

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 juin 2013  
Par Mme BREUX Blandine**

---

**L'ALLERGIE ALIMENTAIRE DE LA PETITE  
ENFANCE A L'ADOLESCENCE :  
CAS DE L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE  
VACHE.**

---

**Membres du jury :**

**Président : GARÇON Guillaume**, Professeur de Toxicologie à la faculté de Pharmacie,  
Lille

**Assesseur(s) : HERMANN Emmanuel**, Immunologie, Maître de conférences à la faculté  
de Pharmacie, Lille

**Membre(s) extérieur(s) : LIAGRE Stéphane**, Pharmacien d'officine, Tourcoing



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET  Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ  Professeur Monique CAPRON  Professeur Salem KACET  Madame Stéphanie DAMAREY  Monsieur Pierre RAVAUX  Monsieur Larbi AIT-HENNANI  Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER  Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

## Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	Grave	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique

M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais

M. OSTYN Gaël Anglais

---

**Professeurs Associé - mi-temps**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

---

**Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

---

**AHU**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

---





## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

# **REMERCIEMENTS**

**Monsieur GARÇON, Président de Thèse,**

Pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse, veuillez croire en ma grande reconnaissance.

**Monsieur HERMANN, Maître de Conférence, Directeur de thèse,**

Pour votre aide et vos nombreux conseils tout au long de la rédaction de cette thèse, ainsi que pour votre grande disponibilité. Recevez ma profonde reconnaissance.

**Monsieur LIAGRE, Docteur en Pharmacie,**

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury, j'ai été ravie de travailler avec vous, trouvez ici mes remerciements les plus sincères.

**Docteur COUSIN, pédiatre allergologue,**

Pour toutes les informations que vous avez pu m'apporter, recevez ma plus vive reconnaissance.

**Ma Famille et notamment mes parents,**

Pour m'avoir toujours soutenu, et encouragé durant ces 6 années d'études. Recevez toute ma reconnaissance et mon amour.

**Mes amis,**

Pour toute votre amitié et nombreux encouragements, recevez toute ma sympathie.

**Aux lecteurs et lectrices,**

Pour vos nombreuses lectures qui ont permis d'éliminer de nombreuses fautes d'orthographe

# **TABLEAUX ET FIGURES**

## **TABLEAUX**

Tableau 1 : Barrières digestives à l'absorption des antigènes étrangers (Page 32)

Tableau 2 : Les différents facteurs biochimiques qui favorisent l'allergénicité (Page 33)

Tableau 3 : Composition moyenne du lait selon les espèces (g/l) (Page 39)

Tableau 4 : Principales caractéristiques des protéines/allergènes du lait de vache (Page 41)

Tableau 5 : Rappel sur les allergènes du lait de vache identifiés et séquencés (Page 60)

Tableau 6 : Quantité de lait cuit contenu dans des biscuits préemballés (Page 88)

Tableau 7 : Teneur en protéines des produits laitiers (Page 88)

## **FIGURES**

Figure 1 : Incidence de l'allergie alimentaire selon l'âge et le sexe. CICBAA juin 2009 (Page 10)

Figure 2 : Première exposition de l'allergène : production de cytokines par le lymphocyte T spécifique de l'allergène (Page 26)

Figure 3 : Amorçage des IgE sur les mastocytes (Page 27)

Figure 4 : Mécanisme de l'allergie IgE dépendante (Page 29)

Figure 5 : Les différents mécanismes impliqués dans la tolérance orale (Page 36)

Figure 6 : Déroulement du prick-test (Page 55)

Figure 7 : Pose et lecture du patch-test (Page 58)

Figure 8 : Démarche diagnostique pour une APLV non- IgE médiée (Page 64)

Figure 9 : Impact de l'allergie alimentaire et interventions thérapeutiques possibles (Page 69)

# **ABREVIATIONS**

**AA** : Allergie alimentaire

**ALA** : Alpha lactalbumine

**APLV** : Allergie aux protéines du lait de vache

**ATP** : Atopy patch test

**BLG**: Béta lactoglobuline

**CAS**: Caséine

**CICBAA**: Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire

**DA**: dermatite atopique

**Da** : Dalton

**HA** : Hypoallergénique

**HS I, III, IV**: Hypersensibilité de type I,III,IV

**Ig** : Immunoglobuline

**LV** : Lait de vache

**OGM** : Organisme génétiquement modifié

**PAA** : Préparation à base d'acides aminés

**PAI** : Projet d'accueil individualisé

**RAST** : Radio allergo sorbent test

**SCORAD** : Scoring atopic dermatitis

**SEIPA** : Syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires

**TIAC** : Toxi-infection alimentaire collective

**TPO**: Test de provocation oral

**WAO**: World Allergy Organization

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PARTIE I : GENERALITES .....</b>	<b>8</b>
<b>I. Historique.....</b>	<b>9</b>
<b>II. Epidémiologie .....</b>	<b>10</b>
<b>III. Définition de l'allergie.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. Aliments et réactions de l'organisme autres que l'allergie .....</b>	<b>12</b>
1. L'intolérance alimentaire.....	12
2. Fausses allergies alimentaires (11).....	14
3. Manifestations allergiques après sensibilisation à un parasite.....	16
4. Les toxi-infections alimentaires (13).....	16
<b>V. Les facteurs de risques (14).....</b>	<b>17</b>
1. Facteurs génétiques .....	17
2. Le sexe.....	18
3. Facteurs alimentaires.....	18
4. Théorie de l'hygiène et environnement à la naissance.....	20
5. Le mode d'exposition.....	21
a. L'environnement fœtal (19).....	21
b. A la naissance.....	21
<b>VI. Les allergènes .....</b>	<b>22</b>
1. Définition (26).....	22
2. Notion d'allergène masqué (26) .....	23
3. Emergence de nouveaux allergènes.....	23
4. Les allergies croisées .....	23
<b>VII. Physiopathologie de l'allergie alimentaire.....</b>	<b>25</b>
1. Mécanisme de l'allergie vraie (19,30,31) .....	25
a. La sensibilisation .....	26
b. La réaction allergique .....	27
2. Hypersensibilité de type III (semi-retardée) .....	29
3. Hypersensibilité de type IV (retardée) .....	30
4. La tolérance orale (2,19,33) .....	30
a. Définition de la tolérance immunitaire.....	30
b. Mécanisme de la tolérance orale .....	31
<b>PARTIE II : L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE ET SON DIAGNOSTIC.....</b>	<b>37</b>
<b>I. Epidémiologie de l'allergie aux protéines de lait de vache (40).....</b>	<b>38</b>

<b>II.</b>	<b>Le lait de vache</b> .....	<b>38</b>
1.	Définition du mot « lait » .....	38
2.	Les différentes protéines impliquées dans l'allergie aux protéines du lait de vache (42)	39
a.	Fonctions, propriétés et structure des principales protéines laitières impliquées dans l'allergénicité. ....	39
b.	Caractéristiques des épitopes sur les principales protéines du lait .....	42
3.	Les réactions croisées.....	43
<b>III.</b>	<b>Sensibilisation et réactions face aux protéines du lait de vache.</b> .....	<b>43</b>
1.	Les différents modes et moments de sensibilisations .....	43
a.	Sensibilisation au cours de la vie fœtale : .....	43
b.	Sensibilisation post partum : .....	44
2.	Les différentes réactions par rapport au lait de vache .....	45
<b>IV.</b>	<b>Expression clinique de l'allergie aux protéines du lait de vache (53) (54) (55)</b> .....	<b>46</b>
1.	Manifestations au cours de l'APLV IgE-médiée .....	46
a.	Les réactions gastro-intestinales .....	46
b.	Les réactions respiratoires IgE- dépendantes .....	47
c.	Les réactions cutanées IgE –dépendantes.....	47
d.	Le cas extrême : L'anaphylaxie .....	48
2.	Manifestations au cours de l'APLV non IgE-médiée.....	48
a.	Au niveau du tractus gastro-intestinal.....	48
b.	Au niveau cutané .....	50
c.	Au niveau respiratoire .....	50
<b>V.</b>	<b>L'évolution clinique de l'allergie alimentaire : cas de l'allergie aux protéines de lait de vache</b> .....	<b>51</b>
<b>VI.</b>	<b>Diagnostic de l'allergie alimentaire : cas de l'allergie aux protéines du lait de vache (62)</b> 51	
1.	L'interrogatoire .....	52
2.	L'examen Clinique (64) .....	53
3.	Les moyens diagnostiques de l'allergie alimentaire. ....	53
a.	Les tests cutanés .....	53
b.	Test biologique.....	60
c.	Le Test de provocation par voie orale (TPO) (63).....	62
d.	Les tests gastro-entérologiques.....	62
4.	La démarche diagnostique .....	63
a.	Diagnostic de l'APLV IgE-médiée .....	63
b.	Diagnostic de l'APLV non IgE-médiée.....	63
<b>PARTIE III : TRAITEMENT, PREVENTION, CONSEIL A L'OFFICINE</b> .....		<b>65</b>
<b>I.</b>	<b>Traitement</b> .....	<b>66</b>
1.	Généralités (53).....	66
a.	Objectifs cliniques .....	66
b.	Les difficultés rencontrées.....	66
c.	Les principes généraux concernant le traitement de l'APLV .....	66
d.	Amélioration de la qualité de vie (81) .....	67
2.	Eviction alimentaire .....	69

