



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'allergie aux protéines du lait de vache : Evaluation des pratiques
professionnelles chez les pédiatres dans la région Nord-Pas-de-
Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2016 à 16h
Au Pôle Formation
Par Marine Deleplanque

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric Gottrand

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Monsieur le Professeur François Dubos

Monsieur le Docteur Antoine Deschildre

Madame le Docteur Clarisse Santos

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

APLV	Allergie aux protéines du lait de vache
ORL	Oto-rhino-laryngologique
IgE	Immunoglobuline E
RAST	Radio-allergo-sorbent test
TPO	Test de provocation orale
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition
DRACMA	Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy
PLV	Protéines du lait de vache
eHF	Hydrolysats extensifs
FMC	Formation médicale continue
PEC	Prise en charge
EPP	Evaluation des pratiques professionnelles
HAS	Haute autorité de santé
SFP	Société française de pédiatrie
OMS	Organisation mondiale de la santé
GRADE	Grading of recommendations applicability development and evaluation

SOMMAIRE

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	6
I. Objectifs.....	6
II. Méthodologie de l'étude :.....	6
A. Elaboration du questionnaire	6
B. Définition de la population cible	7
C. Méthodes de diffusion du questionnaire	7
D. Détermination des points clé et méthodologie	8
E. Détermination des recommandations	12
III. Analyse statistique.....	12
Résultats	13
I. Description de la population	13
A. Diagramme de flux de la population cible	13
B. Caractéristiques des participants.....	14
II. Descriptifs des réponses concernant la prise en charge de l'APLV (hors questions-clé).....	15
A. Descriptif global des réponses	15
1. Prise en charge diagnostique de l'APLV (questions 9 à 11).....	15
2. Prise en charge thérapeutique de l'APLV (questions 14, 16, 17, 24 à 27).....	16
B. Comparaison des réponses avec les caractéristiques des participants.....	16
III. Respect des recommandations (questions-clé).....	17
A. Comparaison des réponses aux recommandations.....	17
1. Propositions correctes	17
2. Réponses globales correctes.....	19
B. Score des participants selon les recommandations	21
C. Comparaison du score des participants en fonction de leurs caractéristiques.....	23
Discussion	25
Conclusion.....	35
Références bibliographiques	36
Annexes	41

RESUME

Contexte : L'allergie aux protéines du lait de vache est une pathologie largement répandue. Elle se présente souvent sous une multitude de signes peu spécifiques, rendant le diagnostic compliqué. La prise en charge est peu standardisée. L'objectif de notre travail était de faire un état des lieux régional sur la prise en charge de cette pathologie, afin d'objectiver les connaissances des pédiatres et leur suivi des recommandations.

Méthodes : Un questionnaire était envoyé aux pédiatres de la région Nord-Pas-de-Calais, sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'APLV. Les caractéristiques des participants étaient recueillies. 9 questions clés étaient sélectionnées afin de les comparer à 3 recommandations prédéfinies, françaises, européennes et britanniques, pour les comparer aux réponses des participants.

Résultats : Sur 270 pédiatres contactés, 126 participaient à l'étude. L'item le mieux respecté concernait la persistance de l'allergie après l'âge de 2 ans, avec 96 bonnes réponses (77%). L'item le moins respecté était le choix des examens complémentaires de 1ère intention en cas de suspicion d'APLV non IgE médiée, avec 16 bonnes réponses (13%). Seul 1 participant respectait 100% des recommandations, 2 participants n'en respectaient aucune. Les femmes et les jeunes participants respectaient mieux les recommandations.

Conclusion : Notre étude montre des connaissances insuffisantes sur la prise en charge globale de l'APLV, et en particulier pour l'allergie non IgE-médiée. Elle met également en évidence l'absence de recommandations françaises complètes et standardisées.

INTRODUCTION

L'allergie est une réaction immunologique spécifique, anormale et excessive vis-à-vis d'un antigène de l'environnement appelé allergène. L'allergie alimentaire concerne 7% de la population pédiatrique, plus précisément 4% des enfants de 2 à 5 ans, 7% des 6-10 ans et 3% des 11-14 ans (1). Dans la population générale, la prévalence de l'allergie alimentaire est de l'ordre de 3% (2).

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la première allergie alimentaire chez les moins de 3 ans en terme de prévalence (3) et est la plus précoce. Elle concerne 2 à 3 % des enfants (4). La réaction allergique est déclenchée par une ou plusieurs protéines du lait de vache dont les principales sont la caséine, l'alpha-lactalbumine et la bêta-lacto-globuline.

Les symptômes révélateurs de l'APLV sont nombreux et peu spécifiques. Ils peuvent être digestifs, respiratoires, ORL et cutanés. On distingue deux types d'allergie. Les symptômes apparaissant dans les 2 à 4 heures qui suivent l'ingestion de lait de vache correspondent à une allergie immunoglobuline E (IgE) médiée, de type hypersensibilité immédiate, liée à l'activation par l'allergène des cellules (principalement mastocytes et basophiles) porteuses des IgE à leur surface. L'allergie non IgE-médiée, où interviennent principalement les lymphocytes T, les éosinophiles et les immunoglobulines G, est caractérisée par des signes cliniques apparaissant plus tardivement, classiquement plus de 4h après la prise de lait.

Les principaux examens complémentaires sont les tests cutanés (prick-tests en anglais) et le dosage des IgE spécifiques, également appelés RAST (radio-allergo-

sorbent test) vis-à-vis des protéines du lait de vache, de la caséine, de l'alpha-lactalbumine et de la bêta-lacto-globuline.

Les tests cutanés et les RAST sont souvent positifs en cas d'allergie IgE-médiée, avec respectivement une papule d'un diamètre d'au moins 3 millimètres, et un taux d'IgE spécifiques d'au moins 0,35 kUI/L (5). Leur positivité isolée permet de faire le diagnostic de sensibilisation à un allergène, mais ne suffit pas au diagnostic d'allergie pour lequel la présence concomitante de signes cliniques est indispensable. Ces deux tests sont peu spécifiques. Même si, en règle générale, le taux d'IgE spécifiques est d'autant plus élevé que le risque de symptômes est important, il est possible d'avoir une allergie sévère avec des taux faibles d'IgE spécifiques. De plus, le taux d'IgE spécifiques est fonction du taux d'IgE totales, du degré d'atopie, de l'âge et de la charge allergénique. A titre d'exemple, des réactivités croisées existent par exemple entre les pollens et certains aliments comme la pomme.

De même les tests cutanés peuvent être faussement positifs en cas de peau sensible comme le dermatographisme.

Ces deux examens ne sont pas pertinents dans les formes d'allergie non IgE-médiée.

La répétition de ces tests à intervalles réguliers (6 mois à 1 an en général) permet de suivre l'évolution de l'allergie et peut aider dans la décision de réaliser un test de réintroduction.

Le test de référence (« gold standard » en anglais) pour le diagnostic positif d'APLV est l'épreuve d'éviction et de réintroduction (6). Après une période sans consommation de lait de vache, le test de réintroduction permet de conclure à une APLV s'il entraîne une réaction allergique, ou élimine une allergie s'il est négatif.

En cas d'APLV avérée ou très fortement suspectée, les eHF (hydrolysats extensifs ou poussés) de protéines du lait de vache ou de protéines de riz sont

proposés en première intention. Par contre, les préparations à base de protéines de soja ne sont conseillées qu'après l'âge de 6 mois, compte tenu de la présence de phyto-oestrogènes dont les risques potentiels à moyen et long terme sont mal connus (7). D'emblée pour certains auteurs en cas de réaction allergique sévère, ou secondairement en cas de persistance des symptômes malgré l'eHF, une préparation à base d'acides aminés est utilisée. Le régime d'exclusion des protéines du lait de vache est habituellement poursuivi jusqu'à l'âge de 9 mois à un an.

Un test de provocation orale (TPO) au lait de vache permet de réintroduire progressivement le lait de vache, ou de déterminer le seuil réactogène. En cas d'échec des épreuves de réintroduction successives, habituellement proposées tous les 6 mois, une induction de tolérance peut être réalisée si l'APLV persiste après l'âge de 2-3 ans.

