

Place des mélanges d'acides aminés dans la prise en charge thérapeutique de l'allergie aux protéines de lait de vache par les pédiatres de Basse-Normandie

Océane Briand

► **To cite this version:**

Océane Briand. Place des mélanges d'acides aminés dans la prise en charge thérapeutique de l'allergie aux protéines de lait de vache par les pédiatres de Basse-Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02932217

HAL Id: dumas-02932217

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02932217>

Submitted on 7 Sep 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 janvier 2020

par

Mme Océane Briand
Née le 29 janvier 1993 (*Manche*)

TITRE DE LA THÈSE :

Place des mélanges d'acides aminés dans la prise en charge thérapeutique de l'allergie aux protéines de lait de vache par les pédiatres de Basse Normandie.

Président : Monsieur le Professeur Jacques Brouard

Membres : Madame le Docteur Claire Dupont

Monsieur le Professeur Bernard Guillois

Madame le Docteur Alexandra Vidal

Directrice de thèse : Docteur Claire Dupont

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------|------------------------------|---|
| M. | AGOSTINI Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | AIDE Nicolas | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | ALLOUCHE Stéphane | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | ALVES Arnaud | Chirurgie digestive |
| M. | AOUBA Achille | Médecine interne |
| M. | BABIN Emmanuel | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | BÉNATEAU Hervé | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. | BENOIST Guillaume | Gynécologie - Obstétrique |
| M. | BERGER Ludovic | Chirurgie vasculaire |
| M. | BERGOT Emmanuel | Pneumologie |
| M. | BIBEAU Frédéric | Anatomie et cytologie pathologique |
| Mme | BRAZO Perrine | Psychiatrie d'adultes |
| M. | BROUARD Jacques | Pédiatrie |
| M. | BUSTANY Pierre | Pharmacologie |
| Mme | CHAPON Françoise | Histologie, Embryologie |
| Mme | CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail |
| M. | DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. | DAO Manh Thông | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| M. | DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. | DEFER Gilles | Neurologie |
| M. | DELAMILLIEURE Pascal | Psychiatrie d'adultes |
| M. | DENISE Pierre | Physiologie |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Mme DOLLFUS Sonia | Psychiatrie d'adultes |
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. HABRAND Jean-Louis | Cancérologie option Radiothérapie |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUCZ Jean-Luc | Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire |
| M. HULET Christophe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ICARD Philippe | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| M. JOUBERT Michael | Endocrinologie |
| M. LAUNOY Guy | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE HELLO Simon | Bactériologie-Virologie |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. LUBRANO Jean | Chirurgie viscérale et digestive |
| M. MAHE Marc-André | Cancérologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MAUREL Jean | Chirurgie générale |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |
| M. PARIENTI Jean-Jacques | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |

| | | |
|------------|----------------------------|---------------------------------|
| M. | PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme | PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |
| M. | QUINTYN Jean-Claude | Ophthalmologie |
| Mme | RAT Anne-Christine | Rhumatologie |
| M. | RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |
| M. | REPESSE Yohann | Hématologie |
| M. | REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. | ROD Julien | Chirurgie infantile |
| M. | ROUPIE Eric | Médecine d'urgence |
| Mme | THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. | TILLOU Xavier | Urologie |
| M. | TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| M. | TROUSSARD Xavier | Hématologie |
| Mme | VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. | VERDON Renaud | Maladies infectieuses |
| Mme | VERNEUIL Laurence | Dermatologie |
| M. | VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | | |
|------------|----------------------------------|---------------------|
| M. | DE LA SAYETTE Vincent | Neurologie |
| Mme | DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |
| M. | GUILLAUME Cyril | Médecine palliative |
| M. | LE BAS François | Médecine Générale |
| M. | SABATIER Rémi | Cardiologie |

PRCE

| | | |
|------------|----------------------|---------|
| Mme | LELEU Solveig | Anglais |
|------------|----------------------|---------|

PROFESSEURS EMERITES

| | | |
|------------|--------------------------------|---|
| M. | HURAUULT de LIGNY Bruno | Néphrologie |
| Mme | KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. | LEPORRIER Michel | Hématologie |
| M. | VIADER Fausto | Neurologie |

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---------------------------------------|---|
| M. ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| Mme BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M. BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M. BOUVIER Nicolas | Néphrologie |
| M. COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. DE BOYSSON Hubert | Médecine interne |
| Mme DINA Julia | Bactériologie - Virologie |
| Mme DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. GUÉNOLÉ Fabian | Pédopsychiatrie |
| M. HITIER Martin | Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale |
| M. ISNARD Christophe | Bactériologie Virologie |
| M. JUSTET Aurélien | Pneumologie |
| Mme KRIEGER Sophie | Pharmacie |
| M. LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |

| | |
|-------------------------------|---|
| Mme LEVALLET Guénaëlle | Cytologie et Histologie |
| M. MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. SESBOÜÉ Bruno | Physiologie |
| M. TOUTIRAIS Olivier | Immunologie |
| M. VEYSSIERE Alexis | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|-----------------------------------|-------------------|
| Mme ABBATE-LERAY Pascale | Médecine générale |
| M. COUETTE Pierre-André | Médecine générale |
| Mme NOEL DE JAEGHER Sophie | Médecine générale |
| M. PITHON Anni | Médecine générale |
| M. SAINMONT Nicolas | Médecine générale |
| Mme SCHONBRODT Laure | Médecine générale |

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

| | |
|-------------------------------|----------------------------|
| Mme DEBRUYNE Danièle | Pharmacologie fondamentale |
| Mme DERLON-BOREL Annie | Hématologie |
| Mme LEPORRIER Nathalie | Génétique |

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Claire, de m'avoir accompagné dans ce travail. Merci pour le temps consacré et les précieux conseils. Je souhaite aussi remercier Alexandra pour son aide à l'élaboration du questionnaire et de la fiche réponse.

Je remercie également Pr Brouard pour sa bienveillance tout au long de ces années d'internat. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

De manière plus personnelle, j'adresse un grand merci à mes parents pour leur soutien inconditionnel, à la fois matériel et moral, tout au long de mes études. J'ai une pensée toute particulière pour mes mamies qui auraient été si fières de voir l'aboutissement de mes études. Je remercie l'ensemble de ma famille qui a suivi de près ou de loin ce long parcours.

Enfin je remercie mes co-internes et amis pour avoir égayer notre quotidien et je remercie particulièrement Mickaël pour son aide sur ma thèse.

Liste des abréviations

AAF : Mélange d'acides aminés

AM : Allaitement maternel

APLV : Allergie aux protéines de lait de vache

DA : Dermatite atopique

eHF : Hydrolysat extensif de protéine de lait de vache

IgE : Immunoglobuline E

PLV : Protéines de lait de vache

PMI : Protection maternelle et infantile

RGO : Reflux gastro œsophagien

SEIPA : Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

SSR : Soins de suite et de réadaptation

TPO : Test de provocation orale

Tableaux et figures

Tableau 1 : Synthèse des formules recommandées en première intention selon les symptômes présentés.

Tableau 2 : Caractéristiques des participants.

Tableau 3 : Indication de prescription d'un mélange d'acides aminés retenue en première intention.

Tableau 4 : Réponses aux questions générales sur l'APLV et les mélanges d'acides aminés.