a.	Principe.....	69
b.	Inconvénients de l'éviction et intérêts de proposer une alternative thérapeutique à l'éviction. (83) 70	
3.	Immunothérapie spécifique.....	71
a.	Immunothérapie par voie sous cutané.....	71
b.	Immunothérapie sublinguale.....	71
c.	Immunothérapie par voie orale (77,83,85).....	72
d.	Immunothérapie par voie transdermique.....	73
e.	Marqueurs d'induction de tolérance.....	73
4.	Traitement de la manifestation allergique (88).....	73
a.	Les médicaments antihistaminiques.....	74
b.	Les corticoïdes.....	74
c.	Les médicaments anti-leucotriènes.....	74
d.	Les traitements locaux.....	75
e.	Les traitements de l'asthme.....	75
5.	Traitement d'urgence : la trousse d'urgence.....	75
a.	Les traitements classiques constituant la trousse d'urgence.....	76
b.	Adrénaline, médicament de l'urgence.....	76
II.	Prise en charge diététique de l'APLV (93).....	78
1.	Impact nutritionnel de l'APLV.....	78
2.	Les différents substituts du lait de vache.....	78
a.	Lait maternel.....	78
b.	Hydrolysats de protéines.....	79
c.	Préparations à base d'acides aminés (PAA).....	81
d.	Hydrolysat extensif de protéines de riz.....	81
e.	Autres.....	81
3.	Les différentes conditions pour obtenir une allégation de santé.....	83
4.	Prise en charge chez le nourrisson de moins de 6 mois.....	83
a.	Cas de l'enfant allaité.....	84
b.	Cas ou l'enfant n'est pas allaité, ou que la mère ne souhaite ou ne peut plus allaiter.....	84
5.	Prise en charge après la diversification.....	85
6.	Consommation de lait cuit chez les enfants présentant une APLV (80).....	87
7.	Conséquences psychologiques lors de la normalisation du régime.....	88
III.	Prévention.....	89
1.	Rôle de la diététique dans la prévention de l'APLV.....	89
a.	Au cours de la grossesse (97).....	89
b.	Chez l'enfant.....	89
2.	Influence environnementale.....	90
a.	Théorie de l'hygiène.....	90
b.	Impact du tabagisme sur l'APLV.....	91
3.	Intérêt des probiotiques dans la prévention de l'APLV.....	91
a.	Définition (119).....	91
b.	Différences entre probiotiques-prébiotiques-symbiotiques.....	92
c.	Mécanisme d'action et propriétés des probiotiques.....	92
d.	Probiotiques au cours de la grossesse.....	92
e.	Intérêt des probiotiques chez le nourrisson.....	93
IV.	Conseil.....	94

<b>1. Projet d'accueil individualisé</b> .....	94
a. Comment mettre en place un PAI .....	95
b. Qui est concerné par le PAI.....	96
c. Moyen mis en œuvre .....	96
<b>2. L'éducation thérapeutique</b> .....	97
a. Intérêts .....	97
b. Les différents outils mis en place .....	99
c. Etiquetage .....	100
<b>3. Quelques sites utiles</b> .....	101
<b>4. Petite fiche destinée aux parents pour la prise en charge diététique de l'APLV.</b> .....	101
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>104</b>



# INTRODUCTION

L'incidence de l'allergie alimentaire est en constante augmentation dans nos sociétés industrialisées et pose un problème important de santé public. Différentes raisons sont à évoquer : la consommation de nouveaux produits, l'évolution des technologies alimentaires... Elle est devenue de plus en plus fréquente, variée, et gênante dans la vie quotidienne touchant généralement les enfants mais aussi les adultes. Nous constatons que les signes cliniques caractérisant l'allergie alimentaire se sont précisés au cours de ces dernières années. De nouveaux groupes d'aliments responsables apparaissent, tandis que d'autres que l'on croyait connaître parfaitement révèlent quelques surprises, c'est le cas par exemple du kiwi.(1) Il faut cependant faire attention à l'aspect clinique de l'allergie alimentaire car cette pathologie ayant été fortement médiatisée, fait l'objet d'une surestimation par le grand public. En effet, bien souvent, la population perçoit l'allergie alimentaire différemment des médecins. Les réactions secondaires aux aliments sont le plus souvent considérées comme des allergies alimentaires alors que celles-ci sont généralement des réactions d'intolérances, de dégoût ou autres.

Cette pathologie nécessite donc l'intervention de professionnels de santé médecins mais aussi pharmaciens. Ces derniers auront tous leurs rôles à jouer à la fois dans les conseils, la prise en charge, l'éducation du patient, la prévention ...

C'est grâce au cours d'allergologie dispensé en 4<sup>ème</sup> année, au stage hospitalo-universitaire au sein du service de dermatologie de l'hôpital Huriez et à un cas d'allergie au sein de ma famille que j'ai eu l'envie d'approfondir ce sujet qui en fera l'objet de ma thèse.

Lorsque nous aurons pris le temps, dans une première partie, de développer les généralités concernant les allergies alimentaires. Nous nous focaliserons sur une allergie en particulier : l'allergie aux protéines du lait de vache. Dans un premier temps nous parlerons de quelques généralités et son diagnostic, puis secondairement, nous aborderons la prévention et le traitement à adopter.

# Partie I : **Généralités**

## I. Historique

Les premières réactions au lait de vache (Hippocrate 460-370 avant JC) et au lait de chèvre (Galien, 331-210 après JC) étaient déjà connues depuis l'antiquité.(2) Des personnes célèbres ont présenté des symptômes suite à l'ingestion d'aliments, qui de nos jours sont caractéristiques d'une allergie alimentaire.

Par exemple, Saint Thomas More, l'humaniste et l'homme politique Anglais, décrit dans son livre « King Richard III » que la poitrine du Roi fut couverte de boutons après l'ingestion de fruits rouges, ce qui caractériserait probablement une urticaire. En 1586, Marcello Donati décrit l'apparition d'un angio-œdème chez un comte après consommation d'œufs frais.(1)

Puis c'est au début du XXème siècle que certaines personnes commencent à décrire les premiers cas d'allergie alimentaire. On parle alors de trophoallergène pour parler d'allergène alimentaire(1). C'est en 1902 que Charles Richet, physiologiste décrit pour la première fois l'anaphylaxie alimentaire. Cette découverte lui permettra d'obtenir le prix Nobel en 1913.

Les quelques années qui suivirent permettront de mettre en évidence des accidents sévères et le premier cas de choc anaphylactique mortel après ingestion de lait de vache, ainsi que des accidents immédiats chez des enfants qui sont nourris artificiellement au lait de vache...