L'APLV est une allergie complexe, en raison des symptômes le plus souvent non spécifiques et de l'absence d'examen complémentaire permettant d'établir avec certitude le diagnostic. De ce fait, de nombreux cas d'APLV sont diagnostiqués et traités par excès ; à l'inverse, certains cas d'APLV ne sont pas traités faute de diagnostic établi (8).

De nombreuses équipes françaises et étrangères ont tenté d'établir des arbres décisionnels (9-13). A notre connaissance, il n'existe pas de recommandations françaises publiées sur la prise en charge globale de l'APLV, à la fois diagnostique et thérapeutique.

Le comité de nutrition de la Société française de pédiatrie a publié des recommandations sur la prise en charge diététique de l'APLV en 2011, en français dans les Archives de Pédiatrie (6) et en 2012 en anglais dans le British Journal of Nutrition (14). Il existe également des recommandations européennes publiées par le Comité de gastro-entérologie de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric*

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) en 2012 (15), et des recommandations britanniques publiées en 2013 (16). Ces trois publications ont été utilisées pour notre étude.

L'objectif de notre étude était d'effectuer un état des lieux de la prise en charge de l'APLV par les pédiatres de la région Nord-Pas de Calais afin d'objectiver les connaissances sur l'APLV et le suivi des recommandations françaises, britanniques et européennes précitées.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude multicentrique, observationnelle et prospective.

I. Objectifs

Le principal objectif de ce travail était d'étudier l'adéquation entre les recommandations existantes et la prise en charge de l'APLV en pratique courante, en réalisant un état des lieux chez les pédiatres dans la région Nord- Pas de Calais. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs associés au respect de ces recommandations.

II. Méthodologie de l'étude :

A. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré à partir des pratiques courantes de la prise en charge de l'APLV et des recommandations existantes françaises, européennes et britanniques. Le questionnaire (annexe 1) était divisé en trois parties : les caractéristiques des participants, la prise en charge diagnostique de l'APLV et la prise en charge thérapeutique de l'APLV. Il comprenait au total 27 questions, dont 8 questions pour la partie « caractéristiques du participant », 5 questions pour la prise en charge diagnostique, et 14 questions pour la prise en charge thérapeutique. Le questionnaire était créé à partir du logiciel « LimeSurvey ». Les participants ne

pouvaient répondre qu'une seule fois et devaient répondre à toutes les questions pour valider le questionnaire. Ce logiciel permettait de suivre le nombre de questionnaires remplis et d'extraire ensuite la base de données pour l'analyser.

B. Définition de la population cible

Le questionnaire était adressé aux pédiatres ayant une activité libérale, hospitalière ou mixte (libéral et hospitalier). Les pédiatres susceptibles de prendre en charge un enfant présentant une APLV ont été sollicités, quel que soit leur mode d'exercice.

C. Méthodes de diffusion du questionnaire

Le lien vers le questionnaire était envoyé aux praticiens hospitaliers sur leur boîte mail professionnelle. Lorsque l'adresse mail n'était pas connue ou s'il s'agissait des pédiatres libéraux, les secrétariats des médecins étaient contactés par téléphone afin de récupérer les adresses électroniques. Les pédiatres ont été sollicités au maximum à quatre reprises.

En l'absence de réponse, un rappel *via* la liste des adresses électroniques des membres de l'Association des pédiatres libéraux (APL) a été également effectué. L'APL de la région Nord Pas de Calais est une association ayant pour principal objectif de promouvoir une formation médicale continue adaptée à la pratique libérale.

Si les pédiatres n'avaient pas d'adresse électronique ou si celle-ci n'avait pu être récupérée, le questionnaire était envoyé par courrier postal accompagné d'une fiche explicative et d'une enveloppe affranchie pour le renvoi du questionnaire rempli.

Le questionnaire était disponible via LimeSurvey du 9 Novembre 2015 au 31 Mars 2016.

D. Détermination des points clé et méthodologie

Neuf points clé correspondant à neuf questions du questionnaire (questions n° 12, 13, 15 et 18 à 23) (annexe 1) ont été déterminés, dans le but de comparer les réponses aux recommandations existantes (Tableau I). Ces questions essentielles évoquaient les principales étapes de la prise en charge de l'APLV.

Dans un premier temps, ont été sélectionnées les recommandations pour ces 9 questions (colonne de droite dans le tableau I).

Dans un deuxième temps, les réponses des médecins ont été comparées à ces recommandations, dont le nombre variait de une à trois.

Dans un troisième temps, a été calculé le pourcentage de bonnes réponses des médecins à chacune de la ou des recommandations pour chacune des 9 questions clé.

Dans un quatrième temps, il a été considéré que la réponse globale était correcte en fonction du fait que les médecins avaient répondu correctement, en fonction du fait que les médecins avaient répondu correctement soit à une recommandation (quand elle était unique) soit à une des recommandations ou à toutes les recommandations en fonction de chaque question.

Voici, question par question, les réponses globales correctes :

- Question 1 : Examens de première intention en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée (question 12 du questionnaire) :

« Tests cutanés » ET « Dosages des IgE spécifiques »

- Question 2 : Examens de première intention en cas de suspicion d'allergie non IgE-médiée (question 13 du questionnaire) :
 - « Autre » : « Aucun » OU « Test thérapeutique »
- Question 3 : Quel lait introduire en première intention ? (question 15 du questionnaire) :
 - « eHF de protéines solubles » ET « eHF de caséine » ET « eHF de protéines de riz »
- Question 4 : Combien de temps avant de conclure à l'échec du test thérapeutique ? (question 18 du questionnaire) :
 - « 1 mois »
- Question 5 : Age de réintroduction en cas d'APLV IgE-médiée (question 19 du questionnaire) :
 - « Plus de 12 mois »
- Question 6 : Age de réintroduction en cas d'APLV non IgE-médiée (question 20 du questionnaire) :
 - « 9-12 mois »
- Question 7 : Modalités de réintroduction des PLV (question 21 du questionnaire) :
 - « Hospitalisation de jour » ET « Doses progressives standardisées »
- Question 8 : Combien de temps avant la 2^{ème} réintroduction en cas de premier échec ? (question 22 du questionnaire) :
 - « 6 mois »
- Question 9 : Que faire si l'enfant est toujours allergique à l'âge de 2 ans ? (question 23 du questionnaire) :
 - « Immunothérapie spécifique » OU « Induction de tolérance »

Dans un dernier temps, un score a été établi en fonction du nombre de réponses globales correctes par médecin.

Tableau I. Les 9 questions/réponses clé selon les recommandations

Points clé	Propositions	Recommandations
1. Examens de 1^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée (q12)	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage des polynucléaires éosinophiles - Dosage des IgE totales - Dosage des IgE spécifiques au lait de vache - Tests cutanés - Patch tests - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> Tests cutanés (16) Dosage des IgE spécifiques (16)
2. Examens de 1^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie non IgE-médiée (q13)	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage des polynucléaires éosinophiles - Dosage des IgE totales - Dosage des IgE spécifiques au lait de vache - Tests cutanés - Patch tests - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> Autre : - Aucun (16) - Test thérapeutique (15, 16)
3. Quel lait introduire en 1^{ère} intention ? (q15)	<ul style="list-style-type: none"> - Lait hypoallergénique - eHF de protéines solubles - eHF de caséine - eHF de protéines de riz - Préparations à base de protéines de soja - Préparation à base d'acides aminés - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> eHF de protéines solubles (6, 15, 16) eHF de caséine (6, 15, 16) eHF de protéines de riz (6)
4. Combien de temps avant de conclure à l'échec du test thérapeutique ? (q18)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 semaine - 2 semaines - 1 mois - Plus d'1 mois 	<ul style="list-style-type: none"> 1 mois (16)
5. Age de réintroduction en cas d'APLV IgE-médiée (q19)	<ul style="list-style-type: none"> - Moins de 6 mois - 6-9 mois - 9-12 mois - Plus de 12 mois - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> Plus de 12 mois (6, 15)
6. Age de réintroduction en cas d'APLV non IgE-médiée (q20)	<ul style="list-style-type: none"> - Moins de 6 mois - 6-9 mois - 9-12 mois - Plus de 12 mois - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> 9-12 mois (6, 15)
7. Modalités de réintroduction des PLV (q21)	<ul style="list-style-type: none"> - Au domicile - En hospitalisation conventionnelle - En hôpital de jour - Si la recherche d'IgE spécifiques est négative - Doses progressives standardisées - A proximité d'une réanimation - Autre 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation de jour (6) Doses progressives standardisées (6)
8. Combien de temps avant la 2^{ème} réintroduction en cas de 1^{er} échec ? (q22)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 mois - 3 mois - 6 mois - 9 mois - 1 an 	<ul style="list-style-type: none"> 6 mois (16)
9. Que faire si l'enfant est toujours allergique à l'âge de 2 ans ? (q23)	<ul style="list-style-type: none"> - Induction de tolérance - Immunothérapie spécifique - Répétition du test de réintroduction 	<ul style="list-style-type: none"> Immunothérapie spécifique (6, 15) Induction de tolérance (6, 15)

APLV : allergie aux protéines du lait de vache ; eHF : hydrolysats extensifs ; IgE : immunoglobuline E ; q : question.

