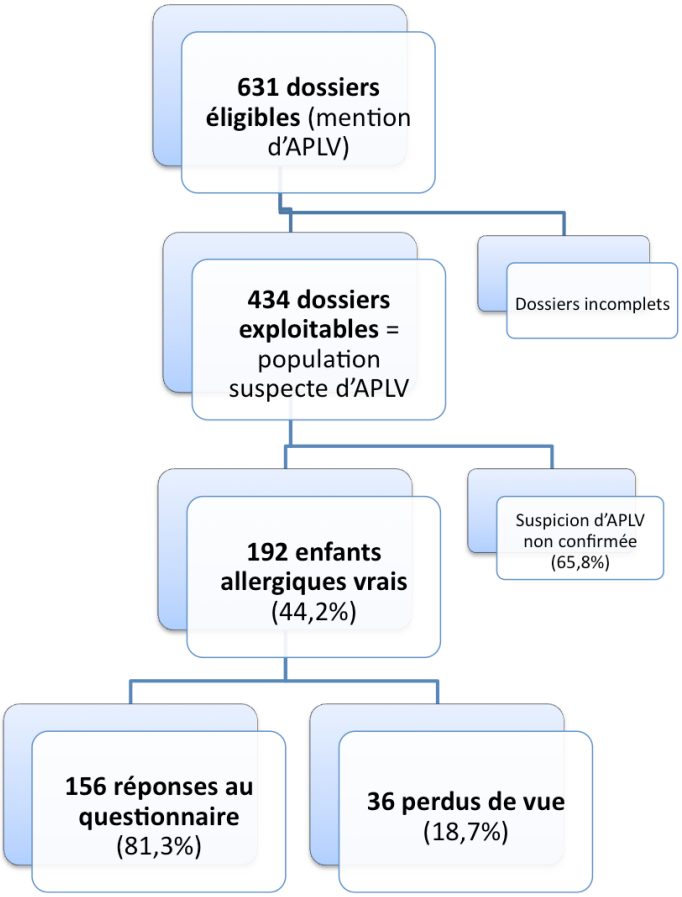


FIGURE 3.1 – Constitution de la population.

3.1.2 Caractéristiques de la population

Sex ratio

Dans notre population, nous retrouvons un sex ratio de 1,26 avec 85 filles et 107 garçons. Cette prédominance de la population masculine est également observée dans la population source (tous les enfants suspects d'APLV) dans laquelle on compte

188 filles et 246 garçons (SR 1,31). Le test du χ^2 montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux populations (p= 0,89).

Age à la date des dernières nouvelles

L'âge médian à la date des dernières nouvelles est de 8,6 ans avec des valeurs extrêmes allant de 0,4 à 23,3 ans. A la date des dernières nouvelles, 75% des enfants de notre population ont dépassé l'âge de 4,9 ans et 25% des enfants ont plus de 12 ans. La répartition des âges à la date des dernières nouvelles est bien sûr différente pour deux groupes de patients :

- Pour les 156 enfants pour lesquels nous avons obtenu une réponse au questionnaire, la date des dernières nouvelles est égale à la date point. L'âge médian à cette date est de 10 ans [2,4 à 23,3].
- Pour les 36 perdus de vue, le devenir est analysé à la date des dernières nouvelles, le plus souvent bien inférieure à la date point. L'âge médian dans ce groupe est de 2,1 ans [0,4 à 9,2].

Ces différentes répartitions sont représentées dans le diagramme en boîte à moustaches 3.2.

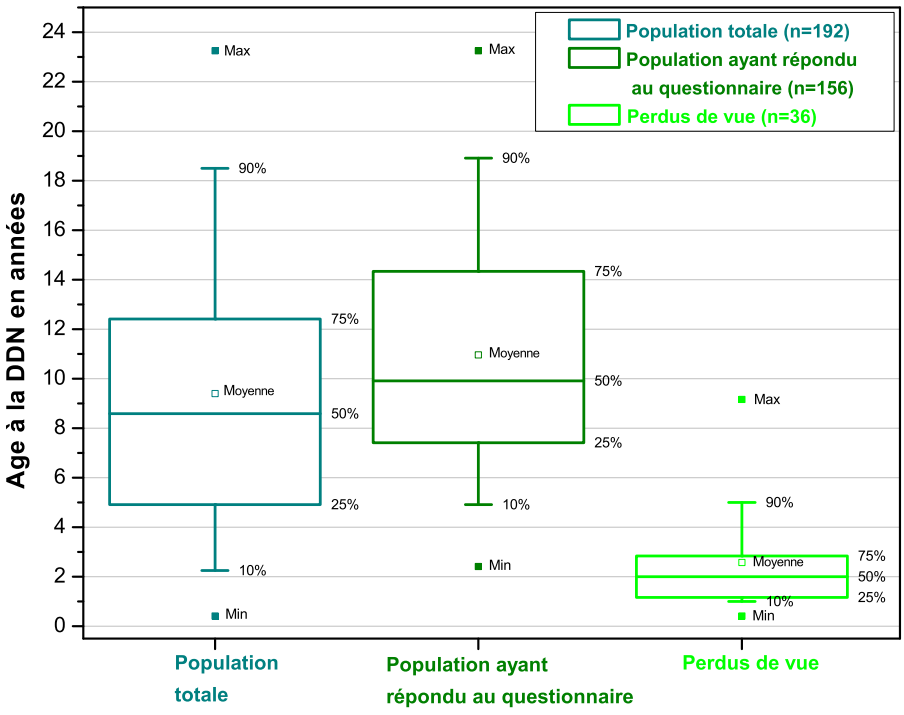


FIGURE 3.2 – Diagrammes en boîte à moustaches : Répartition des âges à la Date des Dernières Nouvelles en années dans la population totale, la population ayant répondu au questionnaire et la population des perdus de vue.

3.2 Histoire naturelle de l'allergie aux protéines du lait de vache

3.2.1 Antécédents familiaux d'atopie

Nous avons pu obtenir des renseignements sur les antécédents atopiques au premier degré pour 185 patients. Ils sont répartis ainsi :

- inconnus (adoption) pour 2 enfants soit 1.1%
- aucun antécédent pour 44 enfants soit 23,8%
- antécédents chez un seul des parents pour 42 enfants soit 22,7%
- antécédents chez les deux parents pour 20 enfants soit 10,8%
- antécédents chez la fratrie uniquement pour 26 enfants soit 14,1%
- antécédents chez la fratrie et au moins un des parents pour 51 enfants soit 27,6%

Au total, 139 enfants soit 75,1% ont donc au moins un antécédent familial d'atopie au premier degré selon les critères de Kjellman [21].

3.2.2 Diagnostic de l'APLV

Les diverses manifestations cliniques présentées par les enfants sont présentées dans le tableau 3.1.

L'âge médian au diagnostic est de 3.25 mois avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 16 mois. L'âge au diagnostic diffère en fonction des manifestations cliniques constatées : l'âge médian est de 0,8 mois en cas de manifestations digestives isolées, de 4 mois en cas de manifestations cutanées isolées et 4 mois également en cas de manifestations cutanées et digestives associées. Il est de de 5 mois en cas de manifestations générales isolées. La répartition des âges au diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache dans la population générale puis en fonction des manifestations cliniques est détaillée dans le diagramme en boîte à moustaches 3.3.

Parmi les 192 patients "allergiques vrais" sélectionnés selon les critères décrits dans le sous chapitre 2.2.2,

- 187 (97.4%) ont eu une clinique évocatrice, les autres ayant été mis au régime d'éviction du fait de pathologies à risque de sensibilisation aux PLV (entérocolite ulcéronécrosante, résection digestive néonatale)
- 151 (78.6%) ont eu des IgE spécifiques positives mais le dosage n'a été réalisé que pour 181 patients. 83,4% des dosages réalisés sont donc positifs.
- 18 (9.4%) ont eu des pricks ou des patchs test positifs mais cet examen n'a été réalisé que chez 26 patients. 69,2% des tests cutanés réalisés sont donc positifs.
- 192 (100%) ont noté une disparition des symptômes sous régime d'éviction.
- 82 (42.7%) ont eu un test de provocation orale ou de réintroduction positif mais cette épreuve n'a été réalisée que pour 189 enfants. 43,3% des épreuves cliniques sont donc positives.

	Nombre de patients	Pourcentage du total des patients
Manifestations digestives	**98**	**51.0%**
Dont manifestations digestives isolées	34	17,7%
Rectorragies	15	7.8%
Diarrhées	23	12.0%
Vomissements, régurgitations	46	24.0%
Malabsorbtion, cassure staturopondérale	33	17.2%
Manifestations cutanées	**140**	**72.9%**
Dont manifestations cutanées isolées	71	37,0%
Dont manifestations cutanées associées à des manifestations digestives	57	29,7%
Eczéma	90	46.9%
Urticaire	70	36.5%
Manifestations respiratoires	**5**	**2.6%**
Dont manifestations respiratoires isolées	0	0,0%
Dyspnée sifflante	5	2.6%
Manifestations générales	**33**	**17.2%**
Dont manifestations générales isolées	9	4,7%
Oedème de Quincke	20	10.4%
Choc anaphylactique	2	1.0%
Malaise, hypotonie, paleur	10	5.2%
Refus des biberons	2	1.0%

TABLE 3.1 – Différents signes cliniques ayant conduit au diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache (n= 192 patients).

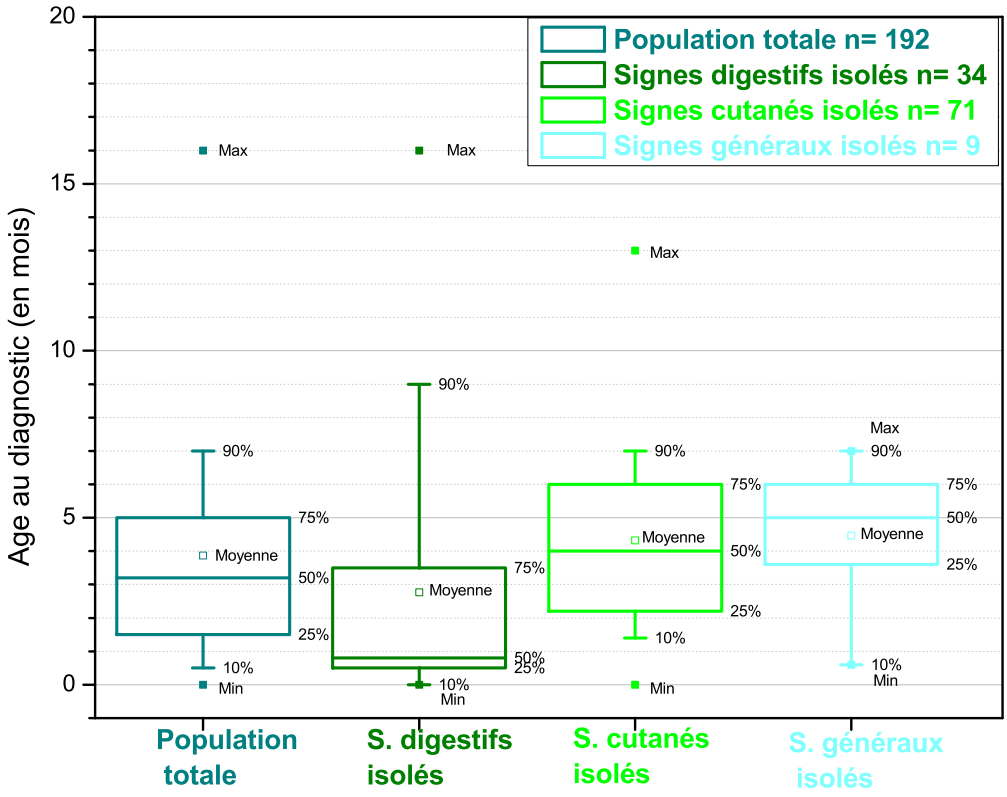


FIGURE 3.3 – Diagrammes en boîte à moustaches : Répartition des âges au diagnostic d'APLV en mois (n=192).

3.2.3 Acquisition de la tolérance

Description dans notre population

A la date des dernières nouvelles, 175 patients sur 192 soit 91,1% ont acquis la tolérance aux protéines du lait de vache. L'âge de survenue est connu pour chacun d'entre eux. La médiane d'acquisition de la tolérance est de 23 mois avec des valeurs extrêmes allant de 6 à 192 mois. Le 25^{e} percentile se situe à 15 mois, puis le 75^{e} à 36 mois et enfin le 90^{e} percentile à 60 mois soit 5 ans.

La médiane du délai entre diagnostic et tolérance est de 19 mois avec des extrêmes allant de 4 à 191 mois. Ces répartitions sont représentées dans les diagrammes en boîtes à moustaches 3.4.

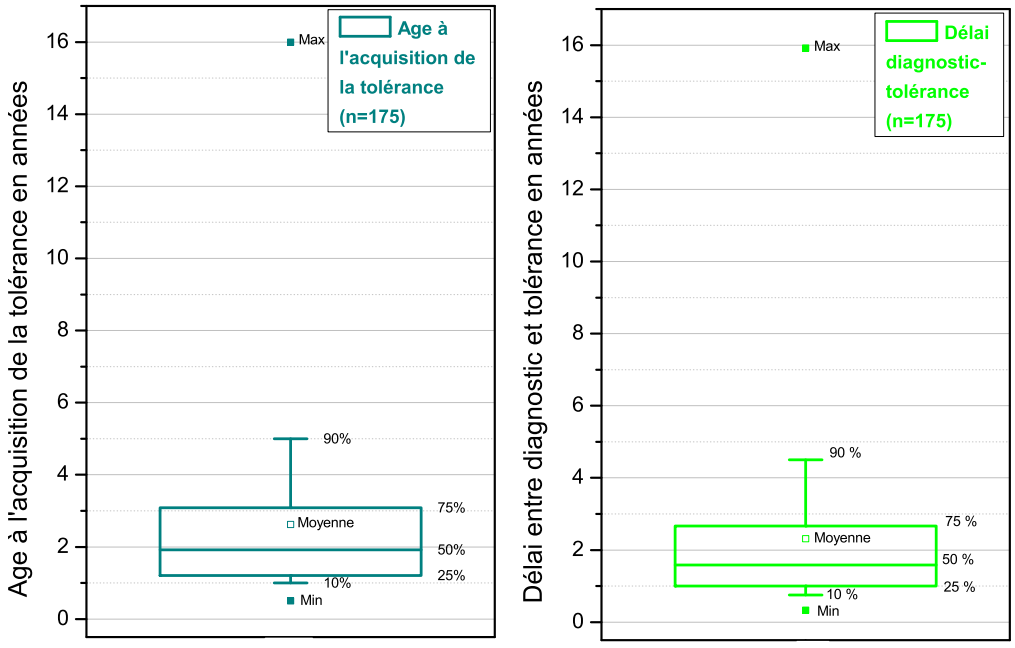


FIGURE 3.4 – Diagrammes en boîte à moustaches : Répartition des âges à l'acquisition de la tolérance au lait de vache et des délais entre diagnostic et tolérance en années (n=175).

La date d'acquisition de la tolérance aux laitages et fromages est connue pour 156 patients pour les laitages et 153 pour les fromages. L'acquisition de cette tolérance se fait le plus souvent dans les semaines suivant celle du lait. En effet, la médiane du délai entre l'acquisition de la tolérance au lait et celle aux laitages est de 1 mois [-2 à 15]. Au total, 89,8% des enfants ont pu consommer des laitages dans les 2 mois suivant la réintroduction du lait.

De même, la médiane du délai entre l'acquisition de la tolérance au lait et celle aux fromages est de 2 mois [-3 à 21]. Dans les 3 mois suivant la réintroduction du lait, 88,9% des patients consomment sans problème les fromages.

La raison pour laquelle une partie des enfants n'ont pas consommé ces produits dans les délais recommandés par le protocole de réintroduction (3 semaines après le lait pour les laitages et 6 semaines pour les fromages) n'a pas été demandée aux parents : goût et manque d'habitude des enfants ? peur des familles ?

Courbes de survie selon Kaplan Meier

L'âge d'acquisition de la tolérance est connu pour chacun des 175 patients qui sont devenus tolérants à la date des dernières nouvelles. Nous avons donc pu construire la courbe de survie correspondante (figure 3.5). On y observe que la probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance est de 10,5% [IC95% 6,2 ; 14,9] à 1 an, de 26,3% [IC95% 20,0 ; 32,6] à 15 mois, 50,5% [IC95% 43,4 ; 57,6] à 24 mois et de 75,8% [IC95% 69,7 ; 81,9] à 42 mois. Ce taux atteint 90% [IC95% 86,4 ; 95,0] à partir de 97 mois soit 8 ans et finalement 97% [IC95% 93,4 ; 100,6] à 16 ans.