Figure 1 : Réponses à la question II.1.

Figure 2 : Nombre de semaines avant de proposer un relais de l'hydrolysate extensif par un mélange d'acides aminés.

Figure 3 : Arbre diagnostique prise en charge de l'APLV.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| I-Introduction..... | 1 |
| II- Matériel et Méthodes | 5 |
| II.1 Étude | 5 |
| II.2 Population | 5 |
| II.3 Questionnaire et modalités de diffusion | 6 |
| II.4 Traitement des réponses | 6 |
| II.5 Critère de jugement principal | 7 |
| II.6 Analyse statistique | 7 |
| II.7 Ethique | 7 |
| III- Résultats..... | 7 |
| III.1 Caractéristiques des participants..... | 7 |
| III.2 Mélanges d'acides aminés | 8 |
| III.3 Prescription d'un bilan allergologique | 11 |
| III.4 Prise en charge de l'APLV | 12 |
| IV- Discussion..... | 13 |
| V- Conclusion..... | 15 |
| VI- Annexes..... | 19 |

I- Introduction :

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est l'allergie alimentaire la plus précoce et la plus fréquente chez l'enfant.

Sa prévalence varie de 2 à 7% selon les études et les critères diagnostiques retenus. Cependant, l'étude EuroPrévall réalisée sur 12 049 enfants avec confirmation du diagnostic par dosage des immunoglobulines E (IgE), prick test et test d'éviction – ré introduction en double aveugle a montré une prévalence de 0.54% chez les enfants de moins de 2 ans. (1)

Les symptômes sont peu spécifiques et très fréquents chez les nourrissons.

Il existe deux types d'APLV, les IgE médiées et les non IgE médiées. Les formes initialement non IgE médiées peuvent évoluer vers une APLV IgE médiée. L'APLV IgE médiée se caractérise par des symptômes de type immédiat après la consommation de lait (moins de 2h) à type d'urticaire aigüe, angioœdème, diarrhées, vomissements, rhinoconjonctivite, asthme, voire choc anaphylactique. (2) Son diagnostic est simple et repose sur la présence d'IgE spécifiques anti protéines de lait de vache (PLV) et des prick test positifs.

Il est possible de doser les IgE spécifiques lait de vache ainsi que les IgE spécifiques des protéines du lait de vache (alpha lactalbumine, beta lactoglobuline et caséine). Les concentrations varient avec l'âge. Il n'existe pas de valeur seuil définie pour poser le diagnostic, mais le suivi des concentrations est utile pour prédire la probabilité de succès de réintroduction. En effet une décroissance de 50% est un facteur favorable à l'acquisition de tolérance. (3) En revanche, un taux élevé pour la caséine est en faveur de l'absence d'acquisition de tolérance. L'APLV non IgE médiée est la plus fréquente. Elle entraîne des symptômes non spécifiques à type d'eczéma, diarrhées, régurgitations, rectorragies ou prise de poids difficile. Dans ce cas, les prick tests et IgE spécifiques sont négatifs. Les patch test au lait ne sont pas recommandés compte tenu de leur mauvaise sensibilité. (4) Le gold standard dans cette situation est l'épreuve d'éviction réintroduction consistant à mettre en place un régime d'exclusion des protéines de lait de vache pendant 2 à 4 semaines puis ré introduction au domicile. (2) Si les symptômes avaient disparu au cours du régime d'éviction et réapparaissent à la réintroduction, le diagnostic d'APLV peut être retenu et un régime d'éviction est mis en place. En revanche si les

symptômes initiaux persistent sous régime d'éviction ou au contraire avaient disparu et ne réapparaissent pas à la ré introduction, le diagnostic d'APLV ne peut être retenu et un régime normal avec protéines de lait de vache doit être repris. Un autre diagnostic est alors à rechercher. Dans certains pays cette étape est obligatoire pour le remboursement des hydrolysats, ce n'est pas le cas en France.

Il existe des formes mixtes associant symptômes IgE médiés et non IgE médiés. Dans ce cas la prise en charge diagnostique et thérapeutique prend en compte la plus sévère potentiellement des deux formes, c'est-à-dire l'allergie IgE médiée.

L'évolution naturelle se fait la plupart du temps vers l'acquisition spontanée d'une tolérance au cours des 2 premières années de vie. La tentative de ré introduction se fait après 6 mois de régime d'éviction en cas de diagnostic confirmé, à partir de l'âge de 9 mois pour l'APLV non IgE médiée et à partir de 12 mois pour l'APLV IgE médiée.(3) La réintroduction peut se faire au domicile en cas de symptômes initiaux peu sévères à modérés, elle se fait en milieu hospitalier en cas de symptômes sévères ou d'APLV IgE médiée.

La prise en charge repose sur l'éviction des protéines de lait de vache à une période de la vie où l'alimentation est principalement lactée. En cas d'allaitement maternel, il peut être poursuivi avec un régime d'éviction des PLV chez la mère et une supplémentation en calcium (1g/j) et vitamine D (800U/j) de la mère. En cas d'allaitement artificiel, un hydrolysate de caséine, un hydrolysate de protéines de lactosérum, un hydrolysate extensif de protéines de riz ou un mélange d'acides aminés peut être proposé.

Un hydrolysate extensif de PLV est par définition une formule tolérée par au moins 90% des enfants ayant une APLV prouvée. Il contient du lactosérum ou de la caséine comme source protéique avec des peptides < 1500 kDa. Cependant la taille des peptides ne permet pas de prédire leur allergénicité. Ils sont obtenus par l'association de plusieurs traitements utilisant la chaleur, les enzymes et l'ultrafiltration.

Les formules à base de soja ne sont pas recommandées en France avant l'âge de six mois d'une part car il existe des réactions croisées chez 10 à 14% des enfants et d'autre part du fait de la présence de phytates pouvant affecter l'absorption des éléments nutritifs et d'isoflavonoïdes potentiellement perturbateurs endocriniens. (5) Les hydrolysats partiels de PLV ne sont pas recommandés dans la prise en charge de l'APLV.

Il existe 4 formules à bases d'acides aminés : Alfamino® (Nestlé Health science), Néocate® (Nutricia Nutrition Clinique), Novalac amina® (Novalac SA) et Puramino® (Mead Johnson Nutrition)

Les recommandations pour la prescription de mélanges d'acides aminés sont parfois floues et contradictoires selon les pays. Il n'existe pas de recommandations françaises à notre connaissance. Une synthèse a été publiée en 2018 et cite en se basant sur les recommandations anglo-américaines de diététiciennes comme des raisons possibles de prescription d'un mélange d'acides aminés les situations suivantes : symptômes non complètement résolus lors de l'utilisation d'un hydrolysat extensif de protéine de lait de vache, croissance insuffisante/retard de croissance, nécessité d'éliminations alimentaires multiples, manifestations d'allergies alimentaires gastro-intestinales sévères et complexes, œsophagite à éosinophiles, syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), eczéma sévère, et symptômes survenant pendant l'allaitement. (6)

L'œsophagite à éosinophiles et l'anaphylaxie sont les deux situations où un mélange d'acides aminés est recommandé en première intention. (6)

Pour les autres situations, les recommandations divergent et les formules recommandées en première intention sont présentées dans le tableau 1.