Les chiffres entre parenthèses correspondent à la référence bibliographique de laquelle a été extraite la ou les propositions de recommandations.

E. Détermination des recommandations

En ce qui concerne les recommandations, trois référentiels différents ont été utilisés :

- Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache, publication du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (6).
- Approche diagnostique et prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons et les enfants : recommandations de bonnes pratiques publiées par le Comité de gastroentérologie de l'ESPGHAN (15).
- Diagnostic et prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache non IgE-médiée dans l'enfance – un guide pratique des soins primaires au Royaume-Uni, publication de C Venter, T Brown, N Shah, J Walsh et A Fox (16).

III. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et d'un test du U-Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

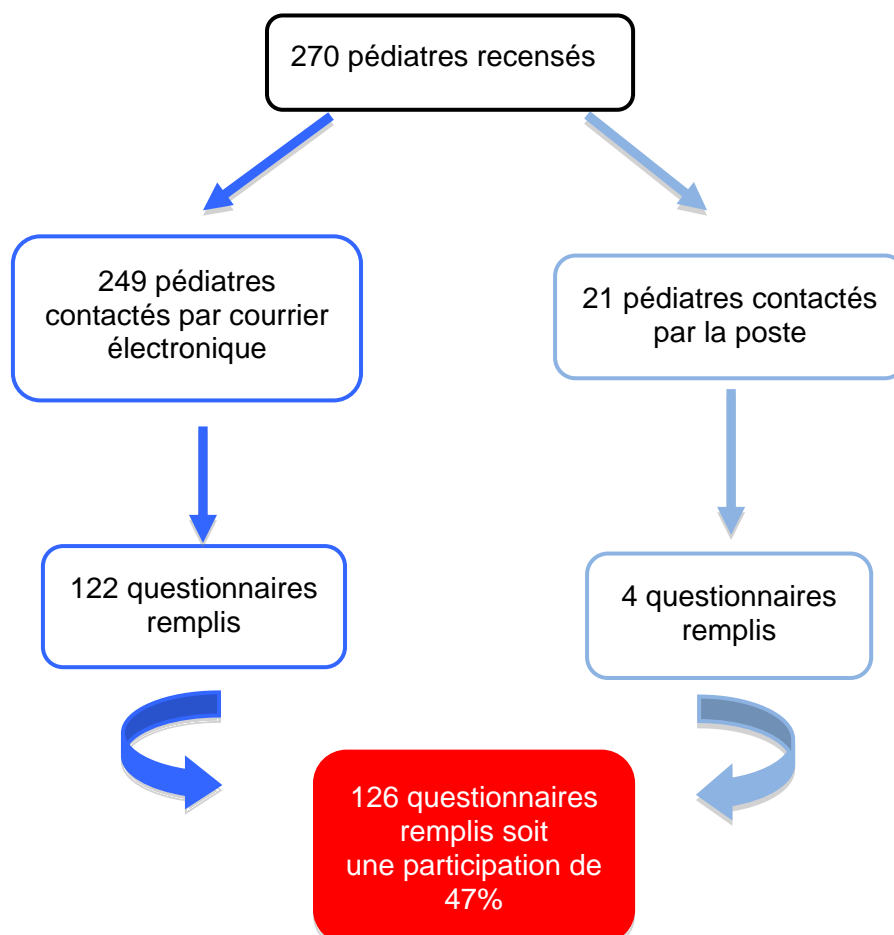
RESULTATS

I. Description de la population

A. Diagramme de flux de la population cible

Au total, 270 médecins étaient contactés, dont 249 par courrier électronique et 21 par la poste. Le nombre de médecins ayant répondu au questionnaire était de 126 (47%) (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux de la population cible



B. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques des participants, correspondant aux questions 1 à 8 du questionnaire, sont résumées dans le tableau II.

Tableau II. Caractéristiques des participants

CARACTÉRISTIQUES	N = 126
Sexe Nombre (pourcentage)	90 femmes (71%) 36 hommes (29%)
Age Moyenne ± ET ; médiane [Q1-Q3]	45 ± 11 ; 44 [34-55]
Activité professionnelle Nombre (pourcentage)	Hospitalière : 85 (67%) Libérale : 25 (20%) Mixte : 16 (13%)
Mode d'exercice Nombre (pourcentage)	Généraliste : 38 (30%) Néonatalogiste : 27 (21%) Maternité : 3 (2%) Gastro-entérologue : 14 (11%) Pneumologue/allergologue : 22 (18%) Autre : 22 (18%)
Durée d'exercice Nombre (pourcentage)	< 5 ans : 32 (25%) 5 à 10 ans : 22 (18%) 10 à 20 ans : 24 (19%) > 20 ans : 48 (38%)
Membres d'une société savante Nombre (pourcentage)	73 (58%)
Nombre de jours de formation entre septembre 2014 et septembre 2015 Nombre (pourcentage)	Aucun : 3 (2%) < 3 jours : 30 (24%) 3 à 5 jours : 53 (42%) > 5 jours : 40 (32%)
Nombre de soirées de formation entre septembre 2014 et septembre 2015 Nombre (pourcentage)	< 6 soirées : 108 (87%) 6 à 12 soirées : 15 (12%) > 12 soirées : 3 (2%)

ET : écart-type

Q1-Q3 : 1^{er} et troisième quartile

II. Descriptifs des réponses concernant la prise en charge de l'APLV (hors questions-clé)

A. Descriptif global des réponses

1. Prise en charge diagnostique de l'APLV (questions 9 à 11)

Les principaux signes cliniques évocateurs d'allergie selon les médecins ont été classés selon le type d'allergie et sont résumés dans le tableau III.

Tableau III. Résultats pour les principaux signes cliniques et classement selon le type d'allergie

	Suspicion d'allergie IgE-médiée n (%)	Suspicion d'allergie non IgE-médiée n (%)
Urticaire	115 (91%)	9 (7%)
Angio-œdème	102 (81%)	6 (5%)
Rhinite	40 (38%)	28 (22%)
Wheezing	77 (61%)	27 (21%)
Eczéma	32 (25%)	92 (73%)
Signes digestifs	71 (56%)	104 (83%)
Apparition signes < 2h	115 (91%)	7 (6%)
Apparition signes > 2h	10 (8%)	108 (86%)

2. Prise en charge thérapeutique de l'APLV (questions 14, 16, 17, 24 à 27)

Au total, 119 participants, soit 94% de la population des pédiatres ayant répondu au questionnaire, n'attendaient pas la preuve diagnostique avant de traiter un enfant suspect d'allergie, qu'elle soit IgE-médiée ou non IgE-médiée.

En cas d'allaitement maternel, 111 pédiatres (88%) préconisaient un arrêt des protéines du lait de vache (PLV) chez la mère.

La durée moyenne de cette prise en charge en cas d'allaitement maternel était de 13,2 semaines \pm 13,7 semaines, la durée médiane de 6 semaines [4-24].

La diversification était en majorité proposée à l'âge de 4 à 6 mois, en pratique par 103 participants (82%).