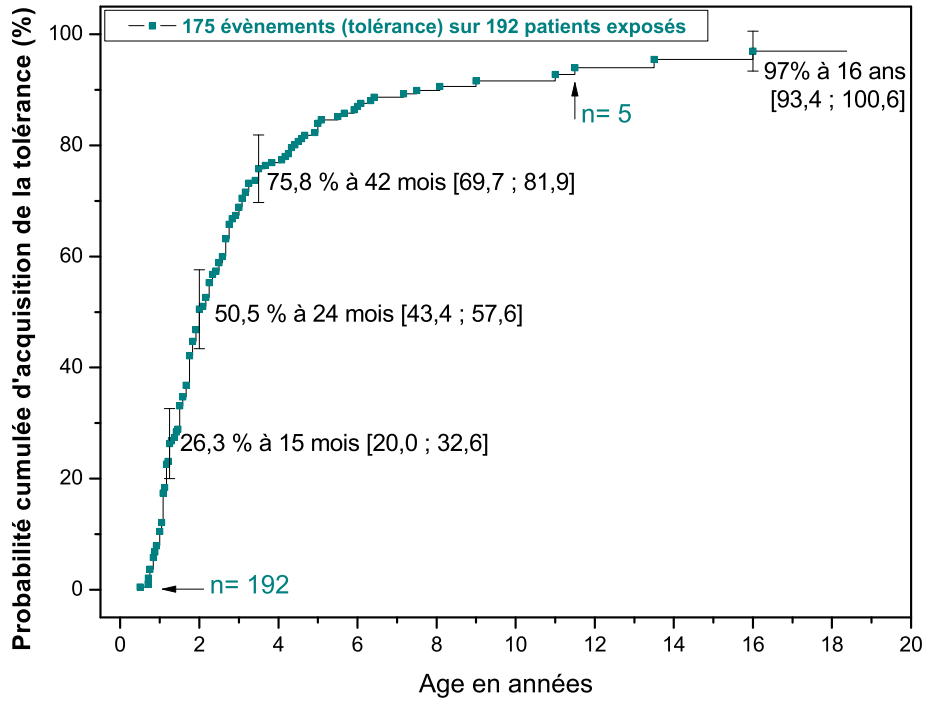


FIGURE 3.5 – Courbe de survie selon Kaplan Meier : probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache. 175 évènements sur 192 enfants exposés.

Comparaisons en fonction du statut IgE

Nous avons ensuite comparé l'acquisition de la tolérance en fonction du caractère IgE médié ou non de l'allergie (les dosages réalisés tout au long de l'histoire de l'enfant étaient retenus). Ceci n'a pu être fait que pour les 181 patients dont le statut IgE spécifiques positives ou négatives était connu. Les courbes de survie sont présentées dans la figure 3.6. Au total, 137 enfants ont acquis la tolérance sur les 151 du groupe IgE+ et 28 enfants ont acquis la tolérance sur les 30 du groupe IgE−.

L'acquisition de la tolérance est plus tardive en cas d'allergie IgE médiée : la différence entre les courbes calculée par le test du Logrank est statistiquement significative avec un p à 0,0017. On observe ainsi que l'âge auquel 50% des enfants sont devenus tolérants est de 27 mois dans le groupe des allergies IgE médiées alors qu'il est d'un peu plus de 17 mois dans le groupe des allergies non IgE médiée. De même, 75% des enfants sont devenus tolérants à 50 mois (4 ans) dans le groupe des allergies IgE médiées alors que ce taux est atteint dès 36 mois (3 ans) dans le groupe des allergies non IgE médiées.

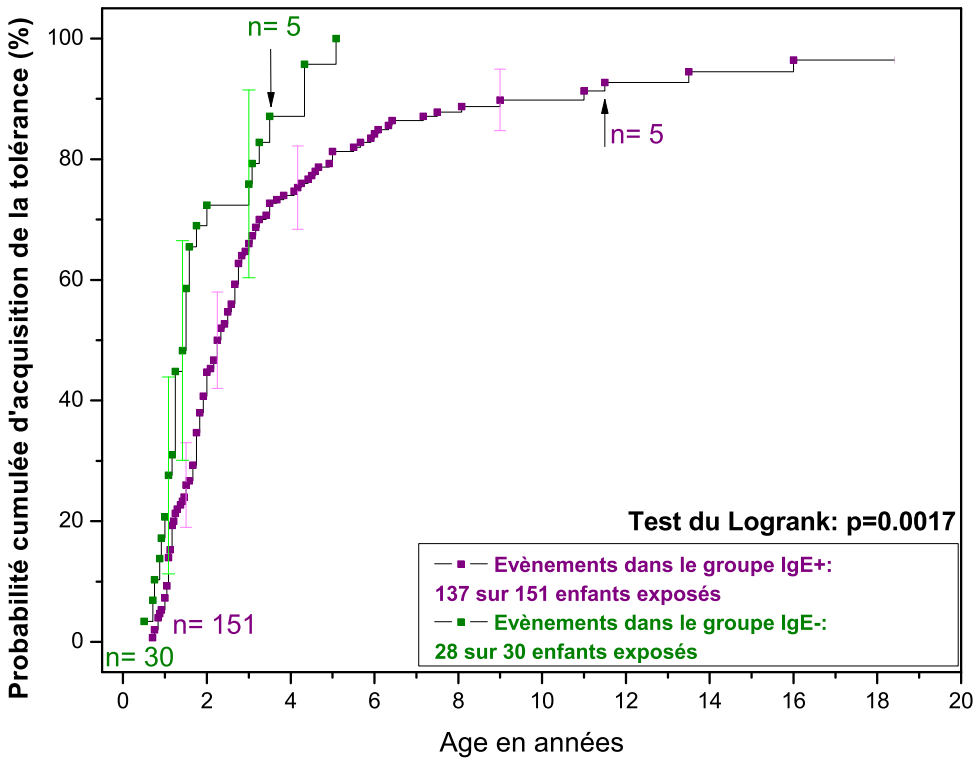


FIGURE 3.6 – Courbes de survie selon Kaplan Meier : probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance aux protéines du lait de vache, comparaison selon le statut IgE médié ou non de l'allergie. 181 patients exposés au risque au total.

Parmi les enfants ayant une allergie IgE médiée, 102 ont présenté des IgE spécifiques positives pour la caséine (sur les 132 pour lesquels ce test a été fait soit 77,3%), 54 ont eu des IgE spécifiques positives pour l'alpha lactalbumine (sur les 131 pour lesquels ce test a été fait soit 41,2%) et 70 des IgE spécifiques positives pour la bêta lactoglobuline (sur les 131 pour lesquels ce test a été fait soit 53,4%). Nous n'avons pas montré de différence dans l'acquisition de la tolérance entre le groupe des enfants sensibilisés uniquement à la caséine et celui des enfants sensibilisés uniquement aux protéines solubles (p= 0,265). Il n'y avait pas non plus de différence entre les enfants sensibilisés à la caséine (quel que soit leur statut vis à vis des protéines solubles) et ceux qui ne l'étaient pas (p= 0,119).

Comparaisons en fonction de l'âge au diagnostic

Pour pouvoir comparer l'acquisition de la tolérance en fonction de l'âge au diagnostic, nous avons construit des courbes de survie pour lesquelles la variable temporelle était non plus l'âge de la tolérance mais le délai entre le diagnostic et la tolérance calculé pour chaque enfant. Pour chaque âge de diagnostic, deux groupes sont constitués et leurs courbes sont comparées par le test du Logrank. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.2. Il nous permettent de trouver un seuil discriminant à 6 mois.

Groupes constitués en fonction de l'âge au diagnostic	**Nombre d'enfants tolérants sur nombre total**	**p**
$\leqslant$ 2 mois	56 sur 64	0,348
$>$ 2 mois	119 sur 128	
$\leqslant$ 3 mois	86 sur 95	0,862
$>$ 3 mois	89 sur 97	
$\leqslant$ 4 mois	109 sur 120	0,651
$>$ 4 mois	66 sur 72	
$\leqslant$ 5 mois	135 sur 147	0.167
$>$ 5 mois	40 sur 45	
$\leqslant$ 6 mois	150 sur 163	**0,030**
$>$ 6 mois	25 sur 29	
$\leqslant$ 7 mois	159 sur 173	**0,019**
$>$ 7 mois	16 sur 19	

TABLE 3.2 – Comparaisons des courbes de délai diagnostic tolérance en fonction de différents seuils pour l'âge au diagnostic (n=192). Méthode de Kaplan Meier et test du Logrank.

Deux groupes sont donc constitués :

– Le premier comporte les enfants pour lesquels la diagnostic d'APLV a été porté avant l'âge de 6 mois inclus. Dans ce groupe de 163 enfants, 150 ont acquis la tolérance à la date des dernières nouvelles.

– Le deuxième est constitué des enfants chez qui le diagnostic d'APLV a été porté après 6 mois. Il comporte 29 enfants dont 25 ont acquis la tolérance à la date des dernières nouvelles.

On observe que le délai entre diagnostic et tolérance est plus long en cas de diagnostic posé après 6 mois (p= 0,0304). En effet, le délai par rapport au diagnostic au bout duquel la moitié des enfants sont devenus tolérants est de 20 mois dans le groupe des "diagnostics précoces" alors qu'il est de 26 mois dans le groupe des "diagnostics tardifs". De même, dans le groupe des "diagnostics précoces", 75% des enfants sont tolérants après 3 ans (35 mois) d'évolution de l'APLV alors qu'il faut attendre plus de 5 ans (65 mois) pour atteindre la même proportion dans le groupe des "diagnostics tardifs". Les courbes correspondantes sont représentées dans le graphique 3.7.

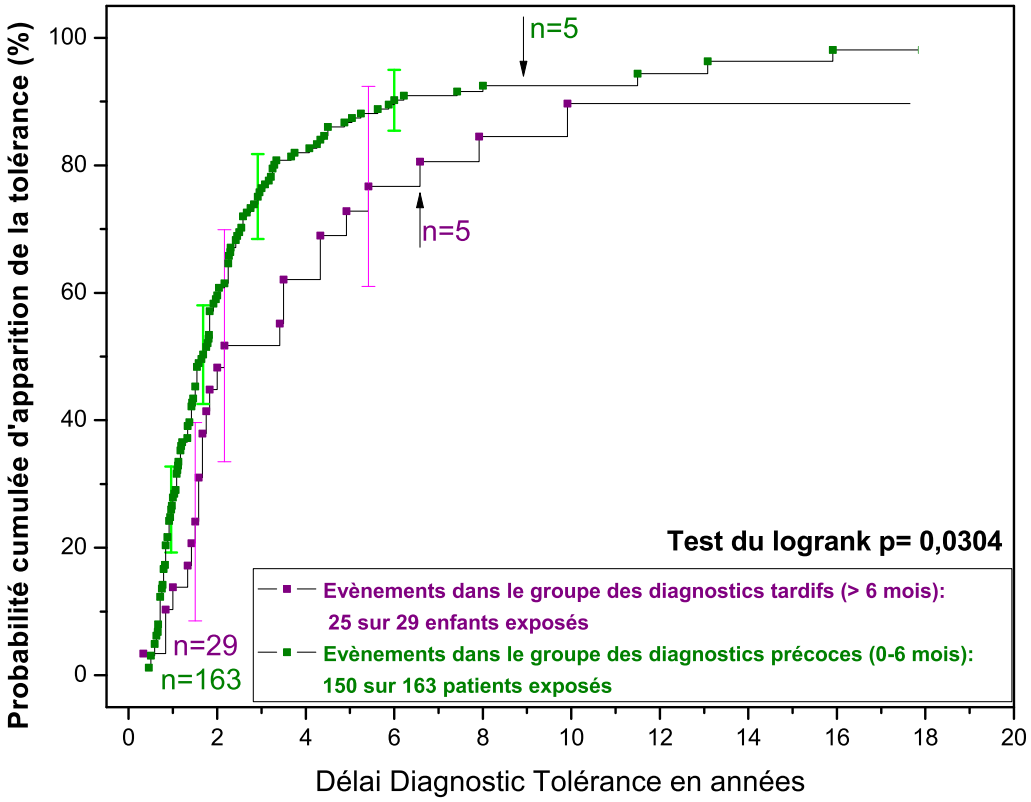


FIGURE 3.7 – Courbes de survie selon Kaplan Meier : Délai entre diagnostic et tolérance en fonction de l'âge au diagnostic. 192 patients exposés au risque au total.

3.2.4 Consommation actuelle de produits laitiers

Au moment du questionnaire téléphonique (156 répondants), nous avons pu évaluer la consommation actuelle de produits laitiers chez les patients. Il faut cependant noter que 13 d'entre eux n'ont pas encore acquis la tolérance et ne consomment donc aucun produit laitier. Nous les avons exclus des calculs suivants.

Pour le lait

Parmi les 143 enfants considérés comme tolérants pour lesquels nous avons obtenu une réponse au questionnaire, la consommation de lait est considérée comme normale (c'est à dire au moins une fois par jour) pour 90 enfants (62,9%). 38 enfants (26,6%) en consomment moins d'une fois par jour pour et finalement 15 enfants soit 10,5% n'en consomment pas du tout.

Au total, 53 enfants ont donc une consommation de lait diminuée. La raison en est un certain dégoût pour 47 d'entre eux (88,7%) alors que pour les 6 autres (11,3%), il s'agit d'une intolérance. Pourtant, ces 6 enfants ont été déclarés tolérants aux protéines du lait de vache lors du test de réintroduction.

Pour les laitages

On relève une consommation de laitages normale (c'est à dire au moins une fois par jour) pour 115 enfants (80,4%), elle est diminuée pour 10 patients (7,0%) et enfin nulle pour 18 (12,6%) des répondants au questionnaire.

On observe que 28 enfants ne consomment pas normalement des laitages en raison d'un dégoût pour 25 d'entre eux (89,3%) et en raison d'une certaine intolérance pour les 3 autres (10,7%) alors qu'ils sont pourtant considérés comme tolérants.

Pour les fromages

Concernant la consommation de fromages, elle est normale (c'est à dire au moins une fois par semaine) pour 101 patients (70,6%), diminuée pour 19 enfants (13,3%) et 23 enfants (16,1%) n'en consomment jamais.

Finalement, 42 enfants ne mangent pas normalement les fromages, dont 39 (92,9%) par dégoût et 3 (7,1%) par intolérance alors qu'ils sont censés avoir acquis cette tolérance.

Au total

Au moment du questionnaire, sur les 143 enfants tolérants pour qui nous avons pu obtenir une réponse, seuls 72 (50,3%) consomment sans restriction tous les produits laitiers. 26 enfants (18,2%) ont une consommation diminuée d'un type de produits laitiers, 29 (20,3%) ont une consommation diminuée de deux types de produits et enfin 16 patients (11,2%) ne mangent aucun produit laitier en quantité "normale".

En pratique, parmi les 53 enfants n'ayant pas une consommation normale de lait, 33 soit 62,3% consomment normalement des laitages et 24 soit 45,3% consomment normalement des fromages. Et parmi les 20 enfants qui ne consomment ni le lait ni les laitages en quantité normale, 16 soit 80% ont également une consommation de fromages diminuée ou nulle et ne consomment donc aucun produit laitier en quantité suffisante.

3.2.5 Evolution anthropométrique des patients

Selon les normes OMS

En utilisant les normes de l'OMS [23], nous avons pu calculer le poids moyen pour l'âge, la taille moyenne pour l'âge et le rapport du poids sur le poids attendu pour la taille au moment du diagnostic, de l'acquisition de la tolérance et à la date des dernières nouvelles. Le tableau 3.3 en présente les résultats. Il faut rappeler que nous ne disposons pas des mesures du poids et de la taille pour tous les enfants aux différents moments étudiés (diagnostic, tolérance, DDN). De plus, faute de normes disponibles, les calculs ne peuvent être faits que pour un âge allant jusqu'à 10 ans pour le poids et 19 ans pour la taille. Le "Poids pour Taille" ne peut être calculé que pour une taille allant jusqu'à 120 cm. Les enfants prématurés sont également exclus des calculs jusqu'à leur deuxième année.

	Diagnostic	**Tolérance**	**D.Nouvelles**
Poids (Z score)			
nombre de sujets	n= 142	n= 159	n= 110
moyenne $(+/- ET)$	$-0,59(+/-0,97)$	$-0,20(+/-0,86)$	$+0,03(+/-1,03)$
extrêmes	$[-3,00;+1,89]$	$[-3,40;+2,61]$	$[-3,40;+4,83]$
nb <-2 Z scores	9 (6,3 %)	3 (1,9%)	1 (0,9%)
nb $>+2$ Z scores	0 (0%)	1 (0,6%)	5 (4,5%)
Taille (Z score)			
sujets	n= 134	n= 151	n= 178
moyenne $(+/- ET)$	$-0,38(+/-1,12)$	$-0,25(+/-1,09)$	$+0,02(+/-1,21)$
extrêmes	$[-3,15;+2,73]$	$[-3,77;+3,24]$	$[-4,19;+3,75]$
nb <-2 Z scores	8 (6,0%)	8 (5,3%)	6 (3,4%)
nb $>+2$ Z scores	3 (2,2%)	3 (2,0%)	5 (2,8%)
"Poids pour taille"			
sujets	n= 144	n= 152	n= 62
moyenne $(+/- ET)$	$0,96(+/-0,11)$	$0,99(+/-0,09)$	$1,00(+/-0,11)$
extrêmes	$[0,72;1,29]$	$[0,63;1,26]$	$[0,63;1,37]$
nb $<0,8$	8 (5,5%)	2 (1,3%)	2 (3,2%)
nb $>1,2$	2 (1,4%)	2 (1,3%)	2 (3,2%)

TABLE 3.3 – Z scores du poids et de la taille et Poids sur Poids attendu pour la taille. Résultats calculés avec les courbes OMS [23].