Les recommandations anglo-américaines retiennent des indications limitées pour les prescriptions de mélange d'acides aminés en première intention : l'œsophagite à éosinophiles, l'anaphylaxie, et l'association de symptômes sévères cutanés, gastro intestinaux avec cassure de la croissance staturo-pondérale. (7)

Les recommandations de la NHS retiennent l'anaphylaxie, les troubles de croissance avec symptômes gastro intestinaux sévères et l'APLV chez des nourrissons allaités dont la mère souhaite interrompre l'allaitement maternel.(8)

| | DRACMA(9) (2010) | ESPGHAN (10) (2012) | Recomman- dations Suisse (2016) | Recomman- dations anglo- américaines (7) (2018) | Recomman- dations NHS (8) (2019) |
|--|---------------------|------------------------|--|--|--|
| Anaphylaxie | AAF | AAF | AAF | AAF | AAF |
| Oesophagite à éosinophiles | AAF | AAF | AAF | AAF | AAF si retard de croissance |
| Symptômes persistants sous AM avec régime bien conduit | Pas de reco | AAF | AAF | AAF en 1 ^{ère} intention si trouble de croissance, DA sévère ou symptômes gastro intestinaux sévères malgré régime / eHF | AAF |
| Allergies multiples | Pas de reco | EHF/AAF | Pas de reco | AAF si retard de croissance / eHF | Pas de reco |
| Eczéma sévère | Pas de reco | AAF | AAF | eHF | eHF |
| Symptômes avec retard de croissance | Pas de reco | AAF | AAF | AAF | AAF |
| SEIPA | eHF | AAF | Pas de reco | eHF | Pas de reco |

Tableau 1 : Synthèse des formules recommandées en première intention selon les symptômes présentés. (AAF : mélange d'acides aminés, eHF : hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache, DA : dermatite atopique, AM : allaitement maternel)

Les mélanges d'acides aminés sont recommandés en deuxième intention en cas de forte suspicion d'APLV et d'échec de la prise en charge avec un hydrolysats extensifs de PLV à 4 semaines. En effet jusqu'à 10% des nourrissons ayant une APLV prouvée ne tolèrent pas les hydrolysats extensifs de PLV. L'intolérance aux hydrolysats extensifs de PLV est plus fréquente dans l'APLV non IgE médiée.

Le rôle des mélanges d'acides aminés est probablement limité par rapport à sa fréquence d'utilisation (11). Or leur coût est 2 à 2.5 fois plus important que les hydrolysats extensifs de PLV. De plus, l'induction de tolérance est retardée chez les nourrissons sous mélange d'acides aminés ce qui implique la poursuite du régime d'éviction des PLV de manière prolongée. (12) Enfin, une étude américaine a rapporté des cas d'hypophosphatémie inexplicée avec parfois des pathologies osseuses associées chez 51 enfants âgés de 2 mois et demi à 15 ans et demi sous Neocate®. Il s'agissait d'enfants ayant des comorbidités (principalement des antécédents de prématurité et/ou pathologie gastro intestinale). L'hypophosphatémie se corrigeait avec la supplémentation en phosphore ainsi que le changement de mélanges d'acides aminés permettant d'interrompre la supplémentation (13)

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les pratiques de prescription des mélanges d'acides aminés des pédiatres de Basse Normandie dans la prise en charge thérapeutique de l'APLV. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les facteurs influençant la bonne prescription de mélange d'acides aminés, et la prise en charge globale de l'allergie aux protéines de lait de vache ainsi que les indications de prescription des bilans allergologiques.

II- Matériels et méthodes

II.1- Etude

Il s'agissait d'une étude observationnelle multicentrique transversale.

II.2- Population

Il s'agissait de l'ensemble des pédiatres thésés exerçant en libéral et/ou en milieu hospitalier en ex Basse Normandie. La liste des pédiatres a été obtenue d'une part à partir des sites web des différents hôpitaux de la région Basse Normandie pour les pédiatres hospitaliers et d'autre part à partir de la liste des invités au Séminaire de Pédiatrie Normand pour les pédiatres ayant une activité extra hospitalière.

II.2.1 - Critères de non inclusion

Les pédiatres de centre de PMI (protection maternelle et infantile) ayant un rôle de

prévention et de dépistage en première intention et les pédiatres de SSR (soins de suite et de réadaptation) ne prenant pas en charge de nourrissons de moins d'un an n'ont pas été inclus dans l'étude.

II.3- Questionnaire et modalité de diffusion

II.3.1 – Elaboration du questionnaire

Le questionnaire comportait 21 questions à choix multiples ou réponse unique réparties en 3 parties. Les 5 premières questions concernaient les caractéristiques des participants (âge, sexe, mode d'exercice, formation continue, lien avec les laboratoires). Les 6 questions suivantes étaient des questions générales sur les mélanges d'acides aminés et leurs indications. Les 10 dernières questions correspondaient à 4 situations cliniques pouvant être rencontrées en pratique clinique. Les réponses à ces questions ont été élaborées avec les dernières recommandations anglo américaines de 2018 qui étaient les dernières recommandations internationales publiées au moment de l'élaboration du questionnaire. (7)

Le questionnaire était réalisé à partir de Google Forms. Toutes les questions étaient à réponse obligatoire.

II.3.2- Diffusion du questionnaire

Le lien du questionnaire était envoyé par voie électronique à l'ensemble des pédiatres de l'ancienne Basse Normandie le 20 mars 2019. Deux phases de relance étaient réalisées à un mois d'intervalle. En l'absence d'adresse électronique des pédiatres, le questionnaire était envoyé par courrier avec une enveloppe affranchie pour le retour. Les réponses au questionnaire obtenues au 30 juin 2019 étaient analysées.

Les réponses avec commentaires étaient envoyées par messagerie électronique le 1^{er} juillet 2019.

II.4- Traitement des réponses

Les réponses étaient anonymes. Les résultats individuels ainsi que les résultats globaux étaient collectés sur Google Forms.

II.5- Critère de jugement principal

Le pourcentage de bonnes réponses pour chaque question était calculé. Les réponses aux questions 6,7, 8, 9, 10, 16, 19, 20 ,22 étaient analysées. Un point était attribué par réponse juste pour chaque question et ainsi un score de 0 à 9 était attribué à chaque participant. Il s'agissait d'avoir coché la bonne proposition si une réponse unique était attendue ou l'ensemble des propositions correctes s'il s'agissait d'une question à choix multiples. Pour la question 6, chaque proposition correcte cochée rapportait 0.25 point, et chaque proposition fautive cochée retirait 0.25 point. Le même système a été réalisé pour la question 9, avec un ratio de 0.3 point. Il n'y avait pas de note négative. Pour la question 20, 0.5 point était attribué si une seule des 2 réponses attendues avait été cochée. Pour la question 22, seule la réponse à la proposition C était étudiée pour établir le score.

II.6- Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs étaient exprimés en pourcentage et fréquence. Les paramètres quantitatifs étaient exprimés en moyenne et médiane.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'un test de Chi2 ou test de Fisher pour les petits effectifs. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Il s'agissait de comparer les caractéristiques des participants ayant obtenu la moyenne ou plus avec les caractéristiques des participants n'ayant pas obtenu la moyenne. Les variables étudiées étaient le sexe, l'âge, le mode d'exercice et le nombre de journées de formation.