La majorité des médecins (n=76 ; 60%) ne réalisaient pas de suivi *via* des tests cutanés ou des dosages biologiques alors que 50 médecins en réalisaient (40%).

B. Comparaison des réponses avec les caractéristiques des participants

Globalement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les réponses des participants et les caractéristiques suivantes : sexe, âge, type d'activité professionnelle, mode et durée d'exercice, participation à une société savante ou non, et nombres de journées et de soirées de formation auxquels ils avaient participé dans l'année écoulée.

III. Respect des recommandations (questions-clé)

A. Comparaison des réponses aux recommandations

1. Propositions correctes

Au total, 98% des pédiatres dosaient les IgE spécifiques en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée alors que 13% choisissaient de ne pratiquer aucun examen en cas de suspicion d'allergie non IgE-médiée.

Les pourcentages de réponses correctes par recommandation sont résumés dans le tableau IV.

Tableau IV. Pourcentage de propositions correctes par rapport aux recommandations

Points clé	Propositions	N (%)
1. Examens de 1 ^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée	- Dosage des polynucléaires éosinophiles	19 (15%)
	- Dosage des IgE totales	33 (26%)
	- Dosage des IgE spécifiques au lait de vache	123 (98%)
	- Prick tests	83 (66%)
	- Patch tests	17 (13%)
	- Autre	0
2. Examens 1 ^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie non IgE médiée	- Dosage des polynucléaires éosinophiles	20 (16%)
	- Dosage des IgE totales	14 (11%)
	- Dosage des IgE spécifiques au lait de vache	49 (39%)
	- Prick tests	37 (29%)
	- Patch tests	88 (70%)
	- Autre, dont :	16 (13%)
	- aucun	5 (4%)
	- test thérapeutique	11 (9%)
3. Quel lait introduire en 1 ^{ère} intention ?	- Lait hypoallergénique	0
	- eHF de protéines solubles	81 (64%)
	- eHF de caséine	99 (79%)
	- eHF de protéines de riz	60 (48%)
	- Préparations à base de protéines de soja	1 (1%)
	- Préparation d'acides aminés	3 (2%)
	- Autre	0
4. Combien de temps avant de conclure à l'échec du test thérapeutique ?	- 1 semaine	8 (6%)
	- 2 semaines	36 (29%)
	- 1 mois	73 (58%)
	- Plus d'1 mois	8 (6%)
5. Age de réintroduction en cas d'APLV IgE médiée	- Moins de 6 mois	0
	- 6-9 mois	11 (9%)
	- 9-12 mois	50 (40%)
	- Plus de 12 mois	60 (48%)
	- autre	5 (4%)
6. Age de réintroduction en cas d'APLV non IgE médiée	- Moins de 6 mois	8 (6%)
	- 6-9 mois	18 (14%)
	- 9-12 mois	66 (52%)
	- Plus de 12 mois	30 (24%)
	- Autre	4 (3%)
7. Modalités de réintroduction des PLV	- Au domicile	24 (19%)
	- En hospitalisation conventionnelle	9 (7%)
	- En hôpital de jour	104 (83%)
	- Si taux d'IgE spécifiques négatif	30 (24%)
	- Doses progressives standardisées	53 (42%)
	- A proximité d'une réanimation	20 (16%)
	- Autre	0
8. Combien de temps avant la 2 ^{ème} réintroduction en cas de 1 ^{er} échec ?	- 1 mois	4 (3%)
	- 3 mois	39 (31%)
	- 6 mois	72 (57%)
	- 9 mois	3 (2%)
	- 1 an	8 (6%)
9. Que faire si l'enfant est toujours allergique à l'âge de 2 ans ?	- Induction de tolérance	93 (74%)
	- Immunothérapie spécifique	3 (2%)
	- Répétition test de réintroduction	29 (23%)

Les propositions correctes et les chiffres correspondants sont surlignés en jaune.

APLV : allergie aux protéines du lait de vache ; eHF : hydrolysats extensifs ; IgE : immunoglobuline E ; PLV : protéines du lait de vache

2. Réponses globales correctes

L'item le plus respecté concernait la prise en charge de l'enfant allergique après 2 ans, avec 96 bonnes réponses (77%).

L'item le moins respecté était le choix des examens complémentaires de première intention en cas de suspicion d'allergie non IgE-médiée, avec 16 bonnes réponses (13%). Le 2^{ème} item le moins respecté était le choix du lait à introduire en 1^{ère} intention avec 32 bonnes réponses (25%).

Les résultats concernant le pourcentage de bonnes réponses sont résumés dans le tableau V.

Tableau V. Pourcentage de réponses globales correctes en fonction des recommandations

Points clé	Recommandations	Bonnes réponses N (%)
1. Examens de 1 ^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie IgE médiée	Tests cutanés Dosage des IgE spécifiques	82 (65%)
2. Examens de 1 ^{ère} intention en cas de suspicion d'allergie non IgE médiée	Aucun /Autre	16 (13%)
3. Quel lait introduire en 1 ^{ère} intention ?	Hydrolysate de protéines solubles Hydrolysate de caséine Hydrolysate de protéines de riz	32 (25%)
4. Combien de temps avant de conclure à l'échec du test thérapeutique ?	1 mois	73 (58%)
5. Age de réintroduction en cas d'APLV IgE-médiée	Après l'âge de 12 mois	60 (48%)
6. Age de réintroduction en cas d'APLV non IgE-médiée	A l'âge de 9-12 mois	66 (52%)
7. Modalités de réintroduction des PLV	Hospitalisation de jour Doses progressives standardisées	48 (38%)
8. Combien de temps avant la 2 ^{ème} réintroduction en cas de 1 ^{er} échec	6 mois	72 (57%)
9. Que faire si l'enfant est toujours allergique à l'âge de 2 ans ?	Immunothérapie spécifique Induction de tolérance	96 (77%)

APLV : allergie aux protéines du lait de vache ; IgE : immunoglobuline E ; PLV : protéines du lait de vache

Le pourcentage de réponses globales correctes pour chaque question-clé est représenté dans la figure 2.

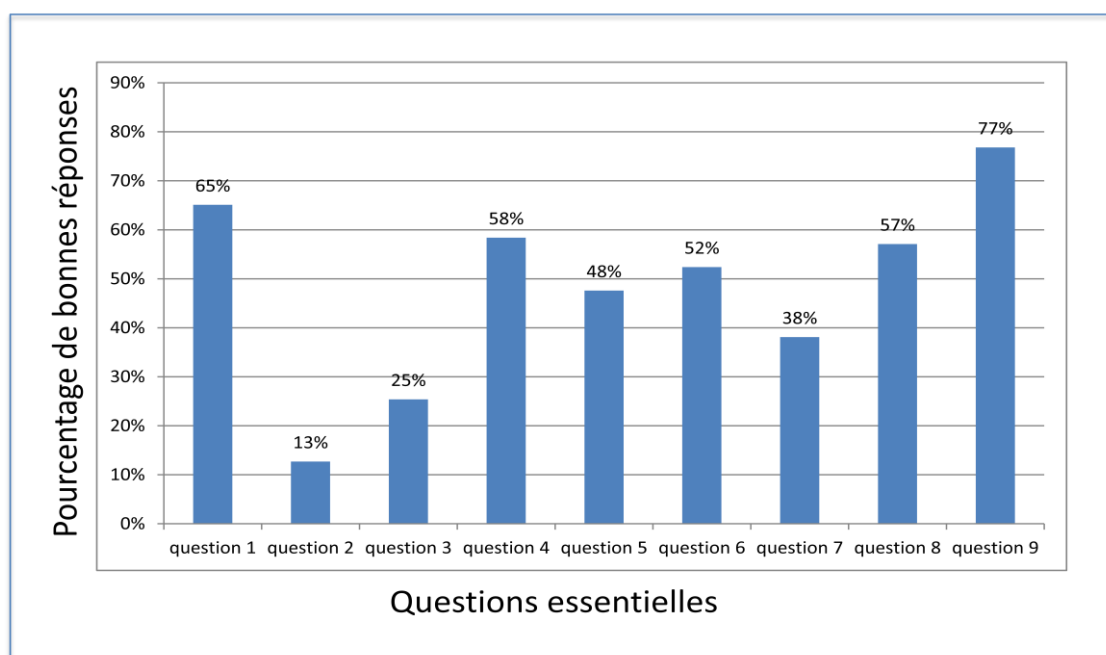


Figure 2. Pourcentage de réponses globales correctes en fonction des recommandations

B. Score des participants selon les recommandations

Nous avons déterminé le nombre de pédiatres ayant de 0 à 9 bonnes réponses aux questions clés : 2 participants (2%) n'avaient aucune réponse correcte ; un participant (1%) n'avait aucune erreur.