En 1921, Prausnitz et Küstner démontrent l'existence de facteurs sanguins capables d'être transférés d'un sujet allergique à un sujet non allergique. Ces facteurs permettront entre autre, au cours de l'année 1967, la découverte de l'immunoglobuline E qui joue un rôle primordial dans l'allergie alimentaire.(2)

C'est à Jérôme Glaser que nous devons le premier traité détaillé de l'allergologie pédiatrique, qui nous donnera une explication plus détaillée de l'allergie alimentaire. Il abordera entre autre l'anaphylaxie alimentaire, le décès par allergie, le régime d'exclusion, l'hypersensibilité.(1)

Aujourd'hui nous assistons à une explosion des cas d'allergies à l'arachide et à une augmentation considérable des allergies alimentaires, notamment dues à la consommation plus fréquente de fruits et noix exotiques et à l'apparition de nouveaux allergènes jusqu'à maintenant inconnus.

## II. Epidémiologie

L'allergie alimentaire peut apparaître à tout âge mais reste plus fréquente dans la population pédiatrique. En France, il y aurait actuellement 3 à 4% de la population générale atteinte d'allergies alimentaires dont 6-8% concernant les enfants. Elle aurait pratiquement doublé ces 5 dernières années.(3)

L'incidence de l'allergie alimentaire qui correspond au nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période et pour une population déterminée, varie selon le sexe et l'âge. En effet nous pouvons constater que le pic le plus élevé est atteint à l'âge de 1-3 ans. La diversification alimentaire pourrait en être la cause. On constate également que la fréquence des allergies alimentaires est plus fréquente chez l'homme que chez la femme jusqu'à 15 ans. Par la suite le rapport a tendance à s'inverser.(4)

**Incidence de l'allergie alimentaire selon le sexe et l'âge : 1487 cas**

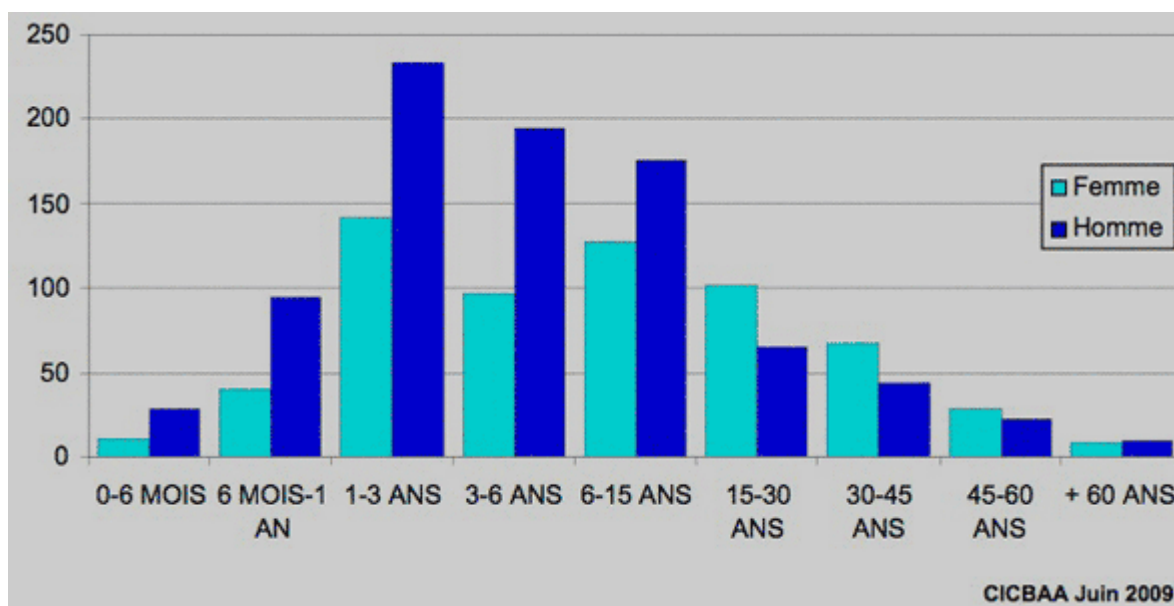


Figure 1 : Incidence de l'allergie alimentaire selon l'âge et le sexe. CICBAA juin 2009

Les aliments incriminés, ainsi que les signes cliniques, diffèrent en fonction de l'âge du sujet. Dans de nombreux cas, l'allergie alimentaire de la petite enfance a tendance à évoluer favorablement.

La prévalence est définie comme le nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie (ici l'allergie alimentaire) à un moment donné.

Les enquêtes de prévalences concernant cette pathologie dans les pays d'Europe se sont multipliées. Cependant, il est difficile de les chiffrer, faute d'études antérieures, du fait de l'absence de tests de diagnostics simples, d'une participation biaisée, d'une évolution rapide de la maladie, d'une multitude de facteurs et expressions cliniques. De plus, de nombreux facteurs jouent sur la notion de prévalence tels que : l'âge ou la situation géographique. L'allergie alimentaire représente un problème de santé publique important. On constate dans les pays industrialisés que les manifestations cliniques de l'allergie telles que les dermatites atopiques, les problèmes digestifs, l'asthme, la rhinite... sont plus fréquentes. Parallèlement, les professionnels de santé et les associations, constatent également un accroissement du nombre d'accident allergique. Par conséquent, face à ces constatations, il semblerait que la prévalence de l'allergie alimentaire soit en augmentation.(5) (6)

### **III. Définition de l'allergie**

Avant de commencer, il me paraît important de définir le terme « d'allergie » qui sera par la suite développé tout au long de cette thèse.

On parle d'hypersensibilité, lorsqu'il y a une réponse défavorable à l'ingestion des aliments. Le terme d'allergie alimentaire est utilisé lorsque des mécanismes immunologiques interviennent. Par conséquent, on entend par allergie une réaction anormale, inadaptée, et bien souvent excessive de l'organisme vis-à-vis de son environnement, c'est-à-dire lorsque celui-ci est mis en contact avec des substances étrangères que l'on appelle allergènes. La plupart du temps ces allergènes sont inoffensifs et bien tolérés. Chez certaines personnes, ils seront considérés comme néfastes par le système immunitaire et feront, par conséquent, intervenir des mécanismes immunologiques.(7)

En fonction de ces mécanismes, l'allergie alimentaire pourra être divisée en deux catégories. Il y aura celle faisant intervenir les immunoglobulines E dépendantes, IgE (Type I dans la classification de Gell et Coombs), on parlera d'allergies alimentaires vraies, et celles non médiées par les immunoglobulines E (Type II ,III , IV dans la classification de Gell et Combs), cela concerne par exemple la maladie cœliaque, l'entéropathie au lait de vache...)(8).

L'allergie vraie survient chez un sujet présentant un terrain génétique le prédisposant à produire anormalement des IgE. On parle d'atopie, qui est définie par l'organisation mondiale d'allergologie (WAO) comme « une prédisposition personnelle et/ou familiale se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence à devenir sensibilisé et à produire des anticorps IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes alimentaires en réponse à une exposition naturelle à ces allergènes, en général des protéines. »

#### **IV. Aliments et réactions de l'organisme autres que l'allergie**

Dans un premier temps, il est important de faire la distinction entre une allergie et toutes autres réactions de l'organisme, telles que les fausses allergies alimentaires, les intolérances alimentaires, la toxi-infection...

Un diagnostic différentiel est donc important avant toute prise en charge d'une allergie. Bien souvent, la symptomatologie des ces diverses réactions est semblable. Ce qui diffère est le mécanisme de réaction de l'organisme engendrant les symptômes qui pourront être d'ordre immunologique ou non.

##### **1. L'intolérance alimentaire**

Il y a généralement intolérance alimentaire lorsque l'organisme n'est pas capable de digérer un aliment, ou autre composant.

L'intolérance alimentaire n'est pas d'ordre immunologique mais implique le métabolisme, elle peut être due à une réaction de nature enzymatique, pharmacologique, ou autre qui intervient après l'ingestion de l'aliment.