II.7- Éthique

Le Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé (CLERS) du CHU de Caen a émis un avis favorable le 10 février 2019.

III- Résultats

III.1- Caractéristiques des participants

Le questionnaire a été envoyé à 134 pédiatres. Six pédiatres n'ont pas été inclus (pédiatres exerçant en PMI, en SSR et 2 pédiatres ayant participé à l'élaboration du

questionnaire). Tous les questionnaires ont pu être envoyés par messagerie électronique.

Quarante cinq pédiatres (33.6%) ont répondu au questionnaire.

Les caractéristiques des participants sont présentées dans le tableau 2.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Caractéristiques des participants | n = 45 |
| Sexe Nombre (%) | homme = 14 (31,1) Femme = 31 (68,9) |
| Age Nombre (%) | < 35 ans = 11 (24,4) 35 - 45 ans = 19 (42,2) 45 - 55 ans = 11 (24,4) > 55 ans = 4 (24,4) |
| Mode d'exercice Nombre (%) | Hospitalier = 33 (73,3) Libéral = 9 (20) Mixte = 3 (6,7) |
| Journées de formation Nombre (%) | Aucune = 1 (2,2) 1 à 3 = 16 (35,6) 4 à 6 = 16 (35,6) 6 à 8 = 6 (13,3) > 8 = 6 (13,3) |
| Laboratoires Nombre (%) | Oui = 42 (93,3) Non = 3 (6,7) |

Tableau 2 : Caractéristiques des participants

III.2- Les mélanges d'acides aminés

III.2.1- Score obtenu aux 9 questions

La moyenne des notes obtenues était de 3.1/9. La note la plus faible était de 1/9 et la note la plus élevée était de 6/9.

III.2.2- Réponses aux questions concernant les prescriptions de mélanges d'acides aminés

Vingt huit pour cent (13) des pédiatres ont sélectionné l'ensemble des mélanges d'acides aminés commercialisés en France. Les résultats sont présentés dans la figure 1.

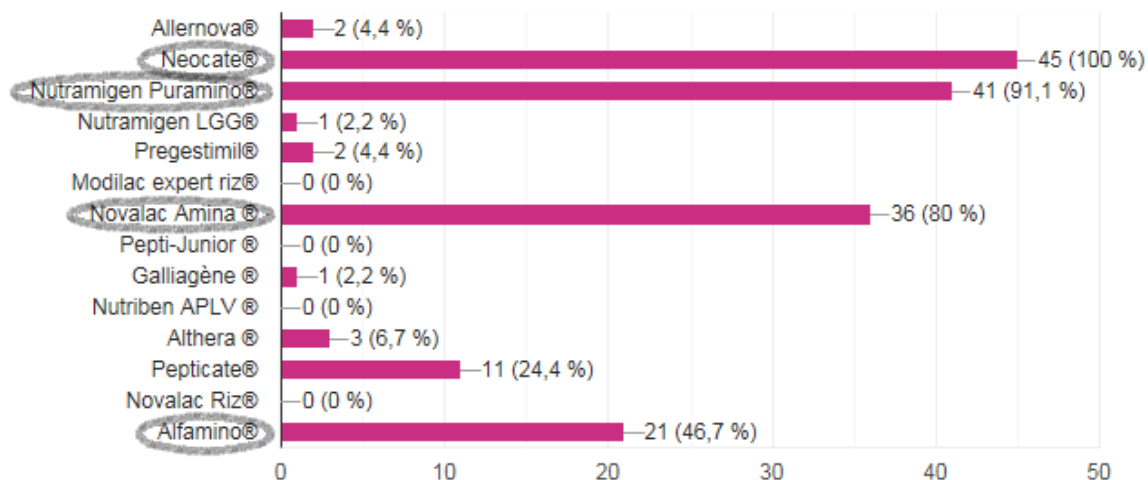


Figure 1 : Réponses de la question II.1 : il s'agissait d'avoir coché les préparations à base de mélanges d'acides aminés parmi les préparations sans PLV proposées.

Les indications de prescription en première intention de mélanges d'acides aminés retenues par les pédiatres participants sont présentées dans le tableau 3. Aucun pédiatre n'a coché les 3 bonnes indications.

| Indication de mélanges d'AA en première intention | Nombre de réponse (%) |
|--|-----------------------|
| Anaphylaxie | 24 (53,3) |
| Oesophagite à éosinophile | 14 (31,1) |
| APLV IgE médiée | 6 (13,3) |
| ATCD familiaux d'APLV sévère | 4 (8,9) |
| Nourrissons allaités ne répondant pas au régime d'éviction maternel | 13 (28,9) |
| Association de symptômes sévères avec mauvaise prise de poids | 10 (22,2) |
| SEIPA | 27 (60) |
| RGO sévère | 4 (8,9) |

Tableau 3 : Indication de prescription d'un mélange d'acides aminés retenue en première intention.

Les réponses aux questions portant sur les caractéristiques générales des mélanges d'acides aminés et de l'APLV sont présentées dans le tableau 4.

| Questions | Propositions | Réponses Nombre (%) |
|---|------------------------------|---------------------|
| Pourcentage de nourrissons présentant des symptômes persistants sous eHF | 10% | 29 (64,4) |
| | 20% | 3 (6,7) |
| | 30% | 2 (4,4) |
| | 40% | 1 (2,2) |
| | Ne sait pas | 10 (22,2) |
| Il y a plus d'intolérance aux eHF dans l'APLV IgE médiée que dans l'APLV non IgE médiée | VRAI | 8 (17,8) |
| | Faux, c'est l'inverse | 5 (11,1) |
| | Faux, c'est identique | 6 (13,3) |
| | Ne sait pas | 26 (57,8) |

Tableau 4 : Réponses aux questions sur les caractéristiques générales de l'APLV et des mélanges d'acides aminés. (eHF : hydrolysate extensif de PLV)

Quarante pour cent des pédiatres (18) ont attendu 4 semaines pour proposer un mélange d'acides aminés en cas de persistance des symptômes sous hydrolysate extensif de protéines de lait de vache avec forte suspicion clinique d'APLV conformément aux recommandations. Les résultats sont présentés dans la figure 2.

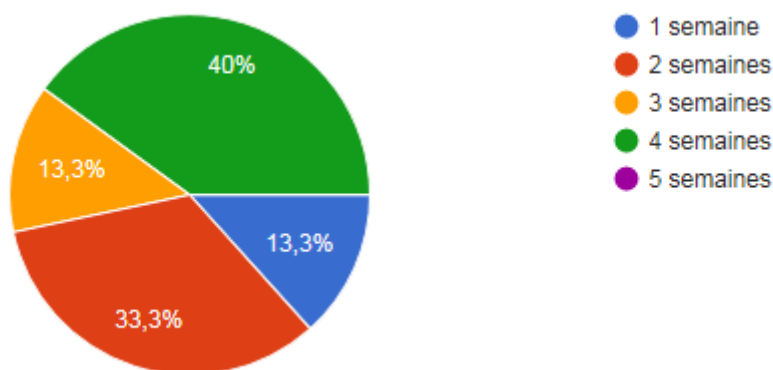


Figure 2 : Nombre de semaines avant de proposer un relais de l'hydrolysate extensif par mélange d'acides aminés.