Environ 30% des médecins avaient un score moyen de 4,5 bonnes réponses.

Le score complet est résumé dans la figure 3.

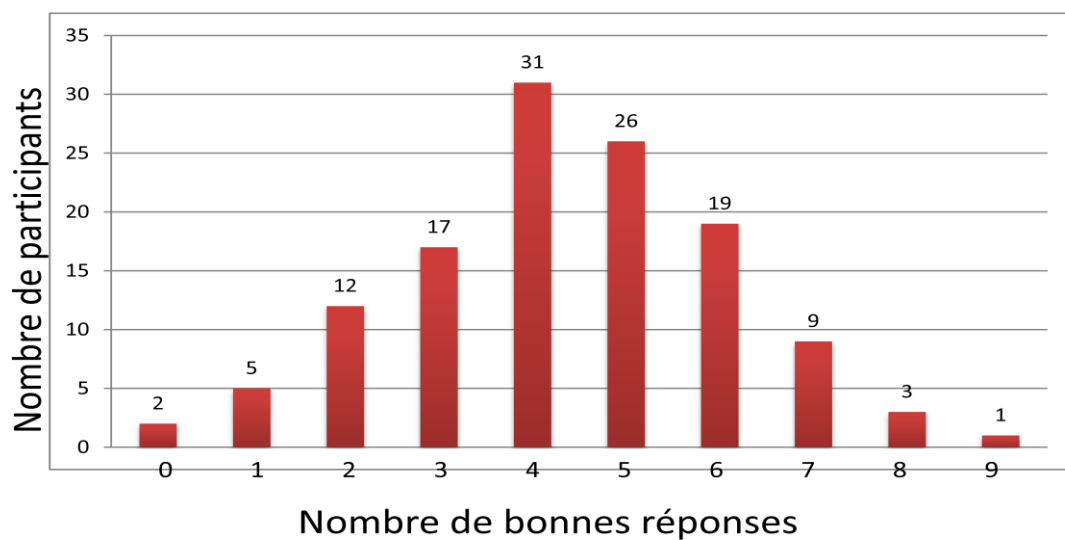


Figure 3. Score des participants : nombre de bonnes réponses en fonction du nombre de participants

C. Comparaison du score des participants en fonction de leurs caractéristiques

Le fait d'être une femme jeune était attribué à un meilleur respect des recommandations :

- plus les participants étaient âgés, moins ils répondaient correctement au questionnaire ($p= 0,04$)
- les femmes répondaient mieux que les hommes ($p= 0,04$)

Il n'y avait pas d'autre lien entre le fait d'avoir une réponse correcte aux 9 items essentiels et les caractéristiques des pédiatres.

DISCUSSION

Cette étude montre dans un taux de participation qui semble satisfaisant pour une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

Même si notre étude confirme des connaissances insuffisantes concernant la prise en charge de l'APLV, à la fois sur le plan diagnostique et sur le plan thérapeutique, avec un manque global de respect des recommandations, nous avons mis en évidence certains points de prise en charge correctement maîtrisés. La plupart des médecins connaissaient les examens complémentaires à réaliser en 1^{ère} intention en cas d'allergie IgE-médiée, ainsi que les possibilités thérapeutiques en cas de persistance de l'allergie à 2 ans.

Par contre, peu de médecins respectaient entièrement les recommandations c'est à dire donnaient une réponse globale correcte aux 9 questions-clé.

Les caractéristiques des participants avaient peu d'influence sur les réponses au questionnaire et sur le score final. Le fait d'être une femme était un facteur de meilleur respect des recommandations. Plus le participant était jeune, au mieux il respectait les recommandations.

Une enquête française (17) réalisée en 2012, a été consacrée aux protocoles de réintroduction du lait dans le cadre d'une APLV au sein des centres hospitaliers français. A notre connaissance, cette enquête est la seule concernant l'EPP dans le domaine de l'APLV réalisée en France. Cette enquête rapportait un taux de participation de 26%, beaucoup plus faible que celui de la présente étude. La

réintroduction était réalisée en moyenne à l'âge de 12 mois, et après 6 mois d'exclusion du lait de vache, quel que soit le type d'APLV. Les tests cutanés et les IgE spécifiques étaient contrôlés avant la réintroduction dans plus de 50% des cas, et la désensibilisation était proposée dans 43% des cas, en moyenne après deux échecs de réintroduction, vers l'âge de 2 ans ½. Les auteurs avaient mis en évidence de grandes variations dans les critères décisionnels pour la réintroduction et ses modalités. A titre d'exemple, la quantité initiale de lait lors de la réintroduction était très variable dans le cadre d'une allergie IgE-médiée, allant de 0,04 mL, jusqu'à 10 mL. Dans l'APLV non IgE-médiée, la quantité de lait pouvait aller jusque 180 mL en une prise. Dans le cas où existait un protocole de désensibilisation, le rythme d'augmentation des quantités était très variable, par paliers journaliers à mensuels.

Les recommandations sélectionnées pour cette étude n'évoquent pas la partie « suspicion clinique ». Dans le questionnaire, nous avons proposé une multitude de symptômes pouvant entrer dans le cadre de l'APLV, dans le but de montrer que le diagnostic d'APLV peut être évoqué devant un faisceau d'arguments cliniques non spécifiques. A partir de ce concept, Vandenplas et collaborateurs (18,19) ont élaboré un score basé sur les symptômes pouvant ou non être liés à l'APLV. Ils ont montré qu'un score supérieur ou égal à 12 est un outil utile pour sélectionner les enfants à risque d'APLV. Le test de provocation oral était positif dans 80% des cas lorsque l'arrêt de la consommation de lait avait réduit le score à 6 ou moins. Ce score pourrait modifier dans l'avenir la prise en charge diagnostique de l'APLV, en particulier en évitant d'évoquer à tort le diagnostic.

Plusieurs études (20, 21) ont montré que dans le cadre d'une APLV IgE-médiée, les signes cliniques cutanés sont les plus fréquents et les plus typiques dans plus de 90% des cas. Dans notre étude, en effet, 90% des pédiatres cochaient « urticaire » comme signe clinique en cas d'APLV IgE-médiée ; l'eczéma était à juste

titre choisi par 7% des participants, contre 73% en cas de suspicion d'APLV non IgE-médiée.

En cas de suspicion d'allergie non IgE-médiée, aucun examen complémentaire n'est recommandé, seul le test de provocation orale permet le diagnostic (15, 22). Notre étude montre que plus de 2/3 des pédiatres prescrivaient la réalisation de patch tests en 1^{ère} intention dans ce contexte.

En 2006, *Turjanmaa* (23) avait proposé une étude récapitulative sur le statut du patch test, et conclu que cette méthode peut être utilisée comme outil diagnostique en cas d'allergie alimentaire, mais qu'il manquait d'études plus approfondies permettant la standardisation de ce test et la preuve de son efficacité. Une étude plus récente publiée en 2014 (24) rapporte que la sensibilité du patch test dans le diagnostic d'APLV non IgE-médiée, est de seulement 21% et sa valeur prédictive négative de 39%, et que cette méthode ne peut pas être utilisée comme test diagnostique dans ce cadre.

Les recommandations italiennes DRACMA (25), reprises et résumées en français (5) concluent que les patch tests n'ont aucune place dans le diagnostic d'APLV, compte tenu de leur mauvaise reproductibilité et de leur faible corrélation avec les tests cutanés.