Le graphique 3.8 correspond aux résultats de l'analyse de variance avec mesures répétées (méthode ANOVA). Il est important de noter que les effectifs sur lesquels nous avons pu effectuer cette comparaison sont réduits car le calcul ne peut être fait que pour les enfants pour qui on dispose des mesures et des normes correspondantes aux trois moments étudiés (Diagnostic, Tolérance et Date des dernières nouvelles). On y observe une évolution ascendante avec une différence statistiquement significative au cours du temps (diagnostic, tolérance, dernières nouvelles) pour le poids, la taille et le "poids pour taille".

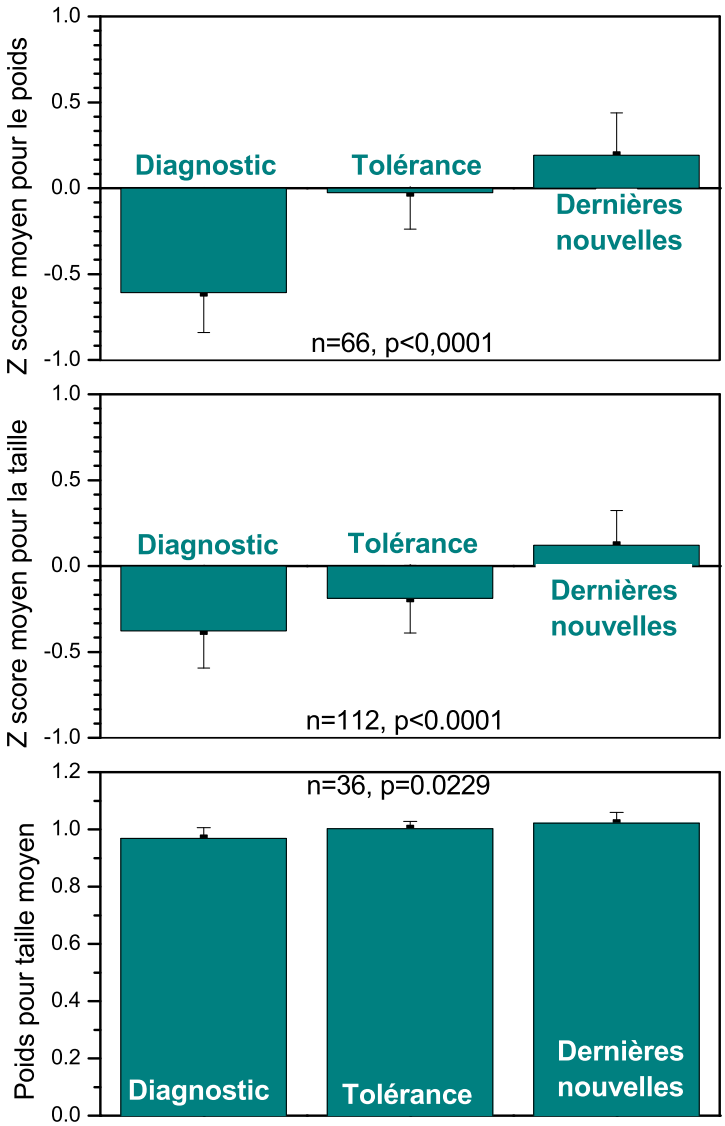


FIGURE 3.8 – Analyse de variance avec mesures répétées (ANOVA) pour le Z score du poids et de la taille et pour le poids sur poids attendu pour la taille. Résultats calculés avec les courbes OMS [23].

Selon les courbes de Sempé

En utilisant les courbes de Sempé [22], nous avons calculé le poids moyen pour l'âge, la taille moyenne pour l'âge et le rapport du poids sur le poids attendu pour la taille au moment du diagnostic, de l'acquisition de la tolérance et à la date des dernières nouvelles. Il faut rappeler que nous ne disposons pas des mesures du poids et de la taille pour tous les enfants aux différents moments étudiés. Ici, les calculs ne peuvent être faits que pour un âge allant jusqu'à 22 ans pour le poids et la taille. Le "Poids pour Taille" peut être calculé pour une taille allant jusqu'à 170 cm pour les filles et 179 cm pour les garçons. Les enfants prématurés sont également exclus des calculs jusqu'à leur deuxième année. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.4.

	Diagnostic	**Tolérance**	**D.Nouvelles**
Poids (Z score)			
sujets	n= 142	n= 164	n= 182
moyenne $(+/- ET)$	$-0,21(+/-1,11)$	$-0,25(+/-0,95)$	$+0,33(+/-1,42)$
extrêmes	$[-2,49;+2,52]$	$[-3,37;+2,39]$	$[-3,37;+8,39]$
nb <-2 Z scores	8 (5,6%)	5 (3,0%)	3 (1,6%)
nb $>+2$ Z scores	3 (2,1%)	3 (1,8%)	15 (8,2%)
Taille (Z score)			
sujets	n= 134	n= 151	n= 178
moyenne $(+/- ET)$	$-0,09(+/-1,03)$	$-0,29(+/-1,01)$	$+0,45(+/-1,29)$
extrêmes	$[-2,30;+3,46]$	$[-2,54;+3,52]$	$[-4,33;+5,37]$
nb <-2 Z scores	2 (1,5%)	2 (1,3%)	5 (2,8%)
nb $>+2$ Z scores	6 (4,5%)	5 (3,3%)	13 (7,3%)
"Poids pour taille"			
sujets	n= 138	n= 158	n= 169
moyenne $(+/- ET)$	$0,91(+/-0,10)$	$0,93(+/-0,08)$	$0,97(+/-0,13)$
extrêmes	$[0,65;1,25]$	$[0,58;1,18]$	$[0,58;1,38]$
nb $<$ 0,8	20 (15,6%)	7 (4,4%)	9 (5,3%)
nb $>$ 1,2	1 (0,7%)	0 (0%)	9 (5,3%)

TABLE 3.4 – Z score du poids et de la taille et Poids sur poids attendu pour la taille. Résultats calculés avec les courbes de Sempé [22].

Le graphique 3.9 présente les résultats de l'analyse de variance avec mesures répétées (méthode ANOVA). Il est important de noter que les effectifs sur lesquels nous avons pu effectuer cette comparaison sont réduits car le calcul ne peut être fait que pour les enfants pour qui on dispose des mesures et des normes correspondantes aux trois moments étudiés (Diagnostic, Tolérance et Date des dernières nouvelles). On y observe une évolution ascendante avec une différence

statistiquement significative au cours du temps (diagnostic, tolérance, dernières nouvelles) pour le poids, la taille et le "poids pour taille".

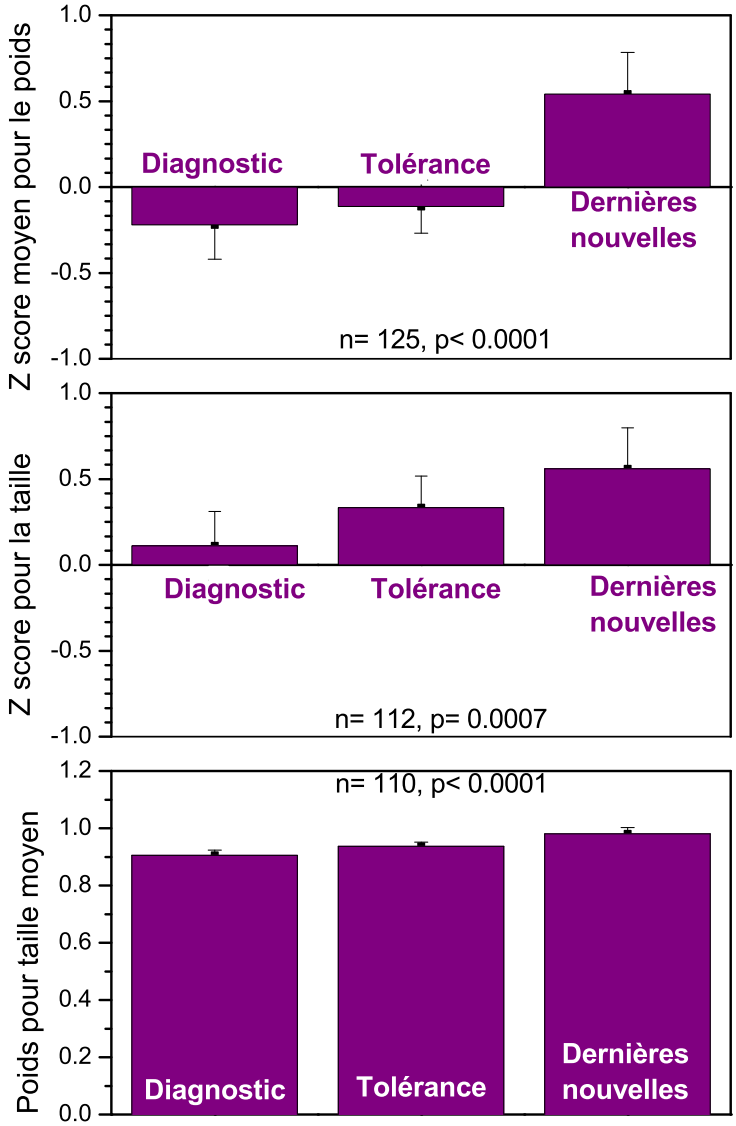


FIGURE 3.9 – Analyse de variance avec mesures répétées (ANOVA) pour le Z score du poids et de la taille et pour le poids sur poids attendu pour la taille. Résultats calculés avec les courbes de Sempé [22].

3.3 Autres manifestations allergiques

3.3.1 Allergies alimentaires

Apparition d'une autre allergie ou sensibilisation alimentaire

A la date des dernières nouvelles, selon les déclarations des parents, 118 patients sur les 192 de l'étude soit 61.5% ont présenté une réaction allergique et/ou une sensibilisation à un autre aliment que le lait. La date d'apparition n'a pu être connue que pour 37 d'entre eux. L'histogramme 3.10 présente la répartition selon l'âge d'apparition. La médiane était à 9 mois avec des valeur extrêmes allant de 0 à 12 ans.

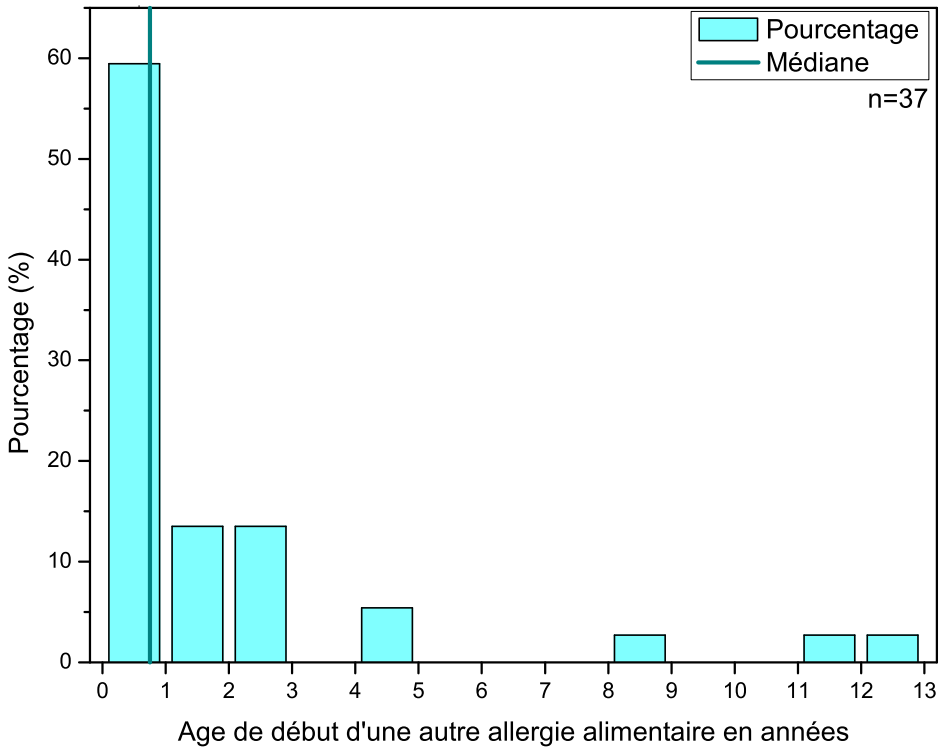


FIGURE 3.10 – Répartition des enfants selon leur âge lors de l'apparition d'une autre allergie ou sensibilisation alimentaire.

Aliments incriminés

Nous avons ensuite fait préciser aux parents les aliments auxquels les enfants sont déclarés allergiques ou sensibilisés. Les différents résultats sont exprimés en valeur absolue puis en pourcentage des 192 patients étudiés dans le tableau 3.5.

	Evictions préventives	Réactions cliniques	Total des évictions	Dont sensibilisations prouvées
Oeuf	57 (29,7%)	52 (27,1%)	**109 (56,8%)**	94 (86,2%)
Fruits à coque	39 (20,3%)	27 (14,1%)	**66 (34,4%)**	53 (80,3%)
Blé	21 (10,9%)	11 (5,7%)	**32 (16,7%)**	29 (90,6%)
Soja	21 (10,9%)	6 (3,1%)	**27 (14,1%)**	20 (74,1%)
Poisson	31 (16,1%)	12 (6,3%)	**43 (22,4%)**	27 (62,8%)
Crustacés	16 (8,3%)	5 (2,6%)	**21 (10,9%)**	15 (71,4%)

TABLE 3.5 – Différentes allergies alimentaires et sensibilisations. Nombres absolus et pourcentages du total des patients pour les trois premières colonnes, nombres absolu et pourcentages du total des évictions pour la dernière.

Pour l'oeuf, il a été exclu chez 57 enfants (29,7%) de manière préventive : soit en raison d'une sensibilisation prouvée par des RAST soit parfois simplement sur des arguments probabilistes. Pour 52 patients (27,1%), une réaction allergique a été observée, à type d'éruption principalement (44), puis de nausées ou vomissements (7) ou de douleurs abdominales (1). Au total, une éviction de l'oeuf a été mise en place pour 109 enfants soit 56,8%. La sensibilisation n'est prouvée que pour 94 d'entre eux (49%).

Concernant les fruits à coque, une éviction préventive a été réalisée pour 39 patients (20,3%). Chez 27 de nos sujets (14,1%), des symptômes cliniques ont été constatés avec 25 éruptions, 1 bronchospasme et 1 réaction à type de nausée ou vomissement. Une éviction des fruits à coque a été pratiquée pour 66 patients soit 34,4%. La sensibilisation a été montrée par des RAST ou des tests cutanés pour 53 enfants (27,6%). Les fruits à coque mis en cause sont en premier lieu les arachides, puis viennent les noisettes, noix de cajou, noix et noix de macadamia et enfin les pistaches et les noix du brésil.

Chez 21 enfants (10,9%), la farine de blé a été retirée du régime alimentaire en prévention d'une éventuelle sensibilisation. Pour 11 autres sujets (5,7%), on a pu observer une réaction clinique : éruptions (10, dont 2 chez qui une éviction préventive avait pourtant été réalisée) ou cassure de la courbe pondérale (1). Le blé a été retiré de l'alimentation pour 32 enfants (16,7%). La sensibilisation est prouvée pour 29 d'entre eux (15,1% du total).

Le soja a été responsable de réactions allergiques cutanées pour 6 enfants (3,1%). Il a également été exclu préventivement chez 21 patients (10,9%), soit un total de 27 allergies ou sensibilisations évoquées (14,1%). La sensibilisation est prouvée par des examens paracliniques dans 20 cas (10,4%).

S'agissant du poisson, il a été supprimé préventivement de l'alimentation de 31 patients (16,1%) sur des arguments de probabilité ou une sensibilisation démontrée. Pour 12 sujets, il a été considéré comme responsable d'une allergie clinique avec des manifestations variées comme des éruptions (8), nausées ou vomissements (1), choc (1) et enfin oedème de Quincke (2). On a conclu à une allergie ou sensibilisation au poisson pour 43 enfants (22,4%) et la sensibilisation est démontrée chez 27 d'entre eux (14,1%).

Les crustacés ont causé 5 éruptions cliniques (2,6%). Une éviction préventive avant toute réaction a été pratiquée pour 16 enfants (8,3%). Au total, 21 patients soit 10,9% ont été considérés comme allergiques ou sensibilisés et la preuve de la sensibilisation a été faite pour 15 d'entre eux (7,8%).