Vingt quatre pour cent des pédiatres (11) ont proposé un mélange d'acides aminés en cas d'échec à 4 semaines du régime d'éviction maternel des protéines de lait de vache pour des symptômes à type de rectorragie et 4,4% (2) ont proposé un hydrolysate extensif de PLV alors que dans ce contexte c'est le type de préparation indiqué en première intention. En revanche, un mélange d'acides aminés est proposé par seulement 20% (9) des pédiatres pour une association de symptômes gastro intestinaux et cutanés avec mauvaise prise de poids après échec du régime d'éviction maternel bien conduit alors qu'il s'agit du type de lait à utiliser en première intention.

Aucun pédiatre n'a proposé de mélange d'acides aminés en cas d'apparition de vomissements au deuxième biberon de lait en relais de l'allaitement maternel conformément aux recommandations européennes.

Quatre vingt six pour cent des pédiatres (39) ont proposé un mélange d'acides aminés à 4 semaines de l'échec de la prise en charge par hydrolysate extensif de protéines de lait de vache en cas de forte suspicion d'APLV non IgE médiée conformément aux recommandations.

Un mélange d'acides aminés est poursuivi après 4 semaines même en l'absence d'amélioration des symptômes par 37.8% (17) des pédiatres alors que dans ce contexte le diagnostic d'APLV peut être éliminé.

III.2.3 – Facteurs associés à l'obtention d'un meilleur score selon les caractéristiques des participants

Aucune différence significative entre les 2 groupes (comparant les participants ayant obtenu plus de la moyenne et ceux ne l'ayant pas obtenue) n'a été mise en évidence que ce soit pour le sexe, l'âge, le mode d'exercice ou le nombre de journées de formations auxquelles ont assisté les pédiatres ayant répondu au questionnaire avec respectivement des valeurs de p-value à 0.14, 0.85, 0.66, et 0.25.

III.3- Prescription d'un bilan allergologique

En cas d'eczéma sévère, un bilan allergologique est prescrit par 62.2 % des pédiatres (28) alors que dans ce contexte il n'y a pas d'indication.

Vingt pour cent (9) des pédiatres interrogés ont prescrit un bilan allergologique avec

les principaux allergènes alimentaires chez un nourrisson avec alimentation lactée exclusive alors que les symptômes ont complètement régressé sous mélange d'acides aminés et 53.3 % (24) ont demandé un bilan allergologique en cas de persistance des symptômes sous mélange d'acides aminés alors qu'il n'y a pas d'indication dans ce contexte.

III.4- Prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache

Un régime sans protéine de lait de vache (hydrolysat extensif de PLV ou hydrolysat extensif de protéines de riz) est prescrit par 68.9 % des pédiatres en cas d'eczéma sévère sans cassure de la courbe staturo pondérale associée alors que la poursuite du lait premier âge est indiquée avec un traitement symptomatique de la dermatite atopique.

Vingt et un pédiatres (46.7%) ont exclu le diagnostic d'APLV en cas de persistance des symptômes chez un nourrisson allaité avec régime d'éviction des protéines de lait de vache maternel bien conduit à 4 semaines alors qu'il est recommandé dans ce contexte d'essayer un hydrolysat extensif ou un mélange d'acides aminés selon le type de symptômes avant d'exclure le diagnostic d'APLV.

En cas de vomissement après la prise du deuxième biberon de lait en relais de l'allaitement maternel, 80 % (36) des pédiatres ont proposé de reprendre l'allaitement maternel sans régime d'éviction conformément aux recommandations.

Une épreuve d'éviction/réintroduction des protéines de lait de vache au domicile a été demandée par seulement 8.9 % des pédiatres afin de confirmer le diagnostic d'APLV non IgE médiée. Cinquante et un pour cent des pédiatres (23) ont demandé un test de provocation orale (TPO) à l'hôpital même en l'absence d'amélioration des symptômes sous mélange d'acides aminés à 4 semaines avec IgE négative. Dans ce contexte, le lait premier âge peut être repris au domicile sans TPO puisque le diagnostic est exclu. Un régime d'éviction maternel des protéines de lait de vache et bovine a été demandé par 15.6% (7) en première intention et par 42.2% (19) en cas d'échec de la prise en charge initiale à 4 semaines alors que le régime d'exclusion des protéines bovines n'est pas indiqué.

Le lait de soja n'a jamais été prescrit conformément aux recommandations.

IV- Discussion

Nous avons pu constater que les indications de prescription de mélanges d'acides aminés sont méconnues. Ils sont notamment sous utilisés dans les situations d'association de symptômes avec retard de croissance staturopondérale. Le retard de croissance staturopondérale est fréquent dans l'APLV. Ainsi dans une étude brésilienne 16.8% des nourrissons de moins de 6 mois avaient un poids inférieur à – 2DS et 27.8% avaient une taille inférieure à -2 DS (14). Il est recommandé dans cette situation de prescrire en première intention un mélange d'acides aminés bien que les résultats d'études soient contradictoires.(7) Certaines études ne mettent pas en évidence de meilleur rattrapage staturopondéral sous mélange d'acides aminés mais deux études ont montré que l'utilisation d'un mélange d'acides aminés dans cette indication permettait un meilleur rattrapage de taille sans toutefois mettre en évidence de différence significative sur le gain de poids. (15, 16) Une étude récente a montré une augmentation significative du Z-score pour le poids après 12 semaines de mélanges d'acides aminés (17). Dans ce contexte, les recommandations anglo-américaines préconisent également un mélange d'acides aminés en deuxième intention en cas d'amélioration des symptômes sous hydrolysat extensif sans rattrapage de poids.

L'anaphylaxie est une situation rarement rencontrée dans le cadre de l'APLV mais il est recommandé de prescrire en première intention un mélange d'acides aminés compte tenu de la gravité de la réaction bien qu'il n'y ait à ce jour pas de preuve.

Les mélanges d'acides aminés sont également sur-prescrits dans certaines situations. Ainsi 60% des pédiatres ont prescrit un mélange d'acides aminés en première intention en cas de SEIPA. Or dans cette situation, bien que les recommandations internationales soient également divergentes, un hydrolysat extensif est recommandé en première intention dans les dernières recommandations anglo-américaines.

De plus 37.8 % des pédiatres poursuivent un mélange d'acides aminés même en l'absence d'amélioration des symptômes à 4 semaines. Dans ce contexte, le diagnostic d'APLV doit être éliminé et un lait premier âge classique doit être repris. En cas d'allaitement maternel, la prévalence de l'APLV est estimée à 0,5 %. Dans notre étude, 28.9% des pédiatres ont prescrit en première intention un mélange

d'acides aminés en cas de persistance des symptômes sous régime maternel bien conduit. Dans cette situation, en l'absence de cassure de la croissance staturopondérale, les recommandations américaines préconisent un hydrolysats extensif. Cependant, les recommandations sont encore une fois divergentes puisque les recommandations anglaises et suisses préconisent un mélange d'acides aminés dans cette situation s'appuyant sur le fait que le taux de B Lactoglobuline détecté en très faible quantité dans le lait maternel est présent en quantité similaire dans les hydrolysats extensifs. Les recommandations ne peuvent s'appuyer que sur quelques études observationnelles puisqu'il n'y a pas d'études randomisées comparant l'évolution des symptômes sous lait maternel, hydrolysats extensif ou mélange d'acides aminés pour des raisons éthiques. (7)

On a également mis en évidence plusieurs méconnaissances dans la prise en charge globale de l'APLV. Ainsi, 64 % des pédiatres n'ont pas réalisé de test diagnostique par épreuve d'éviction-ré-introduction. Cependant, l'épreuve d'éviction ré introduction est difficile à faire accepter par les parents en pratique. En effet dans une étude contrôlée randomisée dans laquelle les parents avaient accepté le protocole d'étude incluant une épreuve de ré introduction des PLV pour confirmation du diagnostic, 29.5% des parents l'ont finalement refusée devant l'amélioration des symptômes de l'enfant. (18)

Les bilans allergologiques sont également sur-prescrits, ainsi 62.2% des pédiatres interrogés ont prescrit un bilan allergologique en cas d'eczéma chez un nourrisson avec alimentation lactée exclusive. Or dans cette situation, le bilan allergologique pourrait mettre en évidence des sensibilisations pouvant conduire à mettre en place un régime alimentaire restrictif et contraignant non justifié.