Outre le mécanisme de réaction, il y a une autre différence à signaler avec l'allergie alimentaire. Cela concerne le régime alimentaire. En effet, dans certaines intolérances alimentaires, la personne intolérante ne sera pas obligée d'exclure complètement l'aliment en cause mais devra en réduire les doses car selon l'intolérance de petites quantités pourront être supportées sans causer de symptômes (excepté la maladie cœliaque).(9)

Citons quelques exemples :

- Concernant l'intolérance au lactose :

Chez ces personnes, un déficit en lactase est à l'origine de cette intolérance. La lactase est une enzyme de l'intestin grêle qui permet de digérer le lactose en petits sucres qui seront ensuite absorbés dans la circulation sanguine.

Par conséquent, lorsqu'il y a un déficit, le lactose n'est pas dégradé et s'accumule dans l'intestin où il sera fermenté par la flore intestinale. Cela entraînera donc des symptômes digestifs.

- Concernant la maladie cœliaque : (10)

Lors de l'intolérance au gluten, l'intestin ne supporte plus le gluten. Dans cette pathologie on associe à la fois un syndrome inflammatoire et une pathologie auto-immune.

Les protéines responsables de l'intolérance au gluten sont les prolamines, ce sont des protéines composées de proline et glutamine. Ces protéines sont présentes dans le blé, l'orge, le seigle. L'avoine est bien tolérée et sa suppression n'est pas nécessaire contrairement à ce que l'on pouvait autrefois penser.

Au cours de cette pathologie, chez les sujets ayant des prédispositions génétiques (HLADQ2/DQ8), il y aura la production d'anticorps anti-transglutaminase, anti-gliadine (IgA,IgG), ainsi que de nombreuses cytokines inflammatoires qui auront un rôle dans la pathogénie.

Chez ces personnes, le gluten et notamment les prolamines entraînent une altération de la paroi de l'intestin grêle, le rendant incapable d'absorber les nutriments

essentiels tels que les graisses, protéines, glucides, minéraux, vitamines... En effet, on constate une atrophie des villosités au niveau duodénal et duodéno-jujénal.

Dans ce cas l'exclusion du gluten est obligatoire. Les lésions et l'atrophie villositaire se réparent en quelques mois sous un régime strict en gluten d'où l'intérêt de cette éviction. La nécessité de maintien du régime est aussi liée au risque d'apparition de cancer.

*Remarque : Bien que cette maladie soit appelée intolérance au Gluten, celle-ci fait intervenir un mécanisme immunologique notamment auto-immun. Dans cette pathologie le mot intolérance est mal employé, en effet, il n'y a pas de dysfonctionnement enzymatique, pharmacologique, ou métabolique mais bien un problème immunologique et inflammatoire.*

## **2. Fausses allergies alimentaires (11)**

Les symptômes de ce type de réaction apparaissent aussi peu de temps après l'ingestion de l'aliment.

L'urticaire est un symptôme courant lors d'allergie alimentaire mais peut aussi être la conséquence d'autres situations.

Comme nous le verrons dans la suite de ce mémoire, lors d'allergies alimentaires IgE dépendantes, il y aura la libération d'histamine par les basophiles et poly nucléaires neutrophiles (cellules myéloïdes du système immunitaire). Cette libération sera à l'origine des différents symptômes.

Lors des fausses allergies, il y aura mise en jeu des mêmes médiateurs que dans l'allergie alimentaire soit l'histamine ou la tyramine, entraînant une similitude de symptômes.

Chez certaines personnes prédisposées, l'ingestion d'aliments naturellement riches en histamine ou secondairement enrichies en histamine par le processus de fermentation peut provoquer des symptômes semblables à l'allergie vraie tels que l'urticaire.



Citons quelques exemples d'aliments riches en histamine :

- Tomates
- Epinards
- Foie de porc
- Saucissons secs
- Poissons (thon, saumon, anchois...)
- Fromages fermentés
- Choucroute

D'autres aliments auront un pouvoir histamino-libérateur, car ils entraîneront la libération d'histamine par les mastocytes. C'est le cas par exemple de

- Fraises
- Chocolat
- Blanc d'œuf
- Tomates
- Ananas
- Papaye

De plus, il faut savoir que la tyramine est un médiateur qui, peut entraîner la libération d'autres médiateurs comme l'histamine.

Par conséquent, la consommation d'aliments riches en tyramine pourra entraîner des symptômes semblables à l'allergie alimentaire.

Citons quelques exemples :

- Chocolat
- Conserves de poisson
- Gibier
- Levure de bière
- Fromage : gruyère, brie

### 3. Manifestations allergiques après sensibilisation à un parasite

Certaines manifestations allergiques peuvent apparaître en consommant un poisson. En réalité ces manifestations sont les conséquences d'une sensibilisation à un nématode *Anisakis* présent dans le poisson consommé. (12)

En effet, *Anisakis simplex* est responsable d'une parasitose. Il infeste fréquemment les poissons de mer tels que le hareng, le saumon, le maquereau, le merlan. L'homme peut être infecté par consommation du poisson insuffisamment congelé ou cuit. Au cours d'une nouvelle consommation du poisson parasité, le patient pourra manifester une urticaire, angio-œdème ou autre qui seront les conséquences de la sensibilisation à l'*Anisakis*.

Le diagnostic de l'Anisakiase est posé lorsque le patient présente des manifestations d'hypersensibilité immédiate après consommation du parasite sans avoir d'allergie au poisson.

### 4. Les toxi-infections alimentaires (13)

Une toxi-infection alimentaire est une infection causée par l'ingestion d'aliments contaminés par certains agents infectieux ou par leurs toxines.

La pathologie peut donc être due à la prolifération du micro-organisme ou à l'ingestion de la toxine sécrétée par le micro organisme, ou la bactérie dans l'aliment.

On parle de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) lorsqu'il y aura apparition au même moment de troubles digestifs (nausée, vomissement) ou neurologiques (fièvre) similaires chez au moins 2 personnes ayant consommées un repas commun. Ces troubles sont plus ou moins importants selon le germe en cause.

Les TIACs sont généralement bénignes chez les sujets sains et peuvent être plus compliquées chez les personnes immunodéprimées ou situées aux extrêmes de la vie. Cela concerne les nourrissons et les personnes âgées. Elles nécessitent une déclaration obligatoire auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Les principaux agents de TIACs sont :

- Bactéries invasives dont Salmonella
- Staphylococcus aureus
- Clostridium perfringens
- Bacillus aureus
- Virus
- TIAC à l'histidine (scomboïdose). Cela correspond à une intoxication à l'histamine provoquée par la consommation d'un poisson ayant au préalable de grandes quantités d'histidine dans sa chair. Cette intoxication est due à la prolifération d'une bactérie causée par la rupture de la chaîne de froid, entraînant la transformation de l'histidine en histamine dans la chair du poisson.(11)
- Clostridium botulinum
- Rotavirus

## V. Les facteurs de risques (14)

### 1. Facteurs génétiques

Il semblerait que des antécédents familiaux d'allergies alimentaires aient un impact sur la descendance. Il y aurait des facteurs génétiques qui prédisposeraient au développement de l'allergie sans pour autant expliquer à eux seul l'augmentation récente de l'allergie alimentaire dans la population générale.