Multisensibilisation

Les histogrammes 3.11 représentent la répartition des patients de notre étude en fonction du nombre d'aliments auxquels l'enfant est déclaré allergique pour le premier et du nombre de sensibilisation alimentaires prouvées pas des tests sanguins (dosage des IgE spécifiques) ou cutanés (patchs ou pricks tests) pour le deuxième.

Pour ce qui est des suspicions d'allergies ayant conduit à un régime d'éviction (réaction clinique ou éviction préventive), 74 enfants (38,5%) n'en ont présenté aucune en dehors des protéines du lait de vache. Trente patients (15,6%) sont ou étaient allergiques à un autre aliment que le lait, 24 (12,5%) à deux autres aliments, 18 (9,4%) à trois autres aliments , 19 (9,9%) à quatre autres aliments et enfin 27 enfants (14,1%) à plus de 4 aliments. La médiane du nombre d'allergie est à 1 [0 ; 12] et la moyenne à 1,98 (± 2,03).

Pour ce qui est des sensibilisations prouvées (avec ou sans réaction clinique), 89 patients (46,4%) ne sont pas sensibilisés à d'autres aliments que le lait de vache. Il existe une sensibilisation à un autre aliment pour 29 enfants (15,1%), à deux autres aliments pour 24 sujets (12,5%), à trois aliments pour 17 (8,9%). Huit enfants (4,2%) sont sensibilisés à quatre aliments et 9 enfants (4,7%) à plus de quatre produits. La médiane du nombre de sensibilisations est à 1 [0 ; 8] et la moyenne à 1,51 (± 1,87).

On peut donc constater qu'il existe souvent des allergies multiples puisque 64 enfants soit 33,3% du total des patients sont déclarés allergiques à plus de 2 aliments en plus du lait et cette multisensibilisation est prouvée pour 49 d'entre eux (25,5% de notre population).

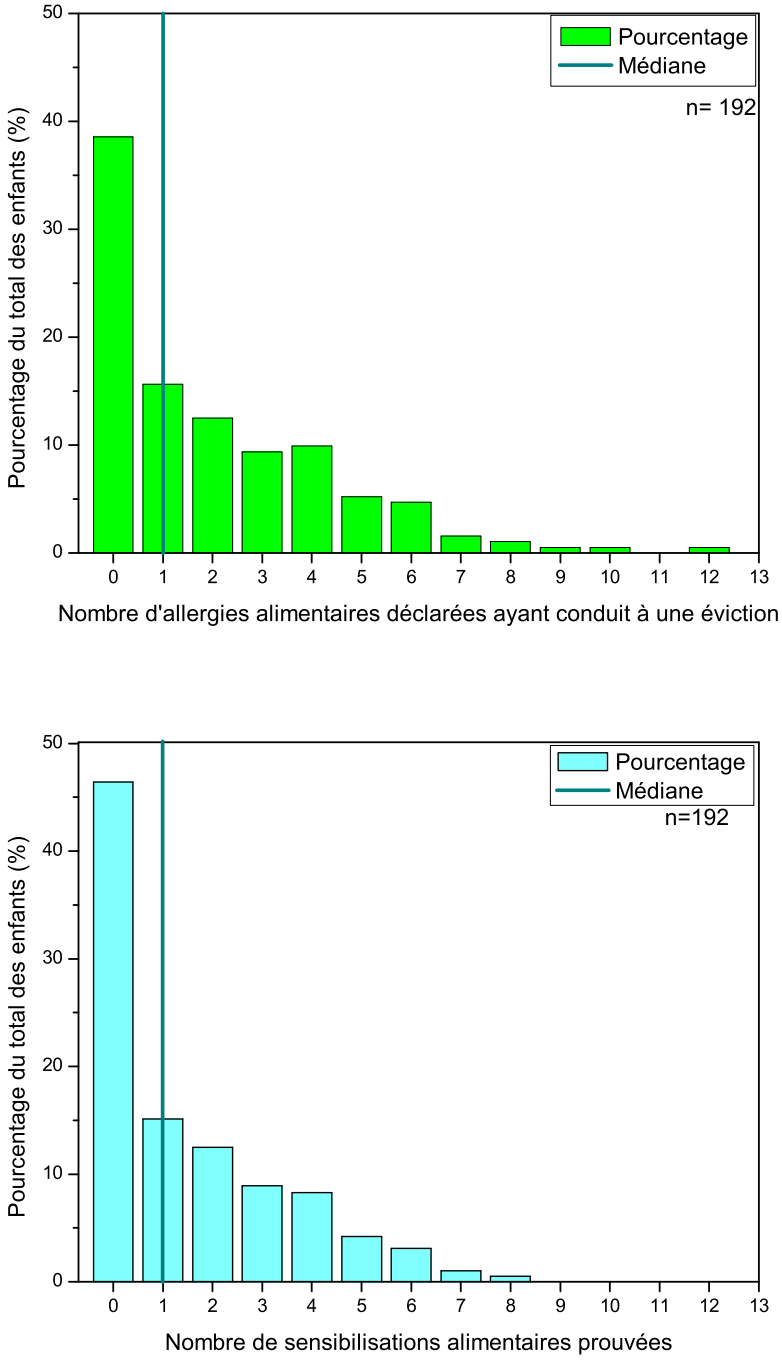


FIGURE 3.11 – Histogrammes représentant le pourcentage d'enfants en fonction du nombre d'allergies alimentaires déclarées (réaction clinique ou éviction préventive) puis en fonction du nombre de sensibilisations alimentaires prouvées, n=192.

3.3.2 Manifestations allergiques cutanées

Eczema

On a exclu dans cette partie les patients pour lesquels l'eczéma a été un des signes cliniques de l'allergie aux protéines du lait de vache, sauf si cet eczéma ne s'est pas amélioré avec le régime d'éviction. A la date des dernières nouvelles, 27 patients sur 192 soit 14,1% présentent ou ont présenté de l'eczéma. Cet eczéma a nécessité un traitement par dermocorticoïdes chez 8 d'entre eux (80% des 10 enfants pour lesquels le traitement a pu être précisé). L'âge de début n'est connu que pour 24 enfants. On constate un âge de début médian à 17,5 mois [1 à 108]. La répartition des âges pour le début des manifestations d'eczéma est représentée dans le diagramme en boîte à moustaches récapitulatif 3.12.

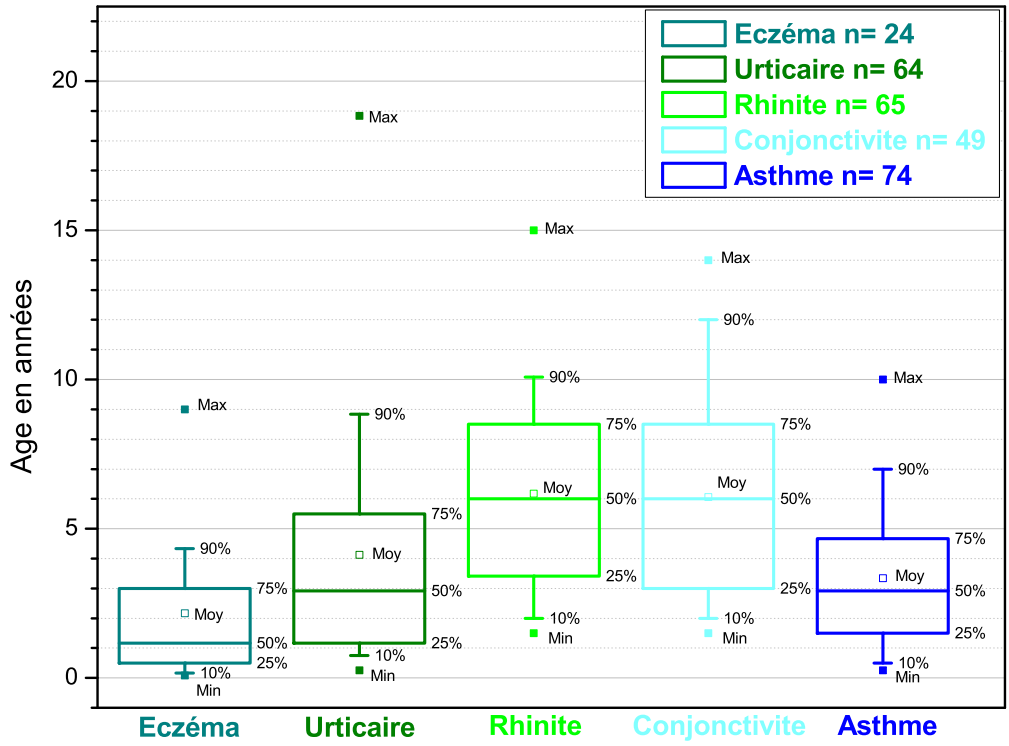


FIGURE 3.12 – Diagrammes en boîtes à moustaches représentant la répartition des âges de début des différentes manifestations allergiques.

Nous n'avons pas pu construire la courbe de survie illustrant la probabilité cumulée d'apparition d'un eczéma en fonction du temps car l'âge de début manquait pour plus de 10% des patients.

Urticaire

On a exclu dans cette partie les patients pour lesquels l'urticaire a été un des signes cliniques de l'allergie aux protéines du lait de vache, sauf si cette urticaire s'est reproduite en réaction à d'autres allergènes. Au moment des dernières nouvelles, on a pu observer au moins une réaction urticarienne chez 66 patients soit 34,4% de notre population. L'âge de début manque pour 2 patients. La médiane est à 35,5 mois (près de 3 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 3 à 226 mois (près de 19 ans). La répartition en classes d'âge apparait dans le diagramme en boîte à moustaches récapitulatif 3.12.

Pour la construction de la courbe du taux d'évènements cumulés (figure 3.13), nous avons utilisé la médiane pour deux patients dont la date de la première manifestation urticarienne n'a pu être retrouvée.

On peut constater que la probabilité cumulée d'apparition d'une urticaire est de 10,1% [IC95% 5,8 ; 14,4] dès 18 mois et 25,4% [IC95% 18,8 ; 31,9] à près de 4 ans puis elle atteint finalement 50,9% [IC95% 39,1 ; 62,8] à près de 19 ans.

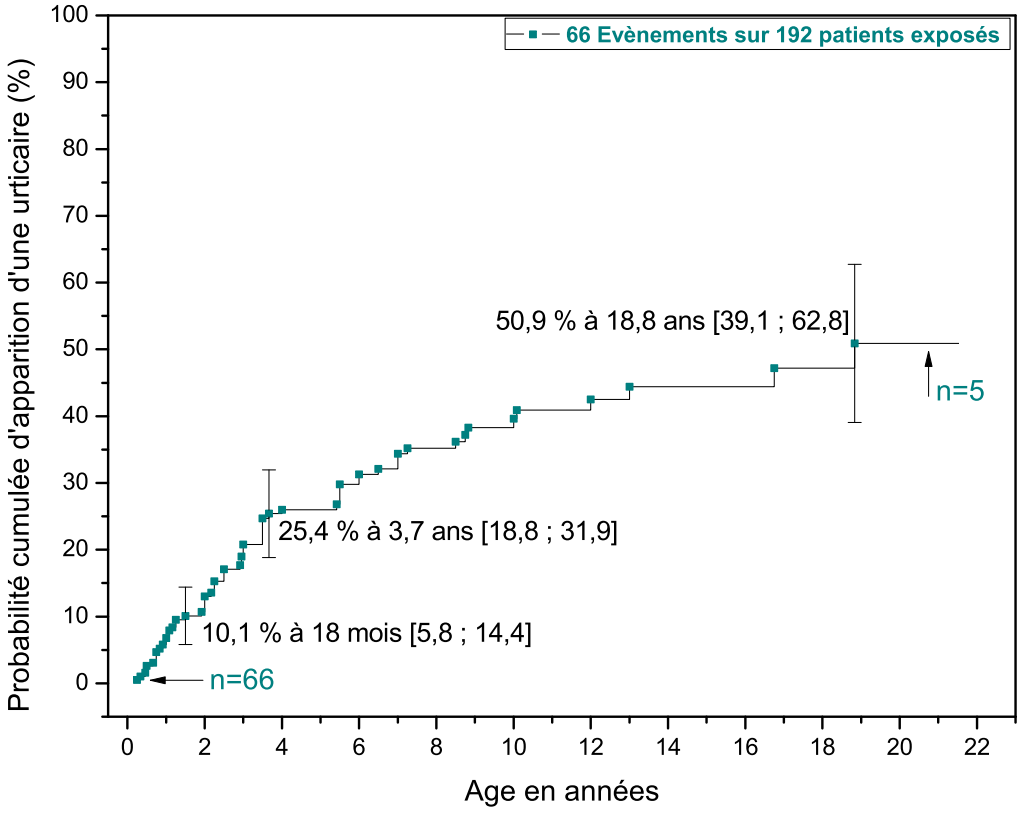


FIGURE 3.13 – Probabilité cumulée d'apparition d'une urticaire en fonction du temps. Courbe du taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

3.3.3 Manifestations respiratoires et ORL

Sensibilisation aux pneumallergènes

Sur notre population de 192 enfants, 80 soit 41,7% sont considérées comme allergiques à une ou plusieurs catégories de pneumallergènes à la date des dernières nouvelles. Cette sensibilisation est démontrée par des tests cutanés ou sanguins pour 61 d'entre eux soit 31,8% de la population totale. Le tableau 3.6 résume ces données.

Concernant les pollens, 64 enfants soit 33,3% sont déclarés par leurs parents comme étant allergiques et ceci a été établi par des patchs ou pricks tests ou des RAST pour 51 d'entre eux. La manifestation principale de cette allergie est connue pour 62 enfants : il s'agit de rhinite et/ou conjonctivite pour 32 patients (51,6%), d'un asthme pour 26 sujets (41,9%) et d'une simple toux chronique pour 4 enfants (6,5%).

Pour les acariens, une allergie est déclarée chez 41 sujets soit 21,4% et la sensibilisation a été démontrée par des examens paracliniques pour 32 d'entre eux. Cette allergie se manifeste principalement (n=37) par une rhinite ou un conjonctivite pour 11 patients (29,7%), un asthme pour 22 enfants (59,5%) ou une toux isolée pour les 4 restants (10,8%).

Enfin, s'agissant des animaux de compagnie (squames, salive, sueur, poils en fonction des animaux), le diagnostic d'allergie est posé pour 38 enfants soit 19,8% et une sensibilisation a été retrouvée chez 29 patients. Pour les 32 enfants pour lesquels on a obtenu cette information, la rhinite et/ou la conjonctivite en sont les symptômes principaux avec 19 sujets (59,4%) suivis par l'asthme avec 13 patients (40,6%).

	Enfants déclarés allergiques nombre et % du total des patients	**Sensibilisation prouvée** nombre et % des enfants suspects d'allergie
Pollens	64 (33 %)	51 (79,7 %)
Acariens	41 (21,4 %)	32 (78,0 %)
Animaux de compagnie	38 (19,8 %)	29 (76,3 %)
Au total	80 (41,7 %)	61 (76,3%)

TABLE 3.6 – Sensibilisations et réactions allergiques cliniques aux différents pneumallergènes. Nombres de patients et pourcentages.

Rhinite allergique

A la date des dernières nouvelles, on constate que 66 patients (34,4% de la population) ont développé des symptômes de rhinite allergique. L'âge de début médian est à 72 mois (soit 6 ans) avec des extrêmes allant de 18 à 180 mois (15 ans). La répartition du début des symptômes par classe d'âge est représentée dans le diagramme en boîte à moustaches récapitulatif 3.12. Nous avons pu obtenir des informations sur le traitement pour 48 enfants : un traitement a été mis en place pour cette rhinite chez 45 d'entre eux (93,8%), principalement par antihistaminiques (40 patients).

Lors de la construction de la courbe du taux d'évènements cumulés (figure3.14), il nous manquait l'âge de début pour un seul patient, pour lequel nous avons donc utilisé la médiane de la population. On observe que la probabilité cumulée d'avoir développé une rhinite allergique est de 10% à 3,4 ans [IC95% 5,5 ; 14,5] puis 25,8% à 6 ans [IC95% 18,8 ; 32,8]. Cette probabilité atteint 49% à 12 ans [IC95% 39,3 ; 58,7] et 58,1% à 15 ans [IC95% 46,7 ; 69,5].