Une étude similaire à la nôtre a été réalisée en Turquie au cours de laquelle 410 pédiatres volontaires participant à un congrès de pédiatrie ou d'allergologie ont répondu à un questionnaire. Les indications de prescription de mélange d'acides aminés retenues par les pédiatres étaient l'APLV chez un nourrisson avec allaitement mixte, l'anaphylaxie (58.8%), l'entéocolite (40.7%), les allergies multiples (52%) et les enfants à risque (40.2%) (19)

Une des limites de notre étude repose sur l'absence de recommandations françaises disponibles sur les indications de prescription de mélange d'acides aminés. Nous

avons donc utilisé comme référentiel les dernières recommandations anglo-américaines de 2018. (7)

Le taux de participation est de 33.6% comparable avec d'autres études de ce type. Cependant les pédiatres libéraux ont peu répondu au questionnaire avec seulement 22% de participation. Or les pédiatres libéraux sont en première ligne pour la prise en charge de l'APLV.

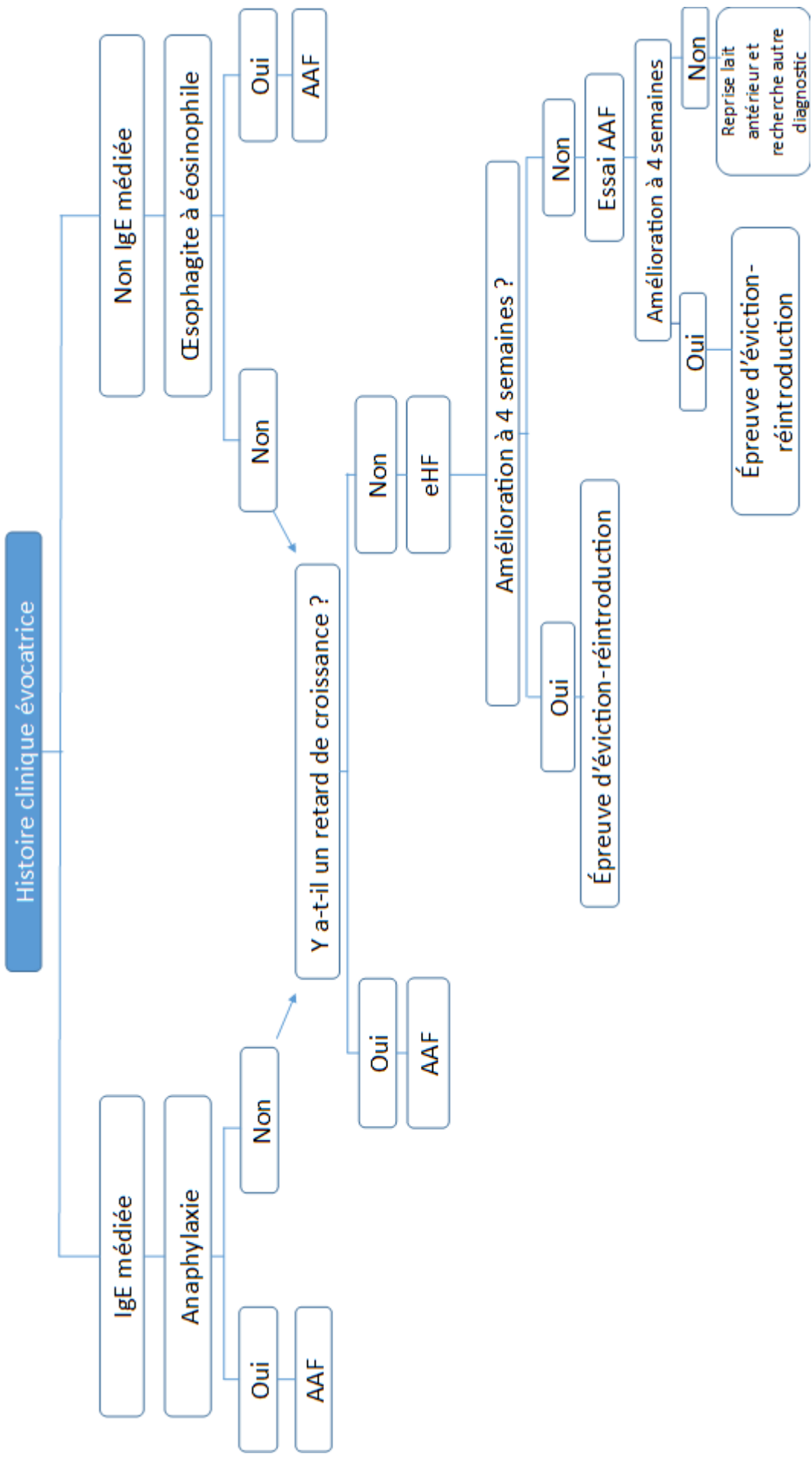
Le questionnaire n'était pas adressé aux médecins généralistes, bien qu'ils puissent prescrire également des mélanges d'acides aminés.

Il s'agit d'une étude originale puisque des questionnaires ont déjà été réalisés sur la prise en charge globale de l'allergie aux protéines de lait de vache, à la fois diagnostique et thérapeutique, (20) mais il n'existe pas à notre connaissance d'étude portant sur l'évaluation des pratiques de prescription des mélanges d'acides aminés en France.

V- Conclusion

En conclusion, les indications de prescription des mélanges d'acides aminés sont méconnues des pédiatres interrogés. Des recommandations françaises pourraient améliorer la prise en charge de l'APLV. Nous avons proposé un arbre diagnostique avec la place des mélanges d'acides aminés dans la figure 3. Il serait également intéressant de développer des journées ou soirées de formation destinées aux pédiatres mais aussi aux médecins généralistes pour renforcer leur connaissance sur la prise en charge de l'APLV.