Par exemple, certaines études montrent que la composante génétique est importante dans l'allergie à l'arachide. Hourihane et al. ont montré que l'allergie à l'arachide était beaucoup plus fréquente chez les frères et sœurs de personnes atteints d'allergie alimentaire. Dans une étude, Sicherer et al. ont mis en évidence un taux beaucoup plus élevé d'allergie à l'arachide chez des jumeaux homozygotes, ce qui suggère une influence génétique sur l'apparition de l'allergie à l'arachide (15,16)

Certains gènes prédisposeraient à un risque d'atopie. Cela concerne le polymorphisme de certains gènes, comme les gènes SCGB1A1, TLR2 (codant pour les toll-like récepteurs de type 2), FC $\epsilon$ R1 (récepteur de haute affinité pour les

immunoglobulines E), les gènes codant pour l'interleukine 10. Le polymorphisme de ces gènes et bien d'autres encore prédisposeraient à certaines maladies atopiques telles que l'asthme, la dermatite atopique...(17)

De plus, quelques gènes auraient leurs expressions modifiées en présence de facteurs environnementaux comme par exemple le tabagisme. (17)

Tsai et al constatent que l'influence des facteurs génétiques varie entre 15 et 30 % selon les aliments en cause et en déduisent ainsi le rôle important joué par les facteurs génétiques. (18)

## **2. Le sexe**

De nombreuses études rapportent que le sexe peut être impliqué dans l'allergie.

Les garçons seraient plus sensibles aux allergies alimentaires jusqu'à l'adolescence, puis ensuite ce ratio s'inverserait.

Ces différences de fréquence de l'allergie alimentaire entre l'enfance, l'adolescence, et l'adulte pourraient être liées aux influences endocriniennes.

## **3. Facteurs alimentaires**

Un des problèmes concerne l'alimentation moderne. De nos jours, on constate que l'alimentation est de plus en plus industrialisée et que de nouvelles technologies agroalimentaires se développent.

Ces nouveaux procédés peuvent entraîner de nouveaux risques allergéniques. De nombreuses protéines ont leur allergénicité modifiée suite aux nombreuses technologies alimentaires telles que le mixage, la cuisson, l'ajout d'épices, d'arômes, arômes... Ce risque allergénique peut également augmenter suite à l'introduction d'ingrédients non identifiés par le patient. Ces ingrédients représenteront des allergènes masqués pour le patient qui ne lit pas les étiquettes. Les contaminants protéiques, ainsi que les aliments nouveaux tels que le kiwi, la noix de cajou, sont d'autres facteurs pouvant à leur tour entraîner un risque allergénique. (19)

Un autre problème concerne les organismes génétiquement modifiés(OGM). Une plante est génétiquement modifiée lorsque l'on aura introduit un nouveau gène dans le patrimoine génétique de celle-ci. Elle représente un risque potentiel, notamment concernant l'apparition de néo-allergènes. Ce risque reste cependant à nuancer. En effet, il semblerait que les aliments issus de plantes génétiquement modifiées ne soient pas plus dangereux que les aliments issus de plantes non génétiquement modifiées. (20)

On constate aussi un changement radical dans notre régime alimentaire, concernant notamment la teneur en macronutriments et micronutriments au sein de notre alimentation.

- On assiste à une augmentation d'utilisation des huiles végétales et margarines au profit des graisses animales, ainsi on arrive à une consommation plus importante d'oméga 6 par rapport aux omégas 3. Il semblerait que l'augmentation de consommation d'oméga 6 et la diminution de consommation d'oméga 3, favoriseraient l'inflammation et la sensibilisation.(21) Malgré cela, certaines études ont montré qu'une supplémentation en oméga 3 et 6 n'avait pas de rôle important dans la prévention de la sensibilisation et /ou maladie allergique. (22)
- D'autres études feraient l'hypothèse que la diminution de consommation de fruits et légumes qui seraient antioxydants pourrait être une explication parmi tant d'autres des allergies.
- Il semblerait également que des carences ou excès en vitamine D pourraient avoir un rôle dans l'apparition d'allergie alimentaire. En effet, certaines études affirment qu'un excès de vitamine D conduirait au développement des allergies, d'autres études affirmeraient le contraire.  
Dans les communautés agricoles en Allemagne, Wjst a constaté que la faible prévalence des allergies alimentaires chez l'enfant s'expliquerait par une faible supplémentation en vitamine D. Il a également remarqué qu'afin de prévenir le rachitisme, une supplémentation en vitamine D, était à l'origine d'une augmentation des allergies. (23)

A l'opposé, Camargo et al ont montré qu'il existait un lien entre une carence en vitamine D et l'allergie et cela à cause d'une faible exposition solaire. Dans leur étude, ils ont montré que les prescriptions d'auto-injecteur EPIPEN (Epinephrine utilisé dans le traitement d'urgence lorsque la réaction allergique est intense) étaient plus importantes dans les pays du Nord que ceux du sud. Ces constatations ont montré que la carence en vitamine D et son rôle dans les allergies était possible et expliquerait un gradient Nord-Sud dans la prévalence des manifestations allergiques, les populations du Nord étant moins exposées au soleil. (24)

Aujourd'hui cette controverse concernant la vitamine D n'est pas encore clairement élucidée.

- Enfin l'obésité pourrait être associée à un risque élevé d'atopie, de par son état inflammatoire et pourrait conduire à une augmentation du risque d'allergie alimentaire.

#### **4. Théorie de l'hygiène et environnement à la naissance**

Il semblerait que la susceptibilité aux maladies allergiques soit augmentée chez les enfants ayant un manque d'exposition aux agents infectieux.

- ✓ Le contact entre enfants permettrait de diminuer le risque d'atopie et d'allergie. Cela résulterait de la transmission de microorganismes entre eux. Dans ce cas, le système immunitaire de type Th1 serait stimulé et favoriserait une régulation immunitaire minimisant les mécanismes inflammatoires associés à la réaction allergique. En revanche l'utilisation d'antibiotiques pour contrôler ces infections augmenterait ce risque. (17)
- ✓ De plus, la vie à la ferme au cours de l'enfance aurait un « effet protecteur » sur le risque d'allergie. En effet, cela serait expliqué par une exposition régulière à des substances d'origine microbienne.

## 5. Le mode d'exposition

### a. L'environnement fœtal (19)

Il faut savoir que la sensibilisation aux allergènes peut avoir lieu très tôt et notamment durant la vie fœtale via le passage des trophoallergènes au travers du placenta. Cela expliquerait l'apparition de symptômes allergiques dès le premier contact de l'enfant avec l'allergène, du fait de sa sensibilisation au préalable.

De plus, il est montré que l'inhalation de composés volatils tels que les isolants, plâtre, tabac... par la mère pourraient favoriser une activation des lymphocytes Th2 fœtaux.

### b. A la naissance

L'enfant peut être sensibilisé par différentes voies : orale, cutanée, respiratoire.

Les nourrissons pendant les premiers mois de vie sont prédisposés à être sensibilisés du fait de leur immaturité enzymatique, immunitaire et de leur profil à dominance Th2.

Aujourd'hui, certaines études semblent montrer que les allergies pourraient plus facilement apparaître lorsque le contact est cutané. Alors que la consommation orale de petites doses pourrait induire une tolérance orale. (25)

De plus les césariennes augmenteraient la fréquence des allergies alimentaires. La flore intestinale de l'enfant serait différente de celle d'un enfant né par voie basse, et la colonisation par les bonnes espèces serait de ce fait retardée. (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*)

## VI. Les allergènes

### 1. Définition (26)

Les allergènes sont des substances capables de provoquer une réaction allergique chez un sujet sensibilisé. Il existe deux types d'allergènes. On parle d'allergène majeur lorsque celui-ci sera reconnu par les IgE d'au moins 50% des patients. A l'opposé un allergène sera dit mineur lorsqu'il sera reconnu par moins de 50% des patients.

Il faut savoir que l'allergénicité est définie par une portion de molécule, qu'on appelle épitope. C'est cet épitope constitué d'une séquence d'acide-aminé qui sera reconnu par le paratope (récepteur spécifique). Il existe soit des épitopes linéaires qui correspondent à une succession d'acides aminés soit des épitopes conformationnels qui correspondent à un regroupement d'acides aminés du fait du repliement de la protéine.

Concernant leurs propriétés physico-chimiques, ce sont des glycoprotéines fortement glycosylées, présentant une haute solubilité dans les milieux biologiques. Ils ne présentent pas de structures chimiques particulières. Il s'agit généralement de protéines ayant un poids moléculaire compris entre 1,5 et 250 kDa

Afin de déterminer le risque allergénique d'un produit alimentaire, il sera important d'être vigilant sur les caractéristiques de comportement thermique, de résistance à la digestion, et de stabilité en milieu acide.