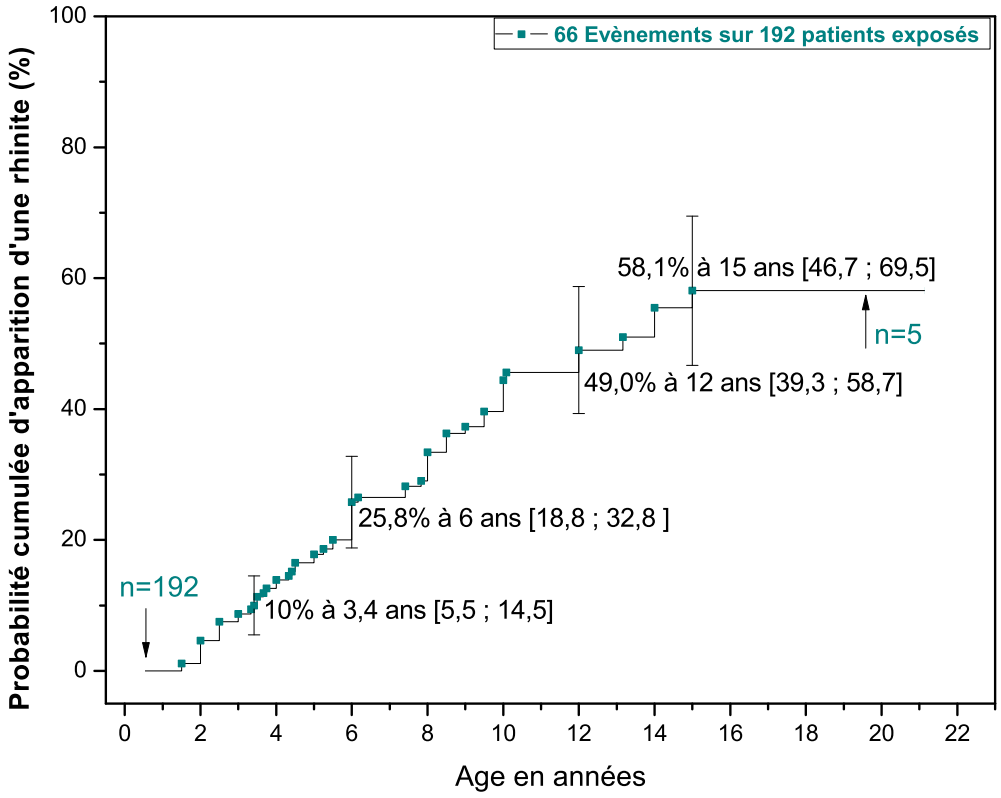


FIGURE 3.14 – Probabilité cumulée d'apparition d'une rhinite en fonction du temps. Courbe du taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

Conjonctivite allergique

Parmi nos 192 patients, 51 soit 26,6% ont ou ont eu une conjonctivite allergique au moment de la date des dernières nouvelles. Sur les 36 pour lesquels nous avons pu obtenir des précisions, 34 ont été traités pour cette atteinte (94,4%) et ce la plupart du temps par des antihistaminiques : 30 enfants soit 88,2%. L'âge de début est assez semblable à celui de la rhinite puisque la médiane est également à 6 ans (72 mois) avec des extrêmes à 18 et 168 mois (14 ans). Le diagramme en boîte à moustaches récapitulatif 3.12 en représente la distribution.

Afin de réaliser la courbe du taux d'évènements cumulés pour l'apparition de la conjonctivite (figure 3.15, nous avons utilisé la médiane de la population pour 2 patients pour lesquels l'âge d'apparition n'est pas connu. La probabilité cumulée augmente progressivement avec 20% [IC95% 13,6 ; 26,4] à 6 ans, 29,5% [IC95% 21,8 ; 37,2] un peu après 8 ans et finalement 43,4% à partir de 12 ans [IC95% 32,9 ; 54,0].

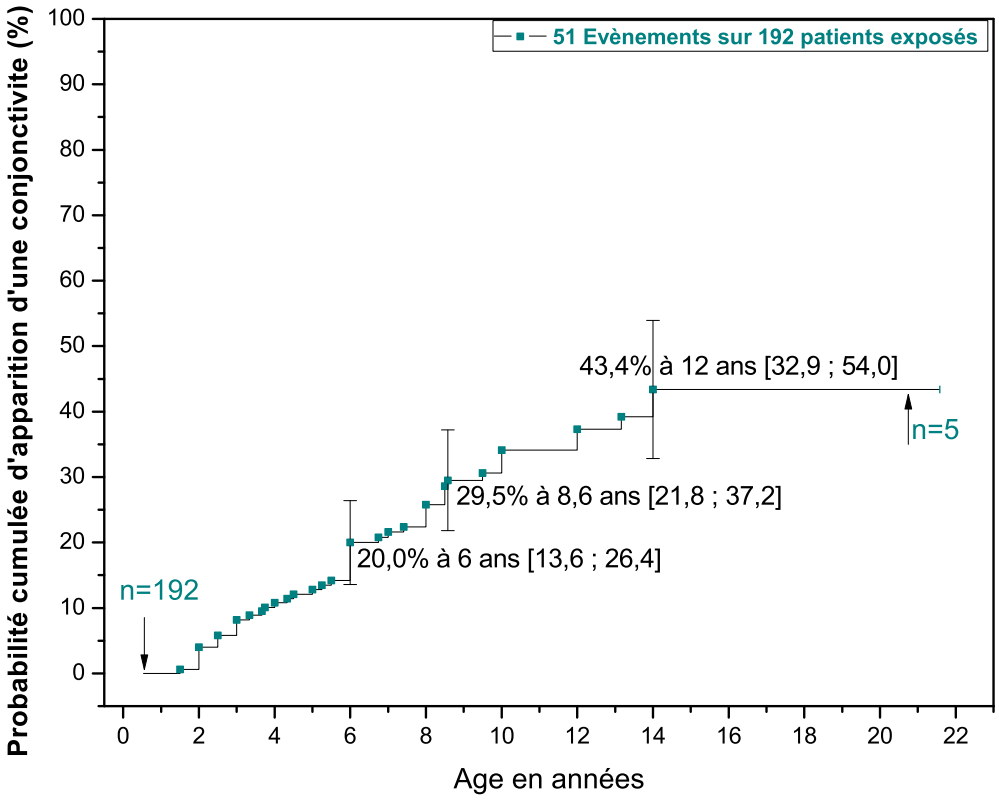


FIGURE 3.15 – Probabilité cumulée d'apparition d'une conjonctivite en fonction du temps. Courbe du taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

Asthme

A la date des dernières nouvelles, 77 enfants soit 40,1% présentent ou ont présenté des symptômes à type d'asthme ou de dyspnée expiratoire sifflante (3 épisodes ou plus). L'âge de début est très variable avec une médiane à 35,5 mois et des valeurs extrêmes allant de 3 à 120 mois (de l'hyperréactivité bronchique du nourrisson à l'asthme à proprement parler chez l'enfant plus grand). Le diagramme en boîte à moustaches récapitulatif 3.12 en présente la distribution par âges.

Des précisions sur le traitement sont apportées pour 74 patients :

- des $\beta 2$ mimétiques de courte durée d'action ont été utilisés pour 74 d'entre eux (100%)
- des $\beta 2$ mimétiques de longue durée d'action pour 15 patients (20,3%)
- des corticoïdes par voie inhalée pour 48 enfants (64,9%)
- des corticoïdes par voie générale pour 4 sujets (5,4%)
- des antihistaminiques pour 10 enfants (13,5%)
- et enfin des antileucotriènes pour 6 patients (8,1%).

Au total, 59 patients ont nécessité un traitement de fond sur les 76 pour lesquels nous avons pu répondre à la question soit 77,6%.

Nous avons ensuite tracé la courbe du taux d'évènements cumulé selon la méthode de Kaplan Meier (figure 3.16) en utilisant l'âge de début médian dans la population pour 3 patients chez qui cette valeur manquait. La probabilité cumulée d'avoir présenté l'évènement "début d'un asthme" augmente très régulièrement les premières années pour se stabiliser ensuite à partir de 8 ans. En effet, le taux d'évènements cumulés est de 9,5% à 15 mois [IC95% 5,3 ; 13,6] puis 27,4% [IC95% 20,7 ; 34,1] à 3 ans et finalement 49,0% [IC95% 40,8 ; 57,2] à 10 ans.

Pour déterminer l'impact du caractère IgE médié ou non de l'allergie sur le développement ultérieur d'un asthme, nous avons sélectionné les 181 patients pour lesquels ce statut est connu. Nous avons construit des courbes du taux d'avènements cumulés pour les deux groupes (figure 3.17). Dans le groupe IgE +, 58 évènements sont constatés sur les 151 patients exposés. Dans le groupe IgE −, on observe 16 évènements sur 30 sujets exposés. Les deux courbes sont bien distinctes avec des manifestations respiratoires plus précoces et plus fréquentes dans le groupe des allergies non IgE médiées : p calculé à 0,0111 selon le test du Logrank. Ainsi, à 3 ans, la probabilité cumulée d'apparition d'un asthme est de 25% environ dans le groupe IgE + alors qu'elle est déjà de 45% dans le groupe IgE −. De même, à l'âge de 6 ans, elle est d'un peu plus de 37% dans le groupe IgE + versus 65% dans le groupe IgE −.

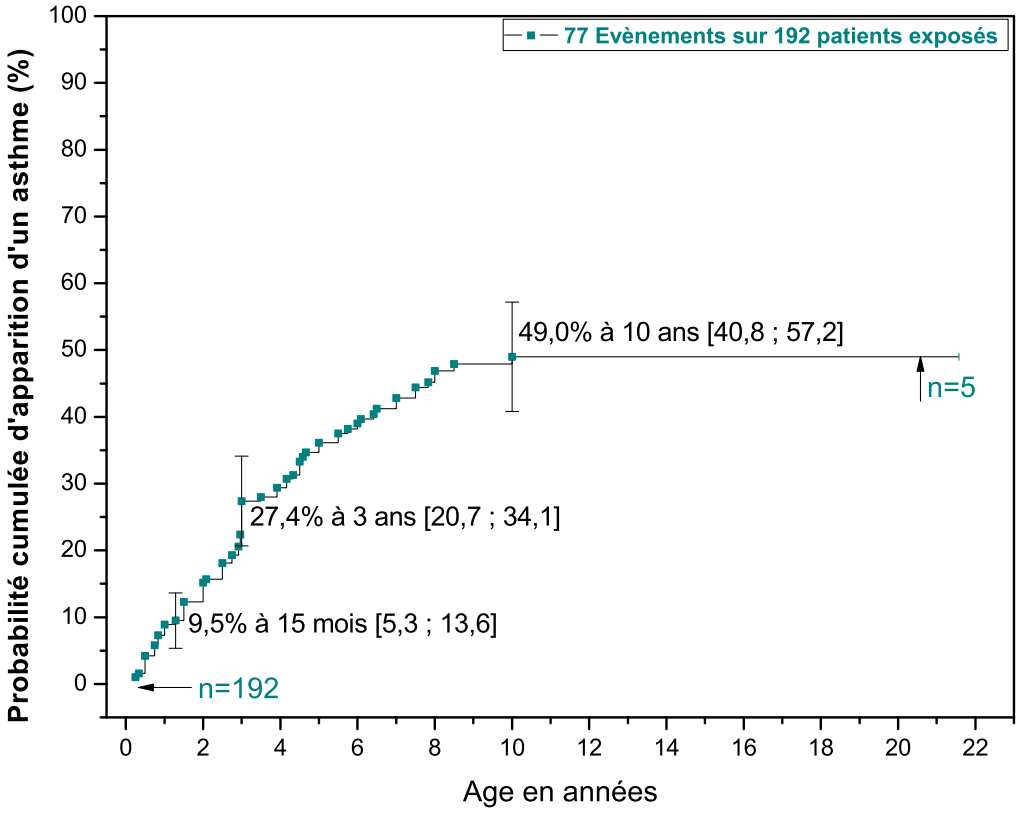


FIGURE 3.16 – Probabilité cumulée d'apparition d'un asthme en fonction du temps. Courbe du taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

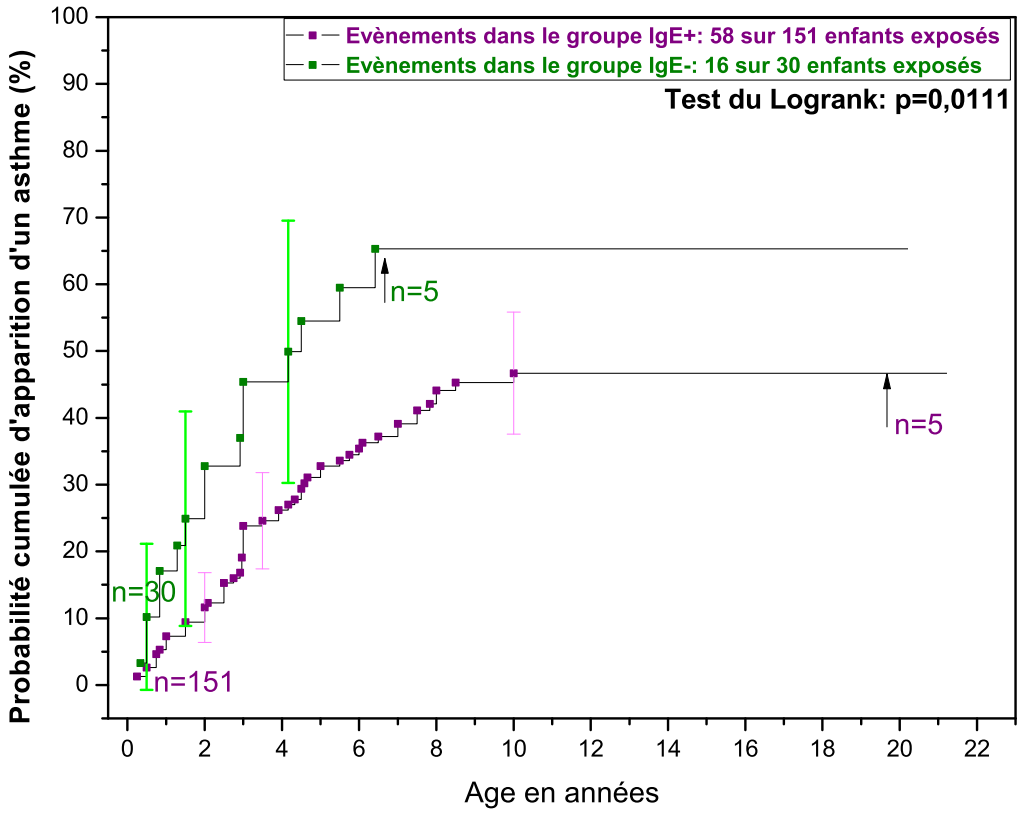


FIGURE 3.17 – Probabilité cumulée d'apparition d'un asthme en fonction du temps. Comparaison selon le statut IgE. Courbes des taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

3.3.4 Toutes manifestations confondues

Afin d'apprécier la globalité des symptômes allergiques chez nos patients, nous avons ensuite construit une courbe du taux d'évènements cumulés pour l'apparition de la première manifestation allergique après l'allergie aux protéines du lait de vache (figure 3.18). Pour cela, nous avons exclu les manifestations survenues avant le diagnostic de l'APLV qui pouvaient en être les symptômes. Sur les 192 patients étudiés, 132 soit 68,8% ont présenté au moins une manifestation atopique autre que l'allergie aux protéines du lait de vache avant la date des dernières nouvelles. L'âge de début médian est à 27 mois avec des extrêmes allant de 1 à 180 mois (8,2 ans).

La probabilité cumulée d'apparition est de 24,9% à 1 an et demi [IC95% 18,7 ; 31,1], 49,8% à un peu plus de 3 ans [IC95% 42,3 ; 57,2], puis 74,9% à 8 ans et demi [IC95% 67,8 ; 82,0] et enfin 85,3% à 15 ans [IC95% 78,2 ; 92,3].

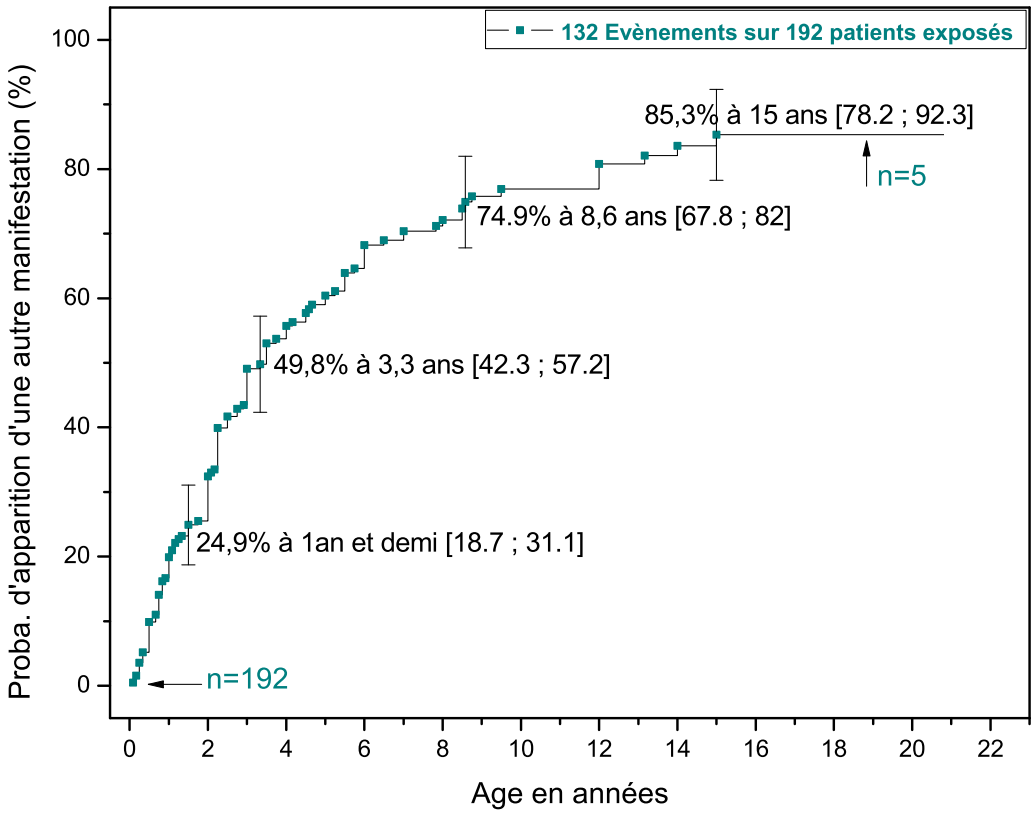


FIGURE 3.18 – Probabilité cumulée d'apparition d'une autre manifestation allergique que l'APLV en fonction du temps. Courbe du taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

En construisant des courbes séparées en fonction du caractère IgE médié ou non de l'allergie, représentées sur la figure 3.19, on note une tendance avec un test du Logrank à la limite de la significativité (p= 0,0518). L'apparition d'autres manifestations allergiques semble plus précoce dans le groupe IgE − mais les deux courbes se rejoignent au cours du temps.