Figure 3 : Arbre diagnostique prise en charge de l'APLV (7)



Bibliographie :

1. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. Août 2015;70(8):963-72.
2. L. Couderc, O. Mouterde, C. Margu. Allergie aux protéines du lait de vache. Pas à Pas en Pédiatrie. Elsevier Masson. 2009 [consulté le 15/12/2018] Disponibilité sur internet : <https://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/allergie-aux-proteines-du-lait-de-vache>
3. Garcette K, Réintroduction des protéines de lait de vache | Pas à Pas en Pédiatrie. Elsevier Masson. 2017 [consulté le 15/12/2018] Disponibilité sur internet : <https://pap-pediatrie.fr/allergo-pneumo/reintroduction-des-proteines-de-lait-de-vache>
4. Gonzaga TA, Alves FA, Cheik MFA, de Barros CP, Rezende ERMA, Segundo GRS. Low efficacy of atopy patch test in predicting tolerance development in non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. juin 2018;46(3):241-6.
5. Dupont C, Soulaines P. Actualités thérapeutiques dans la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. 1 déc 2017;24(12):1350-7.
6. Soulaines P, Dupont C. Le régime alimentaire de l'enfant souffrant d'allergie aux protéines du lait de vache. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 déc 2018;53(6):332-40.
7. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. avr 2018;6(2):383-99.
8. Padfield J, Perry S, Krishan R. Guideline on prescribing infant formula for infants with Cows' Milk Protein Allergy (CMPA). NHS foundation trust. Janv 2019.
9. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2010;126(6):1119-1128.e12.
10. Koletzko S, Niggemann B, Arato A. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN G Committee Practical Guidelines. 2012;
11. Katz A, Virk Hundal N, Yuan Q, Shreffler W. Cow's milk allergy: a new approach needed? *J Pediatr*. sept 2013;163(3):620-2.
12. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. sept 2013;163(3):771-777.e1.
13. Gonzalez Ballesteros LF, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, Backeljauw P, Wasserman H, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone*. 2017;97:287-92.

14. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 23 avr 2010;10:25.
15. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* avr 2001;12(2):78-82.
16. Novik GA, Khaleva EG, Bychkova NV, Zdanova MV. Evaluation of Efficacy and Safety of Longterm Feeding with Amino Acid-Based Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: Results of the Open-Label Prospective Controlled Post-Registration Trial. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 2016;71(6):446-57.
17. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* nov 2016;63(5):531.
18. Vandenplas Y, De Greef E, Xinias I, Vrani O, Mavroudi A, Hammoud M, et al. Safety of a thickened extensive casein hydrolysate formula. *Nutrition.* févr 2016;32(2):206-12.
19. Yüce A, Dalgıç B, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H, Kansu A, Alptekin-Sarioğlu A, et al. Cow's milk protein allergy awareness and practice among Turkish pediatricians: A questionnaire-survey. *Turk J Pediatr.* 2017;59(3):233-43.
20. Deleplanque M. L'allergie aux protéines de lait de vache : évaluation des pratiques professionnelles chez les pédiatres dans la région Nord Pas de Calais [Mémoire] Lille. 2018.

VI- Annexes

Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux pédiatres

I- Caractéristiques des participants.

1- Vous êtes

- A) Homme
- B) Femme

2- Age

- A) < 35 ans
- B) 35-45 ans
- C) 45-55 ans
- D) >55 ans

3- Mode d'exercice :

- A) Hospitalier
- B) Libéral
- C) Mixte

4- A combien de journées et/ou soirées de formation avez-vous participé au cours de l'année 2018 (Séminaires, congrès ...) ?

- A) 0
- B) 1 à 3
- C) 4 à 6
- D) 6 à 8
- E) 9 ou plus

5- Recevez-vous des représentants de laboratoire ?

- A) Oui
- B) Non

II-Généralités sur les mélanges d'acides aminés

1- Parmi ces laits lesquels sont des mélanges d'acides aminés ? (Une ou plusieurs réponses)

- A) Allernova®
- B) Neocate®
- C) Nutramigen Puramino®
- D) Nutramigen LGG®
- E) Pregestimil®
- F) Modilac expert riz®
- G) Novalac Amina ®
- H) Pepti-Junior ®
- I) Galliagène ®
- J) Nutriben APLV ®
- K) Althera ®
- L) Pepticate®

- M) Novalac Riz®
- N) Alfamino®

2- Quel pourcentage de nourrissons présente des symptômes persistants sous hydrolysats de protéines de lait de vache ? (1 seule réponse)

- A) 10%
- B) 20%
- C) 30%
- D) 40%
- E) Ne sait pas

3- Il y a plus d'intolérance aux hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache dans l'APLV IgE médiée que dans l'APLV non IgE médiée (1 seule réponse)

- A) Vrai
- B) Faux, il y a plus d'intolérance aux hydrolysats extensifs de PLV dans l'APLV non IgE médiée
- C) Faux c'est identique
- D) Ne sait pas

4- Dans quel(s) cas prescrivez-vous un mélange d'acides aminés en première intention ? (Une ou plusieurs réponses)

- A) Anaphylaxie
- B) Oesophagite à éosinophile.
- C) APLV IgE médiée
- D) ATCD familiaux d'APLV sévère.
- E) Nourrissons allaités ne répondant pas au régime d'éviction maternel.
- F) Association de symptômes type dermatite atopique sévère, symptômes gastro intestinaux sévères et/ou mauvaise prise de poids
- G) SEIPA (syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires)
- H) RGO sévère

5- En cas de forte suspicion d'APLV et persistance des symptômes sous hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache, vous proposez un mélange d'acides aminés après : (1 seule réponse)

- A) 1 semaine
- B) 2 semaines
- C) 3 semaines
- D) 4 semaines
- E) 5 semaines

6- En cas d'eczéma sévère sans cassure de la courbe staturo pondérale associée : (Une ou plusieurs réponses) A) mélange d'acides aminés B) hydrolysats extensifs de protéines de lait de vache C) Hydrolysats extensifs de protéines de riz D) Poursuite du lait habituel E) Traitement symptomatique de la dermatite atopique F) Bilan allergologique

III- Situations cliniques

Situation 1 :

7- En cas de suspicion d'APLV avec symptômes à type de rectorragie avec prise de

poids conservée chez un nourrisson allaité que proposez-vous en 1ère intention ? (1 seule réponse)

- A) Régime d'éviction des PLV maternel
- B) Régime d'éviction des PLV et protéines bovines maternel
- C) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- D) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un mélange d'acides aminés

8- En cas de persistance des symptômes à 2 semaines sans retentissement sur la prise de poids : (1 seule réponse)

- A) Poursuite régime d'éviction des PLV maternel
- B) Régime d'exclusion des PLV et protéines bovines maternel
- C) Arrêt du régime d'éviction et poursuite de l'allaitement maternel car diagnostic éliminé.
- D) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- E) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un mélange d'acides aminés

9- En cas d'échec à 4 semaines : (1 seule réponse)

- A) Régime d'éviction des PLV maternel
- B) Régime d'éviction des PLV et protéines bovines maternel
- C) Arrêt régime d'éviction maternel et poursuite de l'allaitement maternel car diagnostic éliminé
- D) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- E) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un mélange d'acides aminés

Situation 2 :

10- En cas de suspicion d'APLV avec dermatite atopique sévère, symptômes gastro intestinaux et mauvaise prise de poids chez un nourrisson allaité : (1 seule réponse)

- A) Régime d'éviction des PLV maternel
- B) Régime d'éviction des PLV et protéines bovines maternel
- C) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- D) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un mélange d'acides aminés

11- Les IgE spécifiques protéines de lait de vache sont négatives et les symptômes persistent à 4 semaines sous allaitement maternel avec régime d'éviction bien conduit : (1 seule réponse)