Il faut savoir que des allergènes peuvent être créés lors de chauffage ou stockage trop prolongés : on appelle cela des néo-allergènes. Dans d'autres cas le chauffage ou autres procédés peuvent réduire l'allergénicité.

On parle d'iso-allergène pour deux allergènes ayant la même masse moléculaire mais avec une similitude de séquence d'acide- aminés d'au moins 67%.

Il y aurait 7 catégories de trophoallergènes qui seraient responsables d'environ 90% des allergies alimentaires. (27)

- Lait de vache
- Œuf



- Arachide
- Fruits à coques
- Blé
- Poissons
- Crustacés

Chez le nourrisson, les allergies principalement en cause seront celles concernant le lait, l'œuf, et l'arachide.

Concernant les allergies aux fruits et aux légumes, elles apparaîtront plus tardivement au cours de l'enfance et pourront être plus fréquentes à ce moment en raison d'une possible sensibilisation aux pollens.

## **2. Notion d'allergène masqué (26)**

L'allergène est dit masqué lorsque celui-ci est consommé à l'insu de la personne allergique. Il peut par exemple s'agir d'un allergène présent dans un produit sans étiquetage, d'un allergène non mentionné sur l'étiquette. Il peut également s'agir d'un aliment contaminé...

## **3. Emergence de nouveaux allergènes**

Dans l'alimentation actuelle, de nouveaux produits, technologies, procédés alimentaires et le développement de plantes génétiquement modifiées impliquent de nouveaux risques allergéniques. (Cette partie est plus largement développée dans le 3biii)

## **4. Les allergies croisées**

L'allergie croisée est due au degré de similitude des épitopes exposés à la surface de molécules allergéniques différentes. En effet, les homologues de structures et /ou de conformation moléculaire, jouent un véritable leurre pour les IgE. Par conséquent, les IgE seraient capables de réagir et d'entraîner une réaction allergique. Ces réactions n'ont pas besoin d'une sensibilisation spécifique de la part de chaque épitope homologue, la sensibilisation à un seul allergène suffit.(28)

Les réactions peuvent être croisées :(29)

- Entre trophallergène et pneumallergène

C'est par exemple le cas des profilines, protéines de structure ubiquitaire, ayant de nombreuses homologues de séquences d'une espèce végétale à l'autre. Ces similitudes entraînent donc des réactions croisées entre pollens, latex et aliments.

Des réactions croisées entre porc et chat, viande d'agneau et chat...peuvent être dues à la sensibilisation aux albumines de mammifères, protéines très conservées d'une espèce à l'autre.

Dans certains cas, une homologie de séquence de 2 protéines ayant des fonctions et natures différentes entre pneumallergènes ou allergènes de contact et trophallergènes peut engendrer des allergies croisées. C'est par exemple le cas entre la protéine héveine du latex et la portion N terminales de la chitinase de la châtaigne, avocat, banane.

- Entre trophallergènes :

→ Soit entre aliments d'origine animale

Des réactions croisées entre différentes espèces de poissons peuvent être dues à la sensibilisation aux parvalbumines.

Il existe aussi des réactions croisées entre escargots, crustacés et mollusques, entre les laits de différents mammifères (lait de vache, brebis, chèvre...)

→ Soit entre aliments d'origine végétale

Il existe certaines réactions croisées entre protéines à motif « cupine ». Cela concerne les globulines 7S et globuline 1S. Elles présentent une homologie de séquence. Les réactions seront d'autant plus importantes entre « cupine » de mêmes familles ou familles voisines. C'est le cas par exemple entre la noix de cajou et la pistache qui appartiennent à la famille des *Anacardiaceae*.

De plus, des allergies entre la moutarde, le navet et le colza sont identifiées. Cela implique des albumines 2S, protéines de transfert lipidique qui présentent de grandes homologues de séquences ou d'épitopes.

Il existe aussi des allergies croisées entre certains fruits et légumes comme l'arachide et légumineuse (lentilles, les pois, le soja..).

## **VII. Physiopathologie de l'allergie alimentaire**

L'allergie alimentaire fait intervenir des mécanismes immunologiques impliquant au préalable une sensibilisation à des protéines alimentaires.

Dans la plupart des cas, c'est ce mécanisme « IgE dépendant » qui est responsable de l'allergie alimentaire.

Plus rarement, comme par exemple dans certaines formes d'allergies aux protéines de lait de vache (APLV), d'autres mécanismes immunologiques peuvent intervenir :

- Hypersensibilité semi-retardée (HSIII)
- Hypersensibilité retardée (HSIV)

Cette sensibilisation peut se faire de différentes façons, soit par voie cutanée, digestive ou respiratoire.

L'être humain est normalement protégé face à cette sensibilisation, en effet, la plupart des aliments sont dégradés au cours de la digestion et ont par conséquent peu de chance d'être allergène. Une deuxième raison concerne la tolérance orale.

Outre les raisons génétiques, une des explications de l'allergie alimentaire concernerait la tolérance orale.

### **1. Mécanisme de l'allergie vraie (19,30,31)**

L'allergie vraie ou hypersensibilité de type 1(HSI) concerne le plus souvent des individus présentant un terrain « atopique » caractérisés par une forte production d'IgE en réponse à un stimulus allergique. Des individus non atopiques peuvent également développer des allergies. A l'opposé, certaines personnes atopiques peuvent ne pas déclencher d'allergies. Ces différents profils montrent que l'allergie peut survenir chez n'importe quelle personne. Cela s'explique par l'association de différents facteurs de risque.

L'HSI fait intervenir deux phases, il y aura dans un premier temps une phase de sensibilisation puis une phase de réaction. (Figure 4)

### a. La sensibilisation

Le premier contact de l'allergène avec le système immunitaire conduit à la production d'IgE spécifiques. En effet, l'antigène alimentaire est capté par les cellules présentatrices d'antigènes, ici cellules dendritiques ou macrophages, qui vont pouvoir activer le système immunitaire.

La cellule dendritique ayant ainsi captée le trophallergène rencontrera une autre cellule du système immunitaire : le lymphocyte T CD4 dans les organes lymphoïdes secondaire, qui se différenciera ensuite en Lymphocyte à profil Th2.

Puis ce clone de lymphocyte T s'activera en produisant des cytokines caractérisant un profil Th2 ( IL4,IL5,IL13 ...) qui activeront à leur tour les lymphocytes B. ( Figure 2)