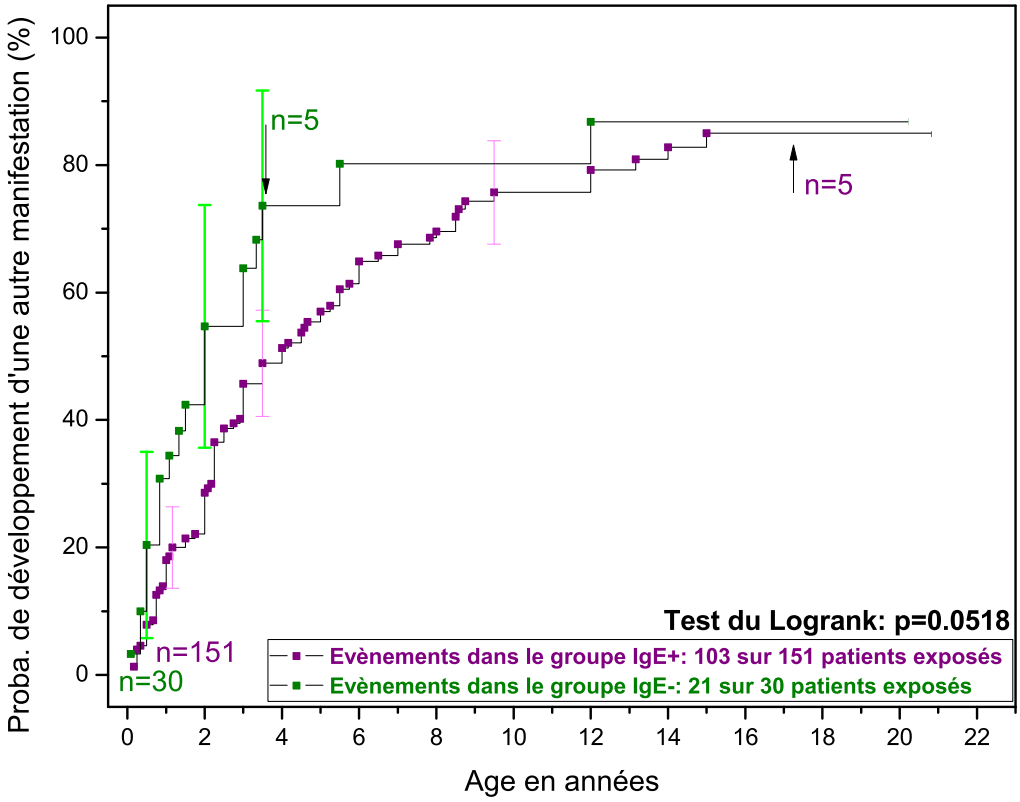


FIGURE 3.19 – Probabilité cumulée d'apparition d'une manifestation allergique en fonction du temps. Comparaison selon le statut IgE. Courbes des taux d'évènements cumulés selon la méthode de Kaplan Meier.

Chapitre 4

Discussion

Sommaire

4.1 Population étudiée 41
4.2 Acquisition de la tolérance 43
4.3 Devenir des enfants allergiques 45
4.4 En conclusion 47

L'objectif de notre étude était de décrire le devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache, en s'intéressant plus particulièrement à l'acquisition de la tolérance et au développement d'autres manifestations allergiques.

4.1 Population étudiée

Cette étude rétrospective a permis de colliger l'ensemble des cas d'enfants allergiques aux protéines du lait de vache suivis au CHU de Grenoble sur une durée de près de 20 ans. Quatre cent trente quatre dossiers ont pu être étudiés parmi les 631 dans lesquels il était fait mention d'une telle allergie. Au total, 192 enfants ont été considérés comme "allergiques vrais" en se basant sur des critères stricts rejoignant ceux récemment définis dans la littérature [5]. Le gold standard pour le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache reste le Test de Provocation Orale en double aveugle contre placebo. Pour des raisons de faisabilité, les tests sont réalisés en ouvert au CHU de Grenoble.

D'autre part, nous ne pouvions pas utiliser le TPO comme seul argument diagnostique dans la mesure où il n'avait pas été réalisé au moment du diagnostic chez une grande partie des enfants, l'anamnèse et les arguments paracliniques ayant été jugés suffisants par leur médecin. Il nous parait en effet souvent difficile d'imposer la réalisation d'un TPO à un enfant et à ses parents alors que son état de santé vient de s'améliorer sous régime d'éviction. Les critères de sélection reposaient donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques pour affirmer le diagnostic d'"allergie vraie" comme le proposent Heine [4], Benhamou [20] ou Caffarelli [14]. Au total, seuls 42,7% des enfants que nous avons sélectionné comme "allergiques vrais" avaient eu une épreuve clinique (TPO ou Test de Réintroduction) positive permettant de confirmer formellement le diagnostic. Mais il faut se rappeler que ces épreuves étaient réalisées tardivement (au moment de la réintroduction pour la plupart de nos patients), donc parfois

lorsque la tolérance était déjà acquise. En utilisant le seul critère d'une épreuve clinique positive pour sélectionner les allergiques vrais, on aurait pêché par défaut puisque 57,3% des enfants n'avaient pas eu de TPO au diagnostic et que leur première épreuve de réintroduction était finalement négative. D'où l'importance des autres critères que nous avons choisi pour sélectionner les allergiques vrais : tous les enfants n'ayant pas eu une épreuve clinique positive devaient, pour être inclus, avoir présenté à la fois une clinique évocatrice, des RAST ou des tests cutanés positifs et une disparition des symptômes sous régime d'éviction. Avec ces critères stricts, on peut encore avoir pêché par défaut dans la sélection de notre population mais ceci est préférable au fait d'inclure des patients au diagnostic douteux.

Sur l'agglomération grenobloise, la plupart des enfants suspects d'allergie aux protéines du lait de vache sont adressés à un moment donné de leur histoire au CHU pour réalisation d'un TPO ou d'un test de réintroduction. De ce fait, on peut se poser la question de la prévalence réelle de l'allergie aux protéines du lait de vache dans la population générale grenobloise. En effet, à partir de notre population et du nombre de naissances sur l'agglomération grenobloise sur la même durée, on peut calculer une prévalence allant de 0,10% (allergiques vrais) à 0,35% (tous les dossiers faisant mention d'APLV). A l'inverse, si l'on retient la prévalence couramment admise de 2% (1,9% dans l'étude de Saarinen en 2005, sur une population de 6200 nouveau nés en Finlande [10]), on peut s'interroger sur la représentativité de notre échantillon.

Dans la littérature, on retrouve la même prédominance masculine : le sex ratio est de 1,26 dans notre population, il est de 1,2 pour Jakobsson [24] ou Bishop [25]. Un sex ratio de 1,35 est retrouvé dans l'étude de Kusukoni [8] pour une population d'allergiques alimentaires (tous allergènes confondus).

L'allergie aux protéines du lait de vache s'est manifestée de manière précoce puisque l'âge médian est de 3,9 mois et que 90% des diagnostics avaient été portés avant 7 mois. L'âge moyen était à 3,5 mois dans l'étude de Martorell (sur 170 enfants allergiques aux PLV en Espagne) [26]. Les symptômes ayant conduit au diagnostic étaient essentiellement cutanés (72,9%) et digestifs (51,0%) avec une associations de ces deux types de symptômes dans 29,7% des cas. On peut se poser la question d'un éventuel biais de recrutement puisque la plupart de nos patients ont été suivis au CHU par le biais de la consultation de gastroentérologie et nutrition pédiatriques mais les enfants ayant des symptômes digestifs ne semblent par sur-représentés dans notre échantillon. En effet, Host en 2002 [1] décrivait 50 à 60% de manifestations cutanées, 50 à 60% de manifestations digestives et seulement 20% de symptômes respiratoires. On retrouve chez nos patients le début de la "marche allergique" avec un âge de diagnostic plus précoce chez les enfants ayant présenté des signes digestifs isolés (âge médian 0,8 mois) que chez ceux ayant présenté des manifestations cutanées isolées ou associées à des manifestations digestives (âge médian 4 mois).

La majorité des cas retenus (78,5%) présentaient une allergie IgE médiée ce qui pourrait être lié à un biais de sélection. En effet, le fait d'avoir eu des IgE spécifiques positives était un de nos critères pour sélectionner les enfants "allergiques vrais" et nous pourrions ainsi avoir augmenté artificiellement la proportion d'allergies IgE médiées. Cependant, dans la publication de Saarinen [10] qui a suivi 6200 nouveau nés de manière longitudinale, on retrouvait aussi 73% d'APLV IgE médiées parmi les 118 allergiques aux PLV.

Les enfants étaient majoritairement issus de familles d'atopiques : 74,9% avaient au moins un antécédent familial selon les critères de Kjellman [21]. C'était également le cas pour 70% des enfants dans l'étude de Jakobsson [24]. Pourtant, selon les calculs théoriques réalisés par Halken [27] à partir des risques d'allergie en fonction des antécédents familiaux mesurés par Kjellman [21], on attendrait plutôt un pourcentage autour de 50%. En effet, le risque pour un nouveau né d'avoir des antécédents familiaux d'atopie est de 30% (dont 5% d'antécédents biparentaux) et le risque de développer une allergie chez un enfant est de 10% s'il n'a pas d'antécédent familial, 20 à 30% s'il a un antécédent et 40 à 50% si les deux parents sont allergiques. Par un simple calcul, on arrive à la conclusion qu'un enfant allergique a 40 à 50% de chances d'avoir un antécédent allergique familial. Si nos résultats montrant que trois quarts des enfants allergiques aux protéines du lait de vache ont des antécédents familiaux d'allergie sont confirmés par d'autres études, ils conforteraient l'idée de cibler la stratégie de prévention avant tout sur les enfants à risque issus de familles d'atopiques [28].

Notre étude a pu être réalisée sur un large échantillon : 192 patients considérés comme "allergiques vrais". Un tel effectif n'avait pas pu être atteint dans les autres études sur le sujet car il s'agissait alors d'études prospectives et que le nombre de sujets allergiques suivis au long cours était plus faible (39 pour Host [12], 94 pour Saarinen [10]). Un taux de réponse important a également été obtenu (plus de 80%), nous permettant de considérer nos résultats comme représentatifs.

4.2 Acquisition de la tolérance

La stratégie de prise en charge des enfants allergiques aux protéines du lait de vache a évolué avec l'avancée des connaissances sur l'histoire naturelle de cette maladie. Notre étude portant sur 20 années, tous les enfants n'ont pas eu exactement la même prise en charge et ce notamment pour le choix du moment de la réintroduction.

Il est important de noter que les tests de réintroduction n'ont pas été envisagés à dates fixes alors que c'est souvent le cas dans la littérature (tous les 6 mois à 1 an jusqu'à 3 ans puis tous les ans). Les demandes d'hospitalisation pour réintroduction étaient faites par le biais du médecin traitant, sans délai protocolisé. La réalisation du test était ensuite décidée en fonction de la gravité initiale des symptômes, des résultats des RAST itératifs, de la demande des parents et bien sûr des possibilités

matérielles locales. De ce fait, l'âge d'acquisition de la tolérance considéré dans notre étude est peut être décalé par rapport à l'âge réel de cette acquisition. Concernant la prise en compte des résultats des RAST dans la décision, nous avons pu valider cette attitude à postériori à partir de notre casuistique [18] : lorsque les IgE spécifiques sont supérieures à 2kUI/l, le risque de réaction lors du TPO est de 50% alors qu'il est de seulement 6,5% lorsqu'elles sont inférieures à ce seuil.

Notre étude portait sur 192 enfants et la plupart ne sont devenus tolérants qu'après l'âge de 2 ans : la probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance (méthode de Kaplan Meier) est de 26,3% à 15 mois, 50,5% à 24 mois, 75,8% à 42 mois et enfin 90% à 8 ans. Dans la littérature, la proportion d'enfants tolérants était de 56% à 1 an, 77% à 2 ans et 87% à 3 ans selon Host [12] dont les critères diagnostics étaient pourtant stricts (épreuve d'éviction puis TPO). Selon Jakobsson [24], cette proportion était de 65% à 2 ans. Ces premières études semblent confirmer les réserves émises ci dessus : il se peut que nous ayons observé une acquisition de la tolérance plus tardive parce que nous n'avons pas "osé" réintroduire plus tôt. Cependant, plus récemment, Saarinen [10] trouvait un taux proche du notre (51% à 2 ans) mais il s'agissait de 118 cas d'APLV diagnostiqués sur des critères moins stricts (épreuves d'éviction).

La durée d'évolution de l'allergie aux PLV, c'est à dire le délai entre diagnostic et tolérance, était plus longue en cas de diagnostic tardif (après 6 mois) avec un p à 0,0304. Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant l'évolution de l'allergie en fonction de l'âge au diagnostic.

Nous avons ensuite étudié les facteurs pouvant influencer l'acquisition de la tolérance. Les enfants deviennent moins fréquemment tolérants et de façon moins précoce en cas d'allergie IgE médiée dans notre population (p= 0,0017). Cette différence était également retrouvée par Host [12] sur 39 cas et Saarinen [10] sur 118 cas. Par contre, nous n'avons pas retrouvé de différence dans l'acquisition de la tolérance en fonction de la présence ou non d'IgE spécifiques de la caséine. Il n'y avait pas non plus de différence entre les enfants sensibilisés uniquement à la caséine et ceux sensibilisés uniquement aux protéines solubles. Pourtant, Vila [29] a montré en 2001 que les enfants ayant acquis précocement la tolérance avaient auparavant une sensibilisation moindre à l'un des peptides de l'α caséine que ceux qui ne l'avaient pas encore acquise à un âge tardif (étude sur les sérums de deux groupes de 10 enfants). L'absence de différence dans nos résultats pourrait être expliquée par le fait que nous avons différencié les enfants sensibilisés ou non à la caséine mais que nous ne connaissions pas leur statut par rapport à ce peptide. Une autre explication pourrait être l'existence d'une population pour laquelle le risque d'allergie persistante est également élevé dans parmi nos sujets non sensibilisés à la caséine. On constate en effet que la plupart des sujets sensibilisés uniquement aux protéines solubles étaient sensibilisés à la β lactoglobuline ce qui est selon la littérature un facteur prédictif de persistance de l'allergie [30]. Si effectivement la sensibilisation à la caséine et à la β lactoglobuline sont deux facteurs de risque de persistance de l'allergie, nous avons comparé deux groupes de pronostic semblable.

Il aurait fallu pouvoir comparer les enfants présentant une sensibilisation à la caséine et/ou à la β lactoglobuline à ceux sensibilisés uniquement à l'α lactalbumine mais ces derniers n'étaient que 4 dans notre population ce qui n'était pas un effectif suffisant pour effectuer la comparaison des courbes de survie.

Notre questionnaire nous a permis d'évaluer le comportement alimentaire des enfants vis à vis des produits laitiers une fois la tolérance considérée comme acquise. Seuls 50% des enfants consommaient sans restriction tous les produits laitiers et 11% ne consommaient aucun produit laitier en quantité "normale". Cette constatation nous amène à nous interroger sur les raisons de cette non consommation. Sur le plan comportemental, un régime d'éviction prolongé pourrait avoir modifié les habitudes alimentaires et induit un certain dégoût vis à vis de l'aliment interdit et donc considéré comme "mauvais". La peur d'une réaction adverse peut également conduire certaines familles à continuer d'éviter l'aliment comme l'évoque Flammarion [17]. Outre cette explication, il pourrait persister un certain niveau d'intolérance qui permettrait la consommation de produits laitiers sans réaction importante mais avec la persistance de symptômes "à minima" lors de leur ingestion incitant l'enfant à se limiter. C'est ce que semblent évoquer d'autres études qui ont relaté la persistance de symptômes gastro-intestinaux suite à la consommation de quantités importantes de lait chez 45% des enfants à l'âge de 10 ans (versus 10 à 15% chez des témoins) [31] [32].