Selon les recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (6), les eHF de PLV (caséine et protéines solubles) et de protéines de riz sont les préparations à introduire en première intention, en cas de suspicion d'APLV, si l'enfant n'est pas allaité (26). Il ne faut utiliser que des hydrolysats dont des études cliniques ont montré l'efficacité, tant sur le plan allergologique que nutritionnel. Dans notre étude, seuls un quart des participants prescrivaient un eHF de caséine, de

protéines solubles ou de protéines de riz. Notre enquête retrouve également que l'eHF le plus couramment proposé est l'eHF de caséine pour près de 80% des participants, et moins de 50% utilisent l'eHF de protéines de riz.

Malgré la preuve de sa tolérance et de son innocuité (27,28), l'eHF de protéines de riz est moins cité. Son apparition sur le marché est plus récente que celle des autres hydrolysats. C'est une bonne alternative aux eHF de PLV, en particulier pour les familles végétariennes dont le nombre semble augmenter en France.

L'induction de tolérance et immunothérapie, appelées également en langage courant désensibilisation, sont maintenant ancrées dans les pratiques d'allergologie, comme nous le suggère le pourcentage élevé de réponses dans notre étude. Les recommandations françaises et britanniques (6,16) évoquent l'induction de tolérance et l'immunothérapie, sans pour autant proposer une ligne de conduite standardisée. L'ESPGHAN (15) par contre n'aborde pas ce thème.

L'immunothérapie aboutit soit à une tolérance, qui permet définitivement la consommation de l'aliment initialement évité, soit à une désensibilisation qui permet d'augmenter le seuil de réactivité (6) et d'éviter une réaction allergique en cas de prise accidentelle de l'aliment concerné.

L'induction de tolérance est classiquement mise en place lorsque l'allergie persiste après l'âge de 2 ans, aux alentours de l'âge de la scolarisation, après positivité de plusieurs TPO réalisés à 6 mois d'intervalle. Le dernier TPO permet de déterminer le seuil de réactivité, et l'induction de tolérance débute au seuil précédent, avec des quantités de lait augmentant par paliers journaliers à hebdomadaires, sur une durée de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Dans son étude réalisée en 2010, Bellini et collaborateurs (29) ont montré que la réalisation de tests cutanés au lait de vache pouvait être un outil prédictif intéressant

de l'issue du TPO, après tentative d'induction de tolérance. Un test cutané positif éviterait la réalisation du TPO qui entraînerait probablement une réaction sévère.

D'autres techniques de sensibilisation sont en cours d'évaluation. Il existe la désensibilisation par voie sublinguale, initialement proposée pour les pneumallergènes, qui doit encore faire ses preuves (30,31).

Une étude pilote menée par une équipe française (32) a été réalisée afin de tester l'immunothérapie épicutanée chez les enfants dans l'APLV. Cette forme de désensibilisation pourrait être une autre alternative à l'induction de tolérance orale, mais là aussi nécessite d'autres études afin de prouver son efficacité.

Notre étude a mis en évidence un lien entre le sexe féminin et le jeune âge avec le suivi des recommandations. Ce résultat est probablement lié à l'augmentation du nombre de femmes médecins, et encore plus pédiatres, au fur et à mesure des années. En 1983, on comptait 20% de femmes médecins spécialistes, contre 31% en 2009 (33).

L'âge jeune comme facteur de meilleur respect des recommandations est notable. Les étudiants en médecine et les jeunes médecins sont de plus en plus invités à suivre les recommandations de bonne pratique dans leur exercice professionnel et sont plus sensibilisés à la FMC.

La principale force de notre travail était la bonne participation des pédiatres (17). Ce résultat nous permet raisonnablement d'extrapoler nos conclusions à l'ensemble des pédiatres de la région.

Cet intérêt peut être expliqué par plusieurs hypothèses. La première est que le sujet de l'étude est une pathologie largement répertoriée, en constante augmentation, que ce soit l'APLV ou d'autres allergies alimentaires, qui touche donc le pédiatre libéral comme le pédiatre gastro-entérologue ou allergologue .

Comme indiqué précédemment, l'APLV est aussi une pathologie complexe, à la fois sous- et sur-diagnostiquée (34), entraînant une véritable problématique chez les pédiatres.

Enfin, le questionnaire a été diffusé à plusieurs reprises aux mêmes personnes, permettant de sensibiliser le plus grand nombre de pédiatres à y répondre.

L'autre force de notre étude est son caractère original. A notre connaissance, aucune étude n'a été consacrée à l'EPP des pédiatres concernant l'APLV. Nous avons trouvé dans la littérature de nombreuses études sur la façon de prendre en charge l'APLV, que ce soit des recommandations de bonne pratique largement citées, et également des guides pratiques élaborés par des experts (9-13), mais très peu d'études s'intéressent au suivi des recommandations. Pouessel et collaborateurs (35), dans leur article paru en 2006, mettaient en évidence un très mauvais respect des recommandations concernant la prévention primaire de l'allergie alimentaire. En effet, seuls 5% des enfants à risque recevaient une alimentation appropriée jusqu'au sevrage de l'allaitement maternel, et 9% seulement des enfants conservaient leur lait initial, maternel et/ou hydrolysé, jusque l'âge de 4 mois révolus.

Dernier point positif, notre questionnaire était créé de telle manière qu'il fallait répondre à chaque question pour pouvoir passer à la suivante, évitant toute donnée manquante. A l'exception d'un médecin ayant répondu par courrier et n'ayant pas répondu à toutes les questions, nous n'avons aucune donnée manquante.

A posteriori, avec le recul et les commentaires des participants, la principale limite de notre étude est le contenu du questionnaire. Il était bref, accessible aux pédiatres de ville comme aux allergologues spécialisés dans l'APLV, pour permettre d'évaluer les connaissances des pédiatres en général. Selon le mode d'exercice du praticien participant, les propositions n'étaient sans doute pas suffisamment précises.

Ainsi, nous aurions peut-être pu rajouter une proposition « avis allergologue » ou « avis spécialisé », évitant des réponses peut-être cochées par hasard.

Une autre possibilité aurait été pour les pédiatres de n'avoir à répondre aux questions que s'ils avaient déjà rencontré telle ou telle situation, afin d'éviter des réponses peut-être dues au hasard.

Le questionnaire aurait être plus pratique, en proposant des situations cliniques, permettant peut-être au participant d'y répondre plus facilement.

Notre étude comportait probablement un biais de sélection, les pédiatres répondant au questionnaire étant sans doute ceux ayant des enfants atteints d'APLV dans leur patientèle, plus sensibilisés et plus informés à cette maladie.

Surtout, l'absence de référentiel unique et standardisé affaiblit notre étude, car nous avons dû nous baser sur plusieurs sources venant aussi de pays étrangers, qui peuvent avoir des pratiques différentes des pratiques françaises.

L'APLV est une pathologie fréquente, diagnostiquée à la fois par les pédiatres généralistes, spécialistes, mais également par les médecins généralistes. Elle nécessite peu d'outils diagnostiques, qui sont accessibles à l'ensemble des soignants. Sa prise en charge n'est pas standardisée, et l'EPP réalisée permet de mettre en évidence des connaissances inégales, des recommandations inexistantes ou incomplètes pour ensuite améliorer sa prise en charge.

L'EPP a un intérêt de santé publique. Son but est « l'amélioration continue de la qualité des soins et du service rendu aux patients par les professionnels de santé. Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention et plus généralement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques. Le thème d'EPP choisi doit répondre à des critères de fréquence, de gravité éventuelle pour le patient, ou être à l'origine du surcoût pour la société, enfin

il doit exister une marge d'amélioration possible » (36).

Un des objectifs de l'EPP selon la Haute autorité de santé (HAS) est de réaliser le « bilan d'une pratique au regard de l'état de l'art », grâce, comme dans notre étude, à une approche par comparaison à un référentiel, via une enquête des pratiques (37).

L'APLV est mal diagnostiquée, entraînant des mauvaises prises en charge, et donc des coûts non justifiés. Par exemple, les eHF sont plus onéreux qu'un lait classique.

Cette étude avait pour but d'objectiver les connaissances et le suivi des recommandations. Nous avons également mis en évidence l'absence de recommandations complètes et pratiques sur la prise en charge de l'APLV. La SFP propose des recommandations sur la prise en charge diététique (6) mais n'évoque malheureusement pas la partie diagnostique. Cette société savante dispose de peu de moyens pour développer ces recommandations, et les publier. La HAS, dont c'est le rôle d'établir et de publier les bonnes pratiques cliniques auprès des professionnels de santé, n'a à ce jour pas mis à disposition de référentiel pour l'APLV.