- A) Poursuite régime d'éviction des PLV maternel
- B) Régime d'éviction des PLV et protéines bovines maternel
- C) Arrêt du régime maternel et poursuite de l'allaitement maternel car diagnostic éliminé
- D) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- E) Arrêt allaitement maternel et prescription d'un mélange d'acides aminés

Situation 3 :

12- En cas d'apparition de vomissements sans autres symptômes associés au 2ème biberon de lait artificiel au moment du relais allaitement maternel / allaitement

artificiel, que proposez vous ? (Plusieurs réponses possibles)

- A) Reprise allaitement maternel avec régime d'éviction des PLV
- B) Reprise allaitement maternel sans régime d'éviction des PLV
- C) Reprise allaitement maternel avec régime d'éviction des PLV et protéines bovines maternel
- D) hydrolysate extensif de protéines de lait de vache si la maman ne peut ou ne souhaite pas reprendre l'allaitement
- E) Hydrolysate extensif de protéines de riz si la maman ne peut ou ne souhaite pas reprendre l'allaitement
- F) mélange d'acides aminés si la maman ne peut ou ne souhaite pas reprendre l'allaitement

Situation 4 :

13- Vous voyez en consultation un nourrisson de 3 mois présentant des diarrhées, un RGO et des coliques importantes depuis 3 semaines. La prise de poids est correcte. Il est actuellement alimenté par un lait AR. Il a bénéficié d'un allaitement maternel pendant 1 mois. Sa sœur de 2 ans a présenté une APLV. Que faites-vous ? (Une ou plusieurs réponses)

- A) Prescription d'un hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- B) Prescription d'un mélange d'acides aminés
- C) Poursuite du lait 1^{er} âge AR
- D) Essai d'un autre lait AR 1^{er} âge,
- E) Prescription d'une préparation à base de soja

14- Vous revoyez l'enfant à 2 semaines de la mise sous hydrolysate de protéines de lait de vache, les IgE spécifiques sont négatives, les symptômes persistent, que faites-vous ? (1 seule réponse)

- A) Poursuite hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- B) Prescription d'un mélange d'acides aminés
- C) Reprise de l'ancien lait car diagnostic APLV éliminé et recherche d'une autre étiologie.
- D) Prescription d'un hydrolysate de protéines de riz
- E) Prescription d'un hydrolysate de protéines de lait de vache AR

15- Les symptômes persistent à 4 semaines bien que les parents aient constaté une légère amélioration, que proposez-vous ? (Une ou plusieurs réponses)

- A) Poursuite hydrolysate extensif de protéines de lait de vache
- B) Essai mélange d'acides aminés
- C) Essai hydrolysate de protéines de riz
- D) Reprise de l'ancien lait car diagnostic APLV éliminé et recherche d'une autre étiologie.
- E) Reprise d'un autre lait AR
- F) Bilan allergologique avec dosages IgE spécifiques des principaux allergènes alimentaires

16- Les symptômes régressent complètement à 4 semaines de l'initiation du mélange d'acides aminés, que faites-vous ? (1 ou plusieurs réponses)

- A) Poursuite mélange d'acides aminés
- B) Epreuve de ré introduction des PLV au domicile pour confirmation du diagnostic

- C) Epreuve de ré introduction des PLV en milieu hospitalier pour confirmation du diagnostic
- D) Bilan allergologique avec dosages IgE spécifiques des principaux allergènes alimentaires

17- Si les symptômes avaient persisté après 4 semaines sous mélange d'acides aminés, qu'auriezvous fait ? (1 ou plusieurs réponses)

- A) Poursuite mélange d'acides aminés
- B) Programmation d'un TPO (test de provocation orale) à l'hôpital avant reprise du lait 1er âge
- C) Reprise d'un lait 1er âge classique au domicile et recherche d'un autre diagnostic
- D) Essai lait de soja
- E) Bilan allergologique avec dosages des IgE spécifiques des principaux allergènes alimentaires

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE: 2019-2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BRIAND Océane

TITRE DE LA THESE : Place des mélanges d'acides aminés dans la prise en charge thérapeutique de l'allergie aux protéines de lait de vache par les pédiatres de Basse Normandie.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction . L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est l'allergie alimentaire la plus précoce et la plus fréquente chez l'enfant. En l'absence d'allaitement maternel, il existe deux types de préparations adaptées: les hydrolysats extensifs de PLV et les mélanges d'acides aminés. Les recommandations pour la prescription de mélange d'acides aminés sont parfois floues et contradictoires selon les pays. L'objectif principal de notre étude est d'étudier les pratiques de prescription des mélanges d'acides aminés des pédiatres de Basse Normandie dans la prise en charge thérapeutique de l'APLV.

Matériel et méthodes. Il s'agissait d'une étude observationnelle multicentrique transversale. Un questionnaire était envoyé à l'ensemble des pédiatres thésés exerçant en Basse Normandie par voie électronique ou postale. Le pourcentage de bonnes réponses pour chaque question était calculé. Un score de 0 à 9 était attribué à chaque participant.

Résultats. Le questionnaire a été envoyé à 134 pédiatres. 45 ont répondu. La moyenne des notes obtenue est de 3.1/9. Aucun pédiatre n'a coché les trois bonnes indications de prescription de mélanges d'acides aminés en première intention. Seuls 22.2% des pédiatres prescrivent un mélange d'acides aminés en cas d'association de symptômes sévères avec mauvaise prise pondérale. Cependant, 86 % prescrivent un mélange d'acides aminés en deuxième intention après échec de l'hydrolysat à 4 semaines conformément aux recommandations.

Conclusion. Nous avons pu constater que les indications de prescriptions de mélanges d'acides aminés sont méconnues. Des recommandations françaises pourraient améliorer la prise en charge de l'APLV.

MOTS-CLES : Allergie aux protéines de lait de vache, mélange d'acides aminés, hydrolysat extensif de protéines de lait de vache

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Place of amino acid-based formula in the management of cow's milk protein allergy by paediatricians in Lower Normandy.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction. Cow's milk protein allergy (CMPA) is the earliest-presenting and most common food allergy in children. For infants presenting with CMPA that are not breast-fed, there are two types of formula available: Extensively Hydrolysed formula (eHF) and Amino Acid-based Formula (AAF).

Guidelines for AAF prescription are sometimes unclear and contradictory from one country to another. The main objective of our study was to assess AAF prescription practice from paediatricians in Lower Normandy in the treatment of CMPA.

Material & Methods. It was a transversal multicenter observational study. A questionnaire was sent to all paediatricians working in Lower Normandy, regardless of practice type, either by electronic or postal means. The percentage of correct answers for each question was calculated. A score from 0 to 9 was assigned to each participant.

Results. The questionnaire was sent to a total of 134 paediatricians, of which 45 answered. The average score obtained was 3.1/9. None of the participants ticked the three correct indications for first-line AAF prescription. 22.2% prescribe AAF when severe symptoms are combined with failure to thrive. However, 86 % of them prescribe AAF in second line after failure of eHF at 4 weeks in accordance with most guidelines.

Conclusion. Our findings suggest that the indications of AAF are not well known. Writing French guidelines could improve knowledge among paediatricians and general practitioners.

KEY WORDS : cow's milk allergy, amino acid formula, extensively hydrolysed formula