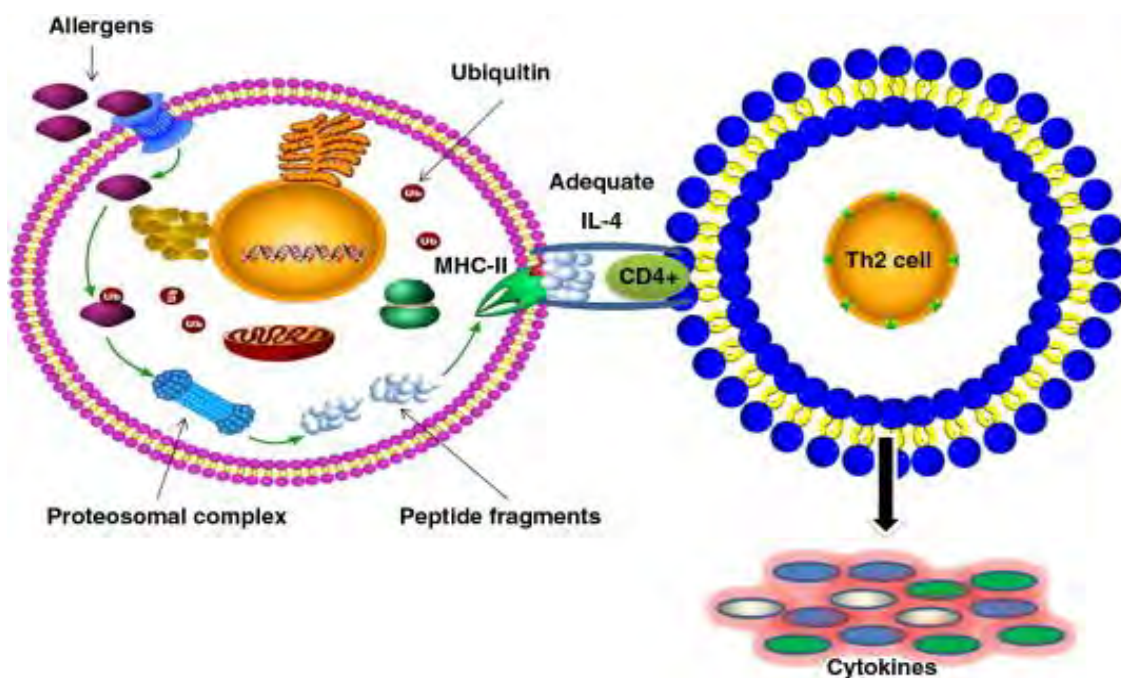


Figure 2 : Première exposition de l'allergène : production de cytokines par le lymphocyte T spécifique de l'allergène. (30)

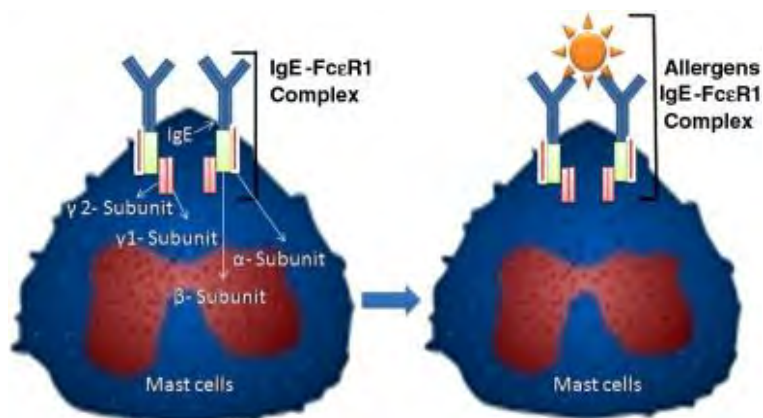
C'est la synthèse d'IL4 qui stimulera la production d'IgE spécifiques de l'antigène par les lymphocytes B secondairement différenciés en plasmocytes.

Les IgE ainsi produites pourront, soit aller se fixer sur des cellules présentant un récepteur de forte affinité : le Fc $\epsilon$ R1 exprimé à la surface des mastocytes, et des polynucléaires basophiles (cellule granulocytaire ayant un rôle important dans HSI), ou se fixer au niveau des récepteurs Fc $\epsilon$ R2, récepteur de plus faible affinité au niveau des polynucléaires éosinophiles, macrophages, plaquettes.

Tous ces processus n'entraîneront bien sûr aucune conséquence clinique. On dit que l'individu est sensibilisé à l'antigène. Cette sensibilisation est une étape indispensable pour l'installation d'une maladie allergique. Il faut donc bien comprendre qu'un deuxième contact avec l'allergène alimentaire est nécessaire afin d'avoir la réaction allergique proprement dite.

### **b. La réaction allergique**

Puis lors d'un deuxième contact avec l'allergène, la réaction allergique se produira. La reconnaissance de celui-ci par les IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes, basophiles entraînera leur activation. Il faudra au préalable un pontage entre plusieurs IgE. (Figure 3)



*Figure 3 : Amorçage des IgE sur les mastocytes.(30)*

L'activation de ces cellules entraînera leur dégranulation. Il y aura libération de nombreux médiateurs **préformés** tels que l'histamine, l'héparine, des enzymes protéolytiques, des facteurs chimiotactiques, et **néoformés** tels que les prostaglandines, le thromboxane, les leucotriènes. Les médiateurs préformés seront libérés en quelques secondes, alors que la libération des médiateurs néoformés se fera en quelques minutes voire quelques heures. Certains médiateurs comme l'histamine auront une action vasodilatatrice, augmenteront la perméabilité capillaire, entraîneront la contraction du muscle lisse...L'ensemble de ces médiateurs sera à l'origine des différents symptômes allergiques.

Parallèlement à cela, il y aura la synthèse de cytokines notamment IL4, IL13,IL6 et de chimiokines. Ces cytokines et chimiokines entraîneront l'activation et le recrutement tissulaire de nombreuses cellules inflammatoires telles que les macrophages, les polynucléaires éosinophiles, plaquettes, lymphocytes TCD4 à profil Th2, ayant pour conséquence d'amplifier la réponse inflammatoire.

Tous ces phénomènes auront lieu plus ou moins rapidement après la rencontre avec l'allergène.

Elles participeront à la phase semi-retardée de l'hypersensibilité immédiate.

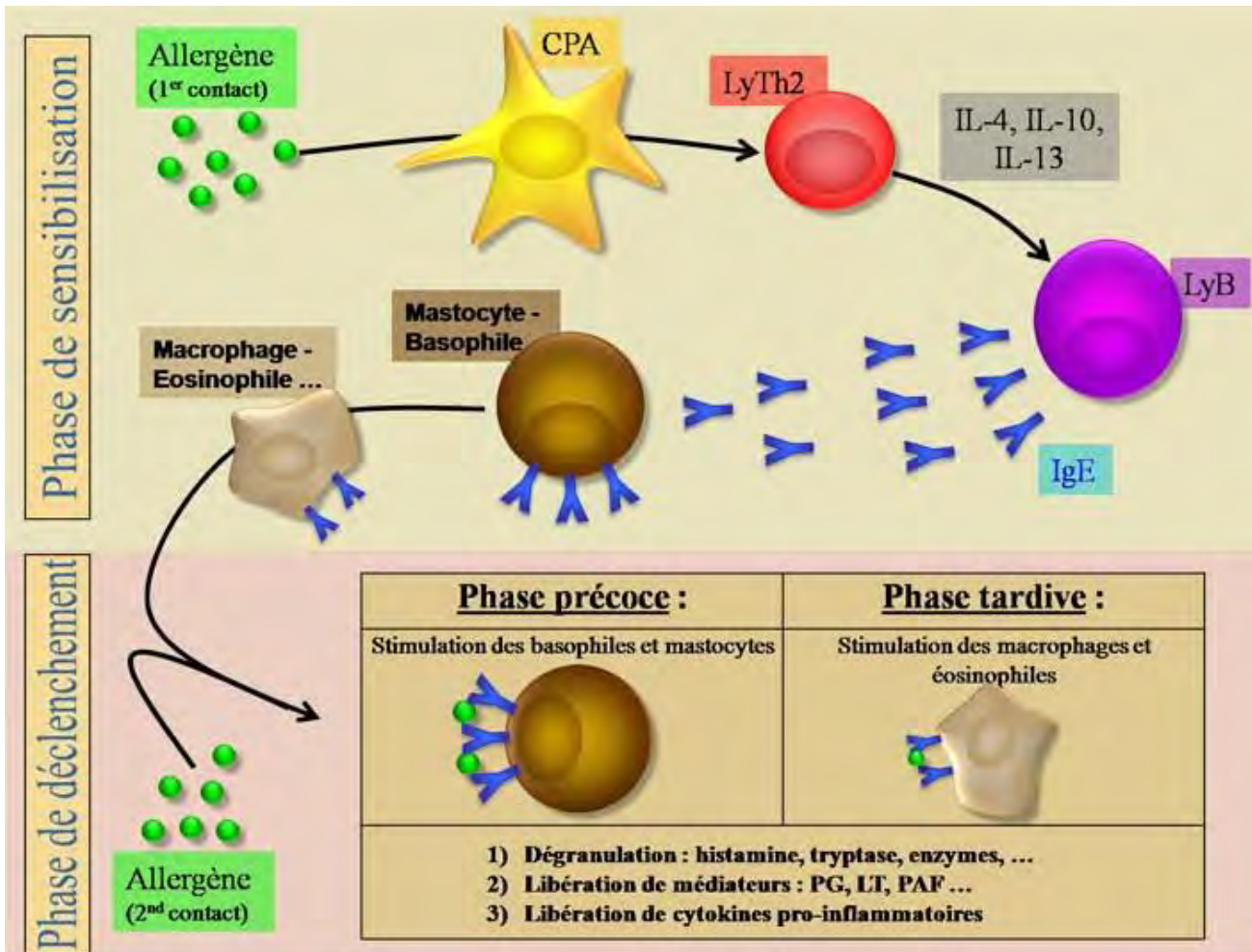


Figure 4 : Mécanisme de l'allergie IgE dépendante(32)

## 2. Hypersensibilité de type III (semi-retardée)

Il semblerait qu'une hypersensibilité de type III aux protéines du lait de vache soit possible. En effet, il a été mis en évidence, par dosage immunologique, des complexes immuns circulant et des IgG.