Les FMC sont une méthode efficace pour faire connaître les dernières recommandations établies, mais elles sont peu nombreuses, fréquentées par peu de médecins, qui sont souvent les mêmes et déjà au courant des nouveautés scientifiques.

Francke (38) a publié une étude mettant en évidence les facteurs influençant la mise en œuvre des recommandations. Il faut des recommandations faciles à comprendre, que les praticiens soient sensibilisés à l'existence de recommandations, et qu'ils soient soutenus par leurs pairs ou leurs supérieurs. Le manque de temps et le manque de personnel sont souvent les principaux obstacles à l'application des

recommandations.

Pour établir les recommandations italiennes appelées DRACMA (26) et pour qu'elles soient faciles à appliquer, les auteurs se sont basés sur une aide méthodologique appelée GRADE (*grading of recommendations applicability, development and evaluation*) (39). Une fois ces recommandations publiées, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a nommé un comité de mise en œuvre des recommandations afin qu'il aide à leur diffusion (40).

Cette enquête de *Fiocchi et al* (40) a montré que les recommandations italiennes publiées un an plus tôt peuvent modifier la prise en charge de l'APLV en Italie grâce à des lignes directrices établies et faciles à appliquer. Par exemple, les recommandations italiennes insistent sur le fait d'utiliser le TPO comme un outil diagnostique à mettre en place à chaque fois que c'est possible, alors qu'en pratique, il est habituellement réalisé après une période d'élimination du lait de vache, ce qui entraîne de faux diagnostics et une élimination excessive de l'allergène.

Afin d'améliorer la prise en charge de l'APLV, deux axes de travail sont possibles : 1) Actualiser les recommandations françaises, c'est à dire établir un référentiel facile à comprendre, pratique, afin de standardiser les pratiques françaises ; 2) Diffuser et partager ces recommandations françaises, grâce :

- à des journées et/ou soirées de formation idéalement obligatoires ;

- à la création de documents simples sur « l'APLV en pratique ». Par exemple, un protocole national sur la prise en charge de l'APLV, de la suspicion diagnostique à la guérison, pourrait être créé puis développé dans toutes les structures de santé françaises.

Après ces différentes mesures, afin de conclure l'EPP réalisée, le questionnaire pourrait à nouveau être soumis aux pédiatres afin de vérifier l'amélioration des pratiques concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'APLV.

La population cible de ce questionnaire pourrait être étendue aux médecins généralistes, qui pouvant avoir à prendre en charge un enfant atteint d'APLV. Ce travail pourrait par exemple faire l'objet d'une thèse de médecine générale.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude montre des connaissances insuffisantes sur la prise en charge globale de l'APLV, et en particulier pour l'allergie non IgE-médiée. Elle met également en évidence l'absence de recommandations françaises complètes et standardisées. L'actualisation des recommandations et sa diffusion auprès de tous les médecins susceptibles d'être concernés par l'APLV permettraient d'améliorer la prise en charge de l'allergie alimentaire la plus fréquente chez les moins de 3 ans.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 167-72.
2. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudouin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36: 46-51.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
4. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.
5. Rancé F, Bidat E, Deschildre A. Les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache d'après les recommandations internationales du DRACMA. *Rev Fr Allergol* 2011; 51: 506-11.
6. Comité de nutrition de la Société Française de pédiatrie ; Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Arch Pediatr* 2011 ; 18 : 79-94.
7. Bhatia J, Greer F, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008; 121: 1062- 8.
8. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001; 56: 393-402.
9. Couderc L, Mouterde O, Marguet C. Allergie aux protéines du lait de vache. Pas à Pas en Pédiatrie. Disponible à l'adresse suivante : <http://pap-pediatrie.com/hepatogastro> (Accès le 17 juin 2016).
10. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, et al. Middle East consensus statement on the prevention, diagnosis, and

- management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 17: 61-73.
11. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 5.
 12. 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: 902-8.
 13. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 141-50.
 14. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr* 2012; 107: 325-38.
 15. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
 16. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 23.
 17. Menet D, Lamireau T. Enquête sur les pratiques de réintroduction du lait dans l'allergie aux protéines du lait de vache dans les centres hospitaliers français. *Arch Pediatr* 2013; 20: 1206-11.
 18. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr* 2015; 104: 334-9.
 19. Vandenplas Y, Althera Study Group, Steenhout P, Grathwohl D. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Med* 2014; 2 : 2050312114523423.

20. Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 46-53.
21. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866-70.
22. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011; 31: 61- 75.
23. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377- 84.
24. Mowszet K, Matusiewicz K, Iwańczak B. Value of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 403- 9.
25. 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.* 2010; 126: 1119- 28.
26. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008; 188: 109- 12.
27. Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 311-6.

28. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 577-85.
29. Bellini F, Ricci G, Dondi A, Piccinno V, Angelini F, Pession A. End point prick test: could this new test be used to predict the outcome of oral food challenge in children with cow's milk allergy? *Ital J Pediatr* 2011; 37: 52.
30. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006; 61: 1238-9.
31. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 448-55.
32. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1165-7.
33. Démographie et activité des professions de santé. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). Disponible à l'adresse suivante : <http://www.irdes.fr/EspaceEnseignement/ChiffresGraphiques/Cadrage/DemographieProfSante/DemoMedecins.htm> (Accès le 17 juin 2016).
34. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 891-6.

35. Pouessel G, Michaud L, Guimber D, Mention K, Gottrand F, Turck D. Adherence to guidelines for the primary prevention of food allergy. *Ital J Pediatr* 2006; 32: 333-7.

36. Code de la santé publique - Article D4133-0-1. Code de la santé publique. Disponible à l'adresse suivante : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=80C68A30923D7CEF49E57B7B4E6B8C96.tpdila23v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913228&dateTexte=20160617&categorieLien=id#LEGIARTI000006913228 (Accès le 17 juin 2016).

37. Haute Autorité de Santé - L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de la certification (ex-accréditation) des établissements de santé. Juin 2005. Disponible à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_436571/fr/l-evaluation-des-pratiques-professionnelles-dans-le-cadre-de-la-certification-ex-accréditation-des-etablissements-de-sante-juin-2005 (Accès le 17 juin 2016).

38. Francke AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2008; 8: 38.

39. Hsu J, Brozek JL, Terracciano L, Kreis J, Compalati E, Stein AT, Fiocchi A, Schünemann HJ. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci* 2011; 6: 62.

40. Fiocchi A, Schunemann H, Terracciano L, Albarini M, Martelli A, Landi M, et al. DRACMA one year after: which changes have occurred in diagnosis and treatment of CMA in Italy? *Ital J Pediatr* 2011; 37: 53.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire à l'intention des pédiatres du Nord-Pas-de-Calais, concernant la prise en charge de l'APLV

Les questions surlignées correspondent aux 9 questions-clé sélectionnées. Les propositions surlignées correspondent aux réponses correctes selon les recommandations.

« Evaluation des pratiques professionnelles de la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache par les pédiatres dans la région Nord-Pas -de-Calais. »

Thèse pour le DES de Pédiatrie, Marine Deleplanque

I. Caractéristiques du participant

1. Etes vous ?

- Un homme
- Une femme

2. Quel est votre âge ?

.....