4.3 Devenir des enfants allergiques

Evolution anthropométrique

Nous avons montré une amélioration du statut nutritionnel et de croissance des enfants en nous basant sur les normes décrites par l'OMS [23] et par Sempé [22]. Ces deux références ont été comparées dans la littérature [33] : A la naissance, les références françaises sont proches des standards OMS. Puis on observe des différences allant de $-$ 0,8 Z score dans les premiers mois (correspondant en général au moment du diagnostic d'APLV) à + 0,8 Z score à 18 mois. Ces différences s'amenuisent ensuite jusqu'à 5 ans. Ceci explique que nos résultats exprimés selon ces deux références ne soient pas les mêmes mais on retrouve cependant des dynamiques identiques.

Nous avons été gênés dans notre interprétation par le fait que les normes de l'OMS n'allaient que jusqu'à 10 ans pour le poids et jusqu'à 120 cm pour le "poids pour taille". Une partie des calculs n'ont donc pas pu être faits pour tous les enfants et les normes de Sempé nous paraissent donc plus applicables lorsqu'il s'agit de suivre un enfant au cours du temps. La moyenne du Z score du poids selon Sempé passe de $-$ 0,21 au diagnostic à $-$ 0,25 à la tolérance et + 0,33 aux dernières nouvelles. De même, on note une amélioration du rapport du Poids sur le Poids idéal pour la taille : 20 sujets (15,6%) étaient dénutris au diagnostic, ils ne sont plus que 7 (4,4%) au moment de la tolérance et 9 (5,3%) aux dernières nouvelles. On constate qu'aux dernières nouvelles 5% des enfants ont un poids insuffisant pour la taille alors que

le nombre de sujets ayant un poids ou une taille insuffisants pour l'âge est égal à celui attendu. Ces observations ne confirment pas les craintes d'Isolauri [34] quant au risque de gêner la croissance par la mise en place d'un régime d'éviction. Ceci n'est valable que si, comme pour nos patients, il s'agit d'un régime d'éviction à base d'hydrolysat de protéines du lait de vache (ou de lait maternel avec régime d'éviction chez la mère) et que l'on contrôle régulièrement l'observance et les volumes ingérés afin qu'ils soient suffisants.

Développement d'autres allergies

Il est important de retenir qu'il s'agit d'une enquête déclarative. Le questionnaire téléphonique a été dispensé par un médecin ce qui a permis de reformuler les questions lorsque les réponses semblaient floues ou incomplètes. De même, nous avions posé pour chaque symptomatologie des questions sur la fréquence des symptômes et les traitements afin de mieux différencier diagnostic réel et simple suspicion passagère... Malgré cela, les données collectées n'ont pas fait l'objet d'un contrôle clinique et sont sujettes à sur ou sous estimation par les patients ou leurs familles. De plus, le caractère rétrospectif de l'étude peut avoir introduit un biais de mémorisation dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats.

Des allergies cliniques ou des sensibilisations à d'autres aliments que le lait ont conduit à un régime d'éviction chez 61,5% de nos patients. Les aliments incriminés étaient par ordre de fréquence l'oeuf, les fruits à coque, le poisson, puis le blé, le soja et enfin les crustacés. Dans l'étude de Host [11], 54% des enfants allergiques aux PLV avaient développé d'autres allergies alimentaires, ils étaient 60% dans l'étude de Jakobsson [24] et 75% dans celle de Bishop[25].

Trente trois pour cent des enfants étaient déclarés allergiques à plus de deux aliments autres que les protéines du lait de vache et un régime d'éviction multiple avait donc été mis en place. Cependant, on peut se poser la question de la validité de ces diagnostics et donc de la nécessité des évictions constatées. De nombreux enfants avaient été mis sous régime d'éviction en raison d'une sensibilisation biologique et sans réaction clinique notée. N'y avait il pas là plus de risques que de bénéfices ? L'étude de Flammarion [17] s'intéresse à l'amélioration de la qualité de vie après un test de réintroduction négatif et souligne la nécessité d'un suivi régulier afin de ne pas prolonger inutilement un régime d'éviction. De même, devant le fossé qui sépare sensibilisation alimentaire, allergie déclarée et allergie prouvée, E. Eller relève la nécessité de réaliser des tests de provocation orale pour obtenir un diagnostic de certitude avant de décider d'une éviction [35].

Nous avons mis en évidence une fréquence importante des autres manifestations de la série allergique. A la date des dernières nouvelles, 14,1% des enfants avaient présenté de l'eczéma (en dehors des manifestations liées au diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache) et 34,4% de l'urticaire. Les allergènes éventuels qui avaient causé ces réactions n'ont pas pu être connus pour la plupart des patients.

Pour la rhinite allergique, on relève une probabilité cumulée de 25,8% à 6 ans puis 49% à 12 ans et enfin 58,1% à 15 ans. Pour la conjonctivite allergique, la probabilité cumulée est de 20% à 6 ans et 43,4% à partir de 12 ans. Pour l'asthme, la probabilité cumulée est de 27,4% à 3 ans et elle atteint 49,0% à 10 ans et on observe que les enfants ayant une allergie non IgE médiée développent plus et plus rapidement de tels symptômes.

Les auteurs ayant étudié le devenir des enfants allergiques aux protéines du lait de vache ont démontré des résultats similaires aux notres : 41% d'asthme et 31% de rhinoconjonctivite pour Host [12], 54% d'enfants devenus asthmatiques pour Cantani [36]. Par contre, dans la littérature, les enfants ayant une allergie IgE médiée développaient plus d'asthme [37] [12] [1] [10]. Ceci va à l'encontre de nos constatations. Il est possible que nous ayons introduit un biais de classification en incluant dans notre définition de l'asthme à la fois l'asthme du nourrisson (3^{e}épisode de dyspnée sifflante dans les 2 premières années) et l'asthme à proprement parler (obstruction réversible sous bêta 2 mimétiques). De ce fait, les données ont possiblement été surestimées et surtout les enfants classés comme asthmatiques ne forment pas une population homogène ce qui pourrait expliquer nos résultats discordants.

Par rapport à la prévalence dans une population de témoins, Tikkanen [32] retrouvait des taux d'asthme et de rhinoconjonctivite 3 à 4 fois plus élevés. Dans un article tiré de l'étude ISAAC [38], la prévalence dans la population générale à l'âge de 6 - 8 ans est de 7,4% pour le Wheezing, 10,5% pour la rhinite allergique et 8,5% pour la dermatite atopique. Dans la même idée, une étude avait permis d'évaluer en 2000 la prévalence de l'asthme dans la population générale en âge scolaire de l'agglomération grenobloise [39]. Elle était de 7,6% alors que nous retrouvons un taux de 49% dans notre population. Les enfants allergiques aux PLV ont donc une prévalence plus élevée que la population générale des diverses manifestations allergiques.

4.4 En conclusion

D'après cette étude, l'APLV semble moins fréquente que décrit précédemment et il ne s'agit pas d'une maladie transitoire. La majorité des enfants normalisent leur état nutritionnel sous régime bien conduit. Comme d'autres auteurs, on observe que 50% des enfants sont tolérants à 2 ans et 75% à 3 ans et demi. On peut proposer avec un risque raisonnable une réintroduction lorsque les IgE spécifiques sont inférieures à 2 kUI/l [18] ou à partir de l'âge de 2 ou 3 ans. Mais ces enfants vont, plus que les autres, développer d'autres symptômes allergiques. Ces constatations viennent étayer l'hypothèse de la marche atopique [40] [8] [9]. Une étude prospective avec une population conséquente d'enfants allergiques aux PLV et une population témoin pourrait permettre d'affiner ces hypothèses. Cette connaissance du caractère global de la "maladie allergique" est précieuse pour le clinicien en terme de dépistage, de prévention [27] [41] et d'information des patients et de leurs familles.

Chapitre 5

Conclusion

Thèse soutenue par : Marie BARET

Titre : Devenir à Moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache.

L'allergie aux protéines du lait de vache est une pathologie très fréquente chez le nourrisson ou le petit enfant, avec une prévalence estimée entre 2 et 3% selon les études. Elle ne peut plus maintenant être considérée comme une maladie transitoire de la petite enfance mais s'avère plutôt n'être que le premier évènement de la "maladie allergique".

L'objectif principal de notre étude est de décrire le devenir à moyen et long terme des enfants présentant une allergie aux protéines du lait de vache prouvée en observant l'acquisition de la tolérance, le développement d'autres allergies alimentaires puis d'autres manifestations atopiques comme l'eczéma, l'urticaire, l'asthme, la rhinite et la conjonctivite allergique. Parmi les 434 enfants suivis pour suspicion d'allergie aux protéines du lait de vache au CHU de Grenoble entre janvier 1990 et août 2009, nous avons sélectionné les 192 patients considérés comme "allergiques vrais" (en fonction de critères cliniques, paracliniques et des résultats des tests de réintroduction ou de provocation orale). 156 familles (81,3%) ont répondu à un questionnaire téléphonique concernant la survenue de nouvelles manifestations allergiques. Pour les autres, le devenir a été analysé à la date des dernières nouvelles sur la base du dossier médical hospitalier.

Dans notre population, l'âge médian au diagnostic est de 3.25 mois [0 à 16] et l'âge médian à la date des dernières nouvelles de 8,6 ans [0,4 à 23,3]. A cette date des dernières nouvelles, en se basant sur un test de provocation orale négatif et l'évolution ultérieure, 175 patients sur 192 soit 91,1% sont devenus tolérants aux protéines du lait de vache (âge médian 23 mois). La courbe de survie de Kaplan Meier montre une probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance de 26,3% à 15 mois, 50,5% dès 24 mois puis 75,8% à 42 mois et elle atteint 97% à 16 ans. La tolérance apparait plus tardivement en cas d'allergie IgE médiée (p à 0,0017).

Au moment du questionnaire, sur les 143 enfants considérés comme tolérants pour qui nous avons pu obtenir une réponse, seuls 50,3% (72 sujets) consomment sans restriction tous les produits laitiers.

A la date des dernières nouvelles, 118 patients sur les 192 de l'étude soit 61.5% ont présenté une réaction allergique clinique et/ou une sensibilisation à un autre aliment que le lait ayant conduit à un régime d'éviction. Les aliments incriminés sont par ordre de fréquence l'oeuf, les fruits à coques, le poisson, puis le blé, le soja et enfin les crustacés.

Concernant les autres manifestations allergiques, parmi les 192 sujets étudiés, 27 soit 14,1% ont ou ont présenté de l'eczéma à la date des dernières nouvelles et 66 de l'urticaire (34,4%). Ce taux est de 34,4% (66 enfants) pour la rhinite et 26,6% (51 sujets) pour la conjonctivite allergique. Enfin, 77 enfants soit 40,1% présentent ou ont présenté de l'asthme ou des épisodes de dyspnée expiratoire sifflante. L'âge de début médian est de 35,5 mois. La courbe du taux d'évènements cumulés retrouve une probabilité d'apparition d'un asthme ou d'une dyspnée sifflante de 9,5% à 15 mois, puis 27,4% à 3 ans et finalement 49% à partir de 10 ans.

Cette étude réalisée sur une cohorte importante nous permet de conclure que les enfants allergiques aux protéines du lait de vache dans la petite enfance acquièrent pour la plupart la tolérance. Ils développent ensuite, plus que dans la population générale, d'autres symptômes du spectre allergique. On constate une influence du caractère IgE médié ou non de l'allergie sur le devenir. Cette connaissance du caractère global de la "maladie allergique" est précieuse pour le clinicien en terme de dépistage, de prévention et d'information des patients et de leurs familles. Il existe cependant des biais (caractère rétrospectif, enquête déclarative) et ces conclusions mériteraient d'être appuyées par une étude prospective à plus large échelle.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 13/7/2011

Le Doyen

JP. ROMANET

FACULTÉ DE MÉDECINE SCOLARITÉ — FACULTÉ DE MÉDECINE - UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER GRENOBLE

Le Président de Thèse

Professeur D. PLANTAZ

Professeur D. PLANTAZ
Département de Pédiatrie
CHU - B.P. 217
38043 GRENOBLE Cedex 9
04 76 76 54 69

Bibliographie

[1] Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 ;89(6 Suppl 1) :33–37. 1, 42, 47

[2] Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children : immunological outcome over 2 years. Clin Exp All. 1993 ;23(2) :124–131. 1

[3] Walker-Smith J. Cow's milk allergy : a new understanding from immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 ;90(6 Suppl 3) :81–83. 1

[4] Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 ;2(3) :217–225. 1, 41

[5] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child. 2007 ;92(10) :902–908. 1, 4, 41

[6] Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children : an expert panel perspective. J Paediatr Child Health. 2009 ;45(9) :481–486. 1

[7] Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol. 1994 ;5(5 Suppl) :1–36. 1

[8] Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. Pediatr Allergy Immunol. 2009 ;20(7) :642–647. 1, 42, 47

[9] Kaila M, Rautava P, Holmberg-Marttila D, Vahlberg T, Aromaa M, Sillanpää M. Allergy from infancy to adolescence. A population-based 18-year follow-up cohort. BMC Pediatr. 2009 ;9 :46. 1, 47

[10] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. J Allergy Clin Immunol. 2005 ;116(4) :869–875. 1, 42, 43, 44, 47

[11] Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. Allergy. 1990 ;45(8) :587–596. 1, 46

[12] Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2002 ;13 Suppl 15 :23–28. 1, 2, 43, 44, 47

[13] Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. Can Fam Physician. 2008 ;54(9) :1258–1264. 2

[14] Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children : a practical guide. Ital J Pediatr. 2010 ;36 :5. 2, 41

[15] Dupont C, Chouraqui J, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson J, Briend A, et al. Dietetic treatment of cow's milk protein allergy. Arch Pediatr. 2011 ;18(1) :79–94. 2

[16] Fourrier E. Allergy to cow's milk. Allerg Immunol. 1997 ;29 Spec No :25–27. 2

[17] Flammarion S, Santos C, Romero D, Thumerelle C, Deschildre A. Changes in diet and life of children with food allergies after a negative food challenge. Allergy. 2010 ;65(6) :797–798. 2, 45, 46

[18] Venaille A. Valeurs prédictives du dosage des IgE spécifiques sur l'acquisition de la tolérance chez les enfants allergiques aux protéines du lait de vache. Université Joseph Fourier ; 2010. 3, 11, 44, 47

[19] Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2002 ;32(1) :74–79. 4

[20] Benhamou AH, Tempia MGS, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. Swiss Med Wkly. 2009 ;139(21-22) :300–307. 4, 41

[21] Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. Acta Paediatr Scand. 1977 ;66(4) :465–471. 6, 14, 43

[22] Sempé M, Pédron G, Roy-Pernot M. Auxologie, méthode et séquences. Théraplix ed. Paris ; 1979. 7, 25, 26, 45

[23] OMS. http ://www.who.int/childgrowth/standards/fr/ - Les normes de croissance de l'enfant ; 2011. 7, 23, 24, 45

[24] Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. Acta Paediatr Scand. 1979 ;68(6) :853–859. 42, 43, 44, 46

[25] Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy : clinical outcome. J Pediatr. 1990 ;116(6) :862–867. 42, 46

[26] Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Ara MCG, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study : clinical and epidemiological aspects. Allergol Immunopathol (Madr). 2006 ;34(2) :46–53. 42

[27] Halken S. Prevention of allergic disease in childhood : clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol. 2004 ;15 Suppl 16 :4–5, 9–32. 43, 47

[28] Chouraqui J, Dupont C, Bocquet A, Bresson J, Briend A, Darmaun D, et al. Feeding during the first months of life and prevention of allergy. Arch Pediatr. 2008 ;15(4) :431–442. 43

[29] Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. Clin Exp All. 2001 ;31(10) :1599–1606. 44

[30] James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. J Pediatr. 1992 ;121(3) :371–377. 44

[31] Oranje AP, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 ;89(6 Suppl 1) :52–55. 45

[32] Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimäki A. Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age. Acta Paediatr. 2000 ;89(10) :1174–1180. 45, 47

[33] de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M. [WHO growth standards for infants and young children]. Arch Pediatr. 2009 ;16(1) :47–53. 45

[34] Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy : risk for impaired growth in young children. J Pediatr. 1998 ;132(6) :1004–1009. 46

[35] Eller E, Kjaer HF, st AH, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood : results from the DARC cohort. Allergy. 2009 ;64(7) :1023–1029. 46

[36] Cantani A, Micera M. Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 ;8(4) :153–164. 47

[37] Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. Clin Exp Allergy. 1994 ;24(12) :1137–1143. 47

[38] Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez J, González Pérez-Yarza E. Current prevalence of asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6 to 8 years old. An Esp Pediatr. 2001 ;54(1) :18–26. 47

[39] Pin I, Guerin-Develay S, Cans C, Vivier S, Pequegnot C, Lerendu B, et al. Cross-sectional study of school integration of asthmatic children in a general population sample. Arch Pediatr. 2000 ;7(8) :817–824. 47

[40] Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children : follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol. 1995 ;95(6) :1179–1190. 47

[41] Jeong KY, Lee I, Lee J, Ree H, Hong C, Yong T. Effectiveness of education for control of house dust mites and cockroaches in Seoul, Korea. Korean J Parasitol. 2006 ;44(1) :73–79. 47

ANNEXE A

Information aux parents

Madame, Monsieur

Votre enfant _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ a présenté ou a été suspect d'allergie aux protéines de lait de vache dans la petite enfance, pour laquelle il/elle a été exploré au CHU de Grenoble.