Cette hypersensibilité semi-retardée correspond à une inflammation induite par l'administration répétée d'un antigène. Dans un premier temps, il y aurait production d'IgM et d'IgG. Puis secondairement, lors d'administration ultérieure, il y aurait implication du complément et facteurs du complément, puis activation plaquettaire, activation de mastocytes et polynucléaires neutrophiles induisant une réaction inflammatoire.

### 3. Hypersensibilité de type IV (retardée)

Dans ce type d'hypersensibilité, il n'y a pas d'anticorps mais elle est médiée par des lymphocytes T. Cette hypersensibilité est dite retardée car les symptômes apparaissent généralement dans les 48 à 72h.

Au cours de la première phase, les antigènes présentés par les cellules présentatrices de l'antigène généreront une réponse cellulaire à profil Th1 et des lymphocytes mémoire. A ce stade, il n'y aura pas d'expression clinique, cette première phase se passera dans les organes lymphoïdes secondaires.

Puis, lors de la réintroduction, il y aura dans un premier temps reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes à profil Th1 qui pourront suite à la production d'IL2, recruter et activer d'autres lymphocytes T. Ces nouveaux lymphocytes T activés, produiront des cytokines (IL2, TNFalpha, interferon-gamma) et chimiokines qui seront chimiotactiques et activatrices pour les cellules effectrices.

En conséquence, ces cellules effectrices (les macrophages, les lymphocytes TCD4, les lymphocytes TCD8) pourront libérer des substances cytotoxiques et s'attaquer aux cellules présentant l'antigène.

### 4. La tolérance orale (2,19,33)

#### a. Définition de la tolérance immunitaire

La tolérance immunitaire est définie comme une capacité de l'organisme à développer une réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène.

La tolérance immunitaire est un état physiologique acquis. Elle est basée sur la distinction entre le soi et le non soi et l'absence de réponse aux antigènes du soi. Mais elle s'élargit également aux bactéries symbiotiques de la flore intestinale et aux composants alimentaires dans le cadre de la tolérance orale.

Il existe deux types de tolérance :

- La tolérance centrale
- La tolérance périphérique



**La tolérance centrale** permet l'élimination des cellules immatures reconnaissant le « soi » dans les organes lymphoïdes primaires (Thymus pour les lymphocytes T et Moelle osseuse pour les lymphocytes B).

**La tolérance périphérique** permet l'élimination des cellules matures reconnaissant les antigènes du soi dans les organes lymphoïdes secondaires (Rate, Ganglions) et englobe la tolérance orale. En effet, grâce à la tolérance orale, lors de l'ingestion d'aliment, l'organisme réagit faiblement.

#### **b. Mécanisme de la tolérance orale**

Le tractus digestif constitue une barrière complexe entre l'environnement et l'organisme. Le système gastro-intestinal représente une très grande surface d'absorption des aliments ingérés.

Cette barrière utilise à la fois des mécanismes immunologiques et non immunologiques pour remplir cette fonction. (tableau 1)

<b>Barrières physiologiques, physico-chimique</b>
Acidité gastrique
Enzyme pancréatique
Enzyme intestinale
Activité du lysozyme des cellules épithéliales
Péristaltisme gastro-intestinal
Mucus
Composition de la membrane
<b>Barrières immunologiques</b>
Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses <ul style="list-style-type: none"> <li>- La Lamina propria</li> <li>- Plaque de peyer</li> </ul>
Les différentes cellules impliquées <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrophages</li> <li>- Cellules dendritiques</li> <li>- Lymphocytes T</li> <li>- Lymphocytes B</li> </ul>

Tableau 1 : Barrières digestives à l'absorption des antigènes étrangers (34)

Au cours des premiers mois après la naissance, l'enfant présente une immaturité de la muqueuse digestive, ainsi que du système immunitaire intestinal, réduisant l'efficacité de cette barrière. L'enfant acquiert progressivement une maturité du système IgA sécrétoire et une activité optimale enzymatique dans les quelques mois suivant la naissance. Globalement, le tissu lymphoïde, associé aux muqueuses digestives est immature chez le jeune enfant.

L'immaturité de ce système aurait pour conséquence la fréquence plus importante de l'allergie alimentaire chez le nourrisson et le jeune enfant qui serait expliqué par les raisons suivantes.

i. Digestion des antigènes

Au cours de la digestion, l'immunogénicité des protéines alimentaires est réduite, notamment grâce à l'action des enzymes salivaires, stomacales et du pH. En effet, la plupart des épitopes immunogènes sont détruits. Cependant, il existe certains facteurs biochimiques qui permettraient une résistance à la dégradation et qui par conséquent, maintiendraient l'allergénicité des protéines (tableau 2). De plus, il semblerait qu'une perturbation de la digestion, puisse altérer le phénomène de tolérance et entraîner une hypersensibilité. Il est possible que des changements acide de l'estomac puisse rendre plus sensible certains patients. Dans leurs études, Untersmayr et al. (35) et Schöll et al (36) ont montré que des souris traitées par des antiacides étaient plus susceptibles d'être sensibilisées aux allergènes de poissons et de noix. Ces deux antigènes étant utilisés à titre d'exemple. Des résultats similaires sont observés chez des individus prenant des antiacides. (37) Par conséquent, un PH élevé dans l'estomac du nourrisson, peut le rendre plus sensible à la sensibilisation de certains allergènes ingérés. (38)

Poids moléculaire < 70kd
Glycosylation
Résistance à la dénaturation thermique ou chimique
Abondance de source de nourriture
Epitopes linéaires
Solubilité dans l'eau

*Tableau 2 : les différents facteurs biochimiques qui favorisent l'allergénicité (33)*

Il y aurait donc une très faible proportion d'antigènes alimentaires qui résisterait à la dégradation physico-chimique et qui, de ce fait, réussirait à passer la barrière gastro-intestinale sous forme intacte. Chez la plupart des individus, aucune réaction allergique ne se déclarerait en raison du phénomène de tolérance.

## ii. Tolérance immunitaire

Toutefois, les antigènes qui ne seront pas digérés, ni transformés au cours de la digestion, rentreront en contact avec l'épithélium et le système immunitaire.

- Ils pourront être pris en charge par une cellule présentatrice d'antigènes, la cellule dendritique, grâce au prolongement de leurs dendrites à travers l'épithélium intestinal. Les fragments d'antigènes allergéniques seront dégradés, présentés par le CMH II à la surface de la cellule, et seront ensuite reconnus par les lymphocytes T CD4.
- Certains antigènes solubles pourront traverser l'épithélium par voies trans ou para cellulaire et ensuite rencontrer les lymphocytes T et les macrophages de la lamina propria.
- La voie paracellulaire concerne les molécules inférieures à 600 Dalton.
- Certains antigènes pourront également passer par l'intermédiaire des cellules M qui recouvrent la plaque de Peyer. Les cellules M ont la faculté de capter des molécules non dégradées. La majorité de ces molécules subiront secondairement une protéolyse mais quelques unes résisteront et resteront sous forme