3. Quelle est votre type d'activité professionnelle ?

- Hospitalière
- Libérale
- Mixte

4. Quel est votre mode d'exercice ? (une seule réponse possible)

- Pédiatre généraliste
- Néonatalogiste
- Pédiatre de maternité
- Pédiatre gastro-entérologue
- Pédiatre pneumologue/allergologue
- Autre pédiatre hospitalier

5. Depuis quand exercez-vous ? (depuis la fin de l'internat)

- < 5 ans
- 5 -10 ans
- 10- 20 ans
- > 20 ans

6. Etes-vous membre d'une ou plusieurs sociétés savantes ?

- Oui
- Non

7. A combien de journées de formation avez-vous participé cette année (septembre 2014-septembre 2015) ?

- 0
- <3
- 3 à 5
- >5

8. A combien de soirées de formation avez-vous participé cette année (sept 2014-sept 2015) ?

- <6
- 6-12
- >12

II. Prise en charge diagnostique de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV)**9. Quand y pensez-vous ? (Plusieurs réponses possibles)**

- Régurgitations/vomissements persistants
- 'Coliques'
- Diarrhée
- Constipation
- Mauvaise prise pondérale
- Dermatite atopique/eczéma simple
- Eczéma résistant ou dépendant aux dermo-corticoïdes
- Angio-œdème (lèvres ou paupières)
- Urticaire (sans lien avec une infection en cours ou prise médicamenteuse)
- Rhinite
- Toux chronique
- Wheezing/sifflements
- Asthme du nourrisson
- Antécédents familiaux d'APLV
- Troubles du sommeil/irritabilité
- Autre:

10. Quels symptômes classeriez vous dans les formes IgE médiées ? (Plusieurs réponses possibles)

- Urticaire
- Angio-oedème
- Rhinite
- Wheezing/sifflements
- Eczéma/dermatite atopique
- Symptômes digestifs (vomissements, diarrhée)
- Apparition des symptômes < 2h
- Apparition des symptômes > 2h

11. Quels symptômes classeriez-vous dans les formes non IgE-médiées? (Plusieurs réponses possibles)

- Urticaire
- Angio-oedème
- Rhinite
- Wheezing/sifflements
- Eczéma/dermatite atopique
- Symptômes digestifs
- Apparition des symptômes < 2h
- Apparition des symptômes > 2h

12. Quels sont les examens complémentaires que vous demandez en 1^{ère} intention, en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée? (Plusieurs réponses possibles)

- Dosage des polynucléaires éosinophiles
- Dosage des IgE totales
- Dosage des IgE spécifiques au lait de vache
- Prick tests (tests cutanés)
- Patch tests
- Autre

13. Quels sont les examens complémentaires que vous demandez en première intention, en cas de suspicion d'allergie non IgE médiée? (Plusieurs réponses possibles)

- Dosage des polynucléaires éosinophiles
- Dosage des IgE totales
- Dosage des IgE spécifiques au lait de vache
- Prick tests (tests cutanés)
- Patch tests
- Autre

III. Prise en charge thérapeutique de l'APLV

14. Attendez-vous la preuve diagnostique avant de traiter (via un des examens complémentaires demandés ci-dessus)?

- Oui
- Non

15. Quel type de lait instaurez-vous en première intention? (Plusieurs réponses possibles)

- Lait hypoallergénique HA (Gallia bébé expert lait HA, Novalac lait HA, Nestlé Nidal excel HA, Picot HA, Nutribén HA, Modilac expert HA, physiolac HA, Guigoz lait expert HA, Milumel HA)
- Hydrolysats "extensifs" (ou « poussé ») de protéines (lactosérum/protéines solubles) de lait de vache (Peptijunior, Alfaré, Galliagène)
- Hydrolysats "extensifs" (ou « poussé ») de protéines (caséine) de lait de vache (Nutramigen LGG, Pregestimil, Allernova, Nutribén APLV hydrolysé)
- Hydrolysats extensifs de protéines de riz (Modilac Expert Riz, Novalac riz, Picot riz)
- Préparations à base de protéines de soja (Gallia bébé expert soja, Nutribén soja, Nutricia soja, Modilac soja)
- Préparation à base d'acides aminés (Nutramigen AA, Neocate, Neocate advance)
- Autre

16. Si l'enfant est allaité, quelle prise en charge proposez-vous ? (Une seule réponse possible)

- Arrêt de l'allaitement maternel et introduction d'un hydrolysats
- Arrêt des protéines de lait chez la mère
- Arrêt des protéines bovines chez la mère
- Arrêt des protéines bovines et des protéines de lait chez la mère
- Autre

17. Et pour combien de temps proposez-vous cette prise en charge ?

.....semaines

18. Combien de temps attendez-vous avant de conclure à l'échec d'un test thérapeutique ?

- 1 semaine
- 2 semaines
- 1 mois
- > 1 mois

19. A quel âge réintroduisez-vous les protéines de lait de vache ?

Si allergie IgE dépendante

- < 6 mois
- 6-9 mois
- 9- 12 mois
- > 12 mois
- Autre :

20. A quel âge réintroduisez-vous les protéines de lait de vache?

Si allergie non IgE dépendante

- < 6 mois
- 6-9 mois
- 9-12 mois
- > 12 mois
- Autre :

21. Selon quelles modalités réintroduisez-vous les protéines de lait de vache? (Plusieurs réponses possibles)

- Au domicile
- En hospitalisation conventionnelle (au moins une nuit passée à l'hôpital)
- En hôpital de jour
- Si taux d'IgE spécifique négatif
- Doses progressives standardisées
- A proximité d'une réanimation
- Autre

22. Combien de temps attendez-vous avant de reprogrammer une réintroduction des PLV, si la première tentative a échoué ?

- 1 mois
- 3 mois
- 6 mois
- 9 mois
- 1 an

23. Que faites-vous lorsque l'enfant est toujours allergique aux PLV à 2 ans ? (Une seule réponse possible)

- Induction de tolérance
- Immunothérapie spécifique
- Répétition du test de réintroduction

24. A quel âge débutez-vous la diversification alimentaire chez un enfant ayant une APLV dont le diagnostic a été effectué avant le début de la diversification ?

- < 4 mois
- 4-6 mois
- > 6 mois

25. En plus du régime, que pouvez-vous proposer comme prise en charge? (Plusieurs réponses possibles)

- Projet d'aide individualisé si l'enfant est en âge de scolarisation
- Consultation diététique
- Prescription d'adrénaline en stylo auto-injectable
- Education thérapeutique
- Supplémentation en vitamine D / calcium
- Prescription d'anti-histaminiques
- Autre

26. Suivez-vous l'évolution de l'APLV par des dosages biologiques et/ou des tests cutanés ?

- Oui
- Non

27. Si oui, précisez selon quelles modalités ?

.....

AUTEUR : Nom : DELEPLANQUE

Prénom : Marine

Date de Soutenance : 30 Juin 2016

Titre de la Thèse : L'allergie aux protéines du lait de vache : évaluation des pratiques professionnelles chez les pédiatres de la région Nord-Pas-de-Calais

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Gastro-entérologie et allergologie pédiatrique

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Evaluation des pratiques professionnelles, allergie aux protéines du lait de vache, respect des recommandations

Contexte : L'allergie aux protéines du lait de vache est une pathologie largement répandue. Elle se présente souvent sous une multitude de signes peu spécifiques, rendant le diagnostic compliqué. La prise en charge est peu standardisée. L'objectif de notre travail était de faire un état des lieux régional sur la prise en charge de cette pathologie, afin d'objectiver les connaissances des pédiatres et leur suivi des recommandations.

Méthodes : Un questionnaire était envoyé aux pédiatres de la région Nord-Pas-de-Calais, sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'APLV. Les caractéristiques des participants étaient recueillies. 9 questions clés étaient sélectionnées afin de les comparer à 3 recommandations prédéfinies, françaises, européennes et britanniques, pour les comparer aux réponses des participants.

Résultats : Sur 270 pédiatres contactés, 126 participaient à l'étude. L'item le mieux respecté concernait la persistance de l'allergie après l'âge de 2 ans, avec 96 bonnes réponses (77%). L'item le moins respecté était le choix des examens complémentaires de 1ère intention en cas de suspicion d'APLV non IgE médiée, avec 16 bonnes réponses (13%). Seul 1 participant respectait 100% des recommandations, 2 participants n'en respectaient aucune. Les femmes et les jeunes participants respectaient mieux les recommandations.

Conclusion : Notre étude montre des connaissances insuffisantes sur la prise en charge globale de l'APLV, et en particulier pour l'allergie non IgE-médiée. Elle met également en évidence l'absence de recommandations françaises complètes et standardisées.

Composition du Jury :

Président : Professeur Frédéric Gottrand

Asseseurs : Professeur Patrick Truffert, Professeur François Dubos, Docteur Antoine Deschildre, Docteur Clarisse Santos