Dans le but d'étudier les modalités d'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache et d'observer le devenir de ces enfants allergiques dans le cadre de nos thèses de pédiatrie, nous nous permettons de vous solliciter pour répondre à quelques questions.

Vous trouverez dans le questionnaire ci-joint les éléments nous manquant pour pouvoir analyser le dossier de votre enfant. Ce recueil de données se fait de manière totalement anonyme.
Dans la mesure du possible, nous vous remercions de bien vouloir nous faire parvenir ce questionnaire dès que possible, même si vous ne parvenez pas à répondre à chacune de nos questions.

Vous pouvez nous renvoyer ce questionnaire par courrier, adressé à

Aude VENAILLE et Marie BARET
Secrétariat du Dr CHOURAQUI, service de pédiatrie
CHU de Grenoble
BP217
38043 GRENOBLE cedex 9

Si vous le préférez, nous pouvons vous faire parvenir une version informatique à nous renvoyer par mail, à AVenaille@chu-grenoble.fr ou MBaret@chu-grenoble.fr

En cas de nécessité ou d'absence de réponse de votre part, nous nous permettrons de vous téléphoner dans les prochaines semaines afin de recueillir ces données.

En vous remerciant de l'aide précieuse que vous pourrez apporter à l'élaboration de notre étude.

Aude VENAILLE et Marie BARET
Internes en pédiatrie

Annexe B

Questionnaire téléphonique

Nom Prénom Age Numéro dossier

Téléphone :

Dernière adresse connue :

Donnée d'introduction : .....

1. Actuellement, quel est le **poids** de votre enfant (ou dernier poids connu, avec âge correspondant) ? ..... kg

2. Quelle est sa **taille** (ou dernière taille connue, avec âge correspondant) ? ..... cm

3. Combien a-t-il de **frères et sœurs** ? .....

4. Y-a-t'il d'autres personnes **allergiques dans la famille** ? père mère fratrie

5. Quel était son âge au moment du **diagnostic d'allergie aux PLV**?.....ans.....mois

6. Quelle était alors son **poids** ?..... kg Sa **taille** ? ..... cm

7. A quel âge votre enfant a-t-il acquis la **tolérance vis-à-vis du lait de vache**, c'est-à-dire à quel âge le lait de vache a-t-il pu être réintroduit définitivement dans son alimentation ?
.....ans .....mois

Quel était alors son poids ? ..... kg sa taille ? ..... cm

8. A quel âge les **laitages** ont-ils pu être réintroduits définitivement ? .....ans ..... mois

9. A quel âge les **fromages** ont-ils pu être réintroduits définitivement ? ..... ans..... mois

10. Votre enfant a-t'il présenté de l'**asthme** (ou des épisodes de difficulté respiratoire avec sifflements) ?
Oui Non A quel âge ? .....ans ..... mois

Quelle était la fréquence des symptômes ?
1 fois/semaine ou plus au moins 1 fois par mois plusieurs fois/ an une fois/an ou moins

A-t'il (eu) un traitement ? non ttt occasionnel traitement de fond si oui, lequel.....

11. Votre enfant a-t'il présenté des épisodes de **rhinite allergique** ?
Oui Non A quel âge ? .....ans ..... mois

Quelle était la fréquence des symptômes ?
1 fois/semaine ou plus au moins 1 fois par mois plusieurs fois/ an une fois/an ou moins

A-t'il (eu) un traitement ? oui non Si oui, lequel ? .....

12. Votre enfant a-t'il présenté des épisodes de **conjonctivite allergique** ?
Oui Non A quel âge ? .....ans ..... mois

Quelle était la fréquence des symptômes ?
1 fois/semaine ou plus au moins 1 fois par mois plusieurs fois/ an une fois/an ou moins

A-t'il (eu) un traitement ? oui non Si oui, lequel ? .....

13. Votre enfant a-t'il présenté de **l'eczéma** ?
Oui Non A quel âge ? .....ans ..... mois

Quelle était la fréquence des symptômes ?
1 fois/semaine ou plus au moins 1 fois par mois plusieurs fois/ an une fois/an ou moins

A-t'il (eu) un traitement ? oui non Si oui, lequel ? .....

14. Votre enfant a-t'il présenté de l'**urticaire** ?
Oui Non A quel âge ? .....ans ..... mois

Quelle était la fréquence des symptômes ?
1 fois/semaine ou plus au moins 1 fois par mois plusieurs fois/ an une fois/an ou moins

A-t'il ou a-t-il eu un traitement ? oui non Si oui, lequel ? .....

15. Votre enfant est-il ou a-t-il été **allergique aux pollens** ?

Oui Non Quels signes a-t-il présenté ? toux asthme rhinite/conj. autre.....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Des tests (Tests cutanés ou RAST) ont-ils prouvé cette allergie? + - non faits

16. Votre enfant est il ou a-t-il été **allergique aux acariens ou à la poussière** ?

Oui Non Quels signes a-t-il présenté ? toux asthme rhinite/conj. autre.....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Des tests (Tests cutanés ou RAST) ont-ils prouvé cette allergie? + - non faits

17. Votre enfant est il ou a-t-il été **allergique aux poils d'animaux** ?

Oui Non Quels signes a-t-il présenté ? toux asthme rhinite/conj. autre.....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Des tests (Tests cutanés ou RAST) ont-ils prouvé cette allergie? + - non faits

18. Votre enfant est-il ou a-t-il été **allergique à un autre aliment** que le lait ?
Oui Non Si oui, le ou lesquel ?

- œufs ? Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- arachide, fruits secs ?

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- farine de blé ?

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- soja ?

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- poissons ?

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- crustacés ?

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

- autre ? ……

Quels signes a-t-il présenté ? éruption nausées/vomissements autre .....

Avez- vous consulté son médecin pour ce problème ? oui non
Comment l'allergie a-t-elle été prouvée ? RAST pricks tests exclusion/réintroduction

19. **Actuellement, votre enfant consomme t-il du lait** ?

Oui, tous les jours Oui, mais moins souvent

Non Si non, pourquoi ? dégoût intolérance autre : .....

20. Actuellement, votre enfant consomme t-il **des laitages** ?

Oui Non Si non, pourquoi ? dégoût intolérance autre : .....

21. Actuellement, votre enfant consomme t-il **des fromages** ?

Oui Non Si non, pourquoi ? dégoût intolérance autre : .....

ANNEXE C

Avis favorable du CECIC

Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne

Dr Christian Dualé
Chair
Centre de Clermont-Ferrand
IRB n°00005891
cduale@chu-clermontferrand.fr
Tél. 04.73.17.84.18
Fax 04.73.17.84.12

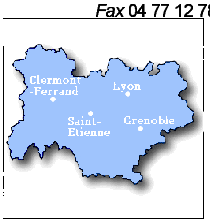
Dr Jean-Luc Cracowski
Chair
Centre de Grenoble
IRB n°00005921
cic@chu-grenoble.fr
Tél. 04 76 76 92 60
Fax 04 76 76 92 62

Dr Behrouz Kassaï
CIC Lyon
bk@upcl.univ-lyon1.fr
Tél. 04 72 35 72 31

Pr Hervé Decousus
CIC Saint Etienne
cic@chu-st-etienne.fr
Tél. 04 72 12 08 26
Fax 04 77 12 78 20

Centre d'Investigation Clinique
CLERMONT-FERRAND

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Clermont-Ferrand, le 27/07/2010

Cher Monsieur,

Nous vous prions de prendre connaissance de l'évaluation de votre projet présenté au Comité Technique du CIC en date du 28/06/2010. Cette décision a été rendue après revue de votre projet selon la loi Française sur la Recherche Biomédicale [1] et la déclaration de Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale [2].

[1] Chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.
[2] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [http://www.wma.net/f/policy/b3.htm].

Avec nos sentiments les meilleurs.

Dr Christian DUALÉ, Médecin Délégué

Pr Claude DUBRAY, Médecin Coordonnateur

Date de la réunion	28/06/2010
N° IRB	5891
Membres du CT présents	Aublet-Cuvelier B, Dualé C, Durando X, Dubray C, Kanold J, Laclautre L, Ouchchane L, Pereira B, Pickering G, Woda A.
Membres du CT excusés	Boirie Y, Cano N.
Titre du projet soumis	Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines de lait de vache.
Nom de l'investigateur principal	Chouraqui J.P.
N° de dossier IRB	2010-14
Service	Unité de Nutrition Pédiatrique
CHU de rattachement	Grenoble
Autres destinataires du courrier	CECIC

CRITERES D'EVALUATION DU PROJET	Valide	Non valide	Imprécis
Ethique concernant le projet			
Caractère courant du recueil des critères	**X**		
Utilisation courante des médicaments / dispositifs	**X**		
Caractère courant des autres pratiques cliniques	**X**		
Caractère courant des modalités de surveillance	**X**		
Effectif garantissant un résultat	**X**		
Ethique concernant le participant			
Formulaire d'information	**X**		
Non-opposition à l'exploitation des données	**X**		
Procédure d'anonymisation des données	**X**		
Déclaration nominative CNIL	**X**		
Autres (à préciser)			

Cadre règlementaire de la recherche	
Recherche biomédicale (RBM)	
Recherche sur les soins courants	
Collection biologique	
Recherche observationnelle hors RBM	**X**

Décision du CECIC	
Validé	**X**
Réserves de modifications à soumettre au CECIC	
Réserves majeures en termes d'éthique	
Reclassement en RBM ou équivalent	

ANNEXE D

Avis favorable du CCTIRS

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GENERALE POUR LA RECHERCHE ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 11.064

Intitulé de la demande : **Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines de lait de vache.**

Responsable scientifique : **Jean-Pierre CHOURAQUI**
CHU de Grenoble
Clinique Médicale de Pédiatrie
38043 GRENOBLE Cedex 03

Demandeur : **J. DEBEAUPUIS**
CHU de Grenoble
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 09

Dossier reçu le : 23.12.10

Dossier examiné le : **10 février 2011**

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, la lettre d'information initiale adressée au patient lors de la première thèse est incomplète ; elle devrait mentionner :
- les mentions légales et la référence à la loi informatique et libertés : droit d'accès aux données, droit de rectification, droit d'opposition et coordonnées de la personne auprès de qui s'exerce ces droits,
- la possibilité de refuser de participer ou le retrait de l'accord de participation à tout moment sans conséquence sur les relations avec l'équipe soignante
- la possibilité d'être tenu informé des résultats globaux de l'étude (loi du 4 mars 2002)
Une note d'information destinée aux enfants mineurs (adaptée à leur niveau de compréhension) doit être prévue.
Les coordonnées des familles (nom, prénom et n° de téléphone), nécessaires pour recontacter la famille doivent figurer sur une page à part, détachable du questionnaire pour permettre ensuite l'anonymisation de celui-ci.

Fait à Paris, le 17 février 2011

Le Président du Comité consultatif
Docteur Mahmoud ZUREIK

Devenir à moyen et long terme des enfants allergiques aux protéines du lait de vache

Résumé :

Objectif Décrire le devenir à moyen et long terme des enfants présentant une allergie aux protéines du lait de vache prouvée.

Méthodes Etude rétrospective incluant les 192 patients "allergiques vrais" sélectionnés parmi les 434 enfants suivis pour suspicion d'APLV au CHU de Grenoble entre janvier 1990 et août 2009 (en fonction de critères cliniques, paracliniques et des résultats des TPO ou des tests de réintroduction). Un taux de réponse de 81% a été obtenu au questionnaire téléphonique.

Résultats Des antécédents familiaux d'atopie sont retrouvés chez 75% des enfants. L'âge médian au diagnostic est de 3.25 mois [0 à 16] et l'âge médian à la date des dernières nouvelles de 8,6 ans [0,4 à 23,3]. A la DDN, en se basant sur un test de réintroduction négatif et l'évolution ultérieure, 91,1% des patients sont devenus tolérants aux PLV (âge médian 23 mois). Selon la méthode de Kaplan Meier, la probabilité cumulée d'acquisition de la tolérance est de 26,3% à 15 mois, 50,5% à 24 mois puis 75,8% à 42 mois et de 97% à 16 ans. Cette acquisition est plus tardive en cas d'allergie IgE médiée (p= 0,0017). Les indicateurs anthropométriques (Z score du poids, de la taille et rapport du poids sur le poids attendu pour la taille) se normalisent au fur et à mesure de l'histoire de l'enfant. Parmi les 143 enfants considérés comme ayant acquis la tolérance pour qui nous avons pu obtenir une réponse, seuls 50,3% consomment sans restriction tous les produits laitiers au moment du questionnaire. Parmi les 192 patients étudiés, 118 (61.5%) ont présenté une réaction allergique clinique et/ou une sensibilisation à un autre aliment ayant conduit à un régime d'éviction. Ces aliments sont par ordre de fréquence l'oeuf, les fruits à coque, le poisson, le blé, le soja et les crustacés. A la DDN, 27 enfants (14,1%) ont ou ont présenté de l'eczéma et 66 de l'urticaire (34,4%). Ce taux est de 26,6% (51 enfants) pour la rhinite et 34,4% (66 sujets) pour la conjonctivite allergique. Enfin, 77 enfants (40,1%) présentent ou ont présenté de l'asthme ou des épisodes de dyspnée expiratoire sifflante. La probabilité cumulée d'apparition d'un asthme est de 27,4% à 3 ans et 49% à 10 ans.

Conclusion Cette étude réalisée sur une cohorte importante nous permet de conclure que les enfants allergiques aux PLV dans la petite enfance acquièrent pour la plupart la tolérance. Ils développent ensuite, plus que les autres, d'autres symptômes du spectre allergique. Le caractère IgE médié de l'allergie influe sur son devenir. Cette connaissance du caractère global de la "maladie allergique" est précieuse pour le clinicien en terme de dépistage, de prévention et d'information des patients et de leurs familles.

Mots clés : Allergie aux protéines du lait de vache, Immunoglobulines spécifiques, Tolérance, Trophallergènes, Asthme, Rhinoconjonctivite, Marche atopique.

Medium and long-term outcome of children with cow's milk protein allergy.

Abstract :

Objectives To describe the medium and long-term outcome of children with cow's milk protein allergy (CMPA).

Methods Among the 434 children followed for suspected CMPA at the University Hospital of Grenoble from January 1990 to August 2009, 192 children were considered to have a "proved" cow's milk protein allergy (according to clinical criteria, laboratory findings and oral food challenge). More than 80% answered to our telephone interview.

Results Sixty five per cent have a family history of atopy. The median age at diagnosis is 3,25 months [0 to 16]. The median age at the latest news is 8,6 years [0,4 to 23,3]. According to a negative oral food challenge and evolution, 91,1% of patients became tolerant to cow's milk proteins (median age 23 months). Using Kaplan Meier method, the cumulative probability of achieving tolerance is 26,3% at 15 months, 50,5% at 24 months, 75,8% at 42 months and 97% at 16 years. Tolerance occurs later in children with IgE mediated allergy (p=0,0017). Weight and Height/Length for age (Z scores) and Weight for Height/Length improved from diagnosis to the latest news. Among the 143 children considered to be tolerant who replied, only 50.3% eat currently dairy products without restriction. Among the 192 patients of the study, 118 (61.5%) had a clinical allergic reaction and/or sensitization to other food which has led to an elimination diet. These foods are egg, nuts, fish, wheat, soybeans and shellfish. At the time of latest news, 27 children (14.1 %) have developed eczema and 66 urticaria (34.4%). This rate is 26.6% (51 children) for rhinitis and 34.4% (66 subjects) for conjunctivitis. An amount of 77 children (40.1%) experienced asthma or wheezing. The cumulative probability of developing asthma was 27.4% at 3 years and 49% at 10 years.

Conclusion This study involved a large cohort of children with cow's milk protein allergy. We conclude that most of them achieve tolerance during early childhood. But they are more likely than other children to develop other symptoms of allergic spectrum. The outcome is different whether the allergy is IgE mediated or not. It is valuable for clinicians to learn about the natural course of the "allergic disease" in order to prevent and detect the development of other atopic disorders. This knowledge could also be useful to inform more accurately the patients and their families.

Keywords : Cow's milk protein allergy, specific Immunoglobulin E, Tolerance, Food allergens, Asthma, Rhinoconjonctivitis, Atopic march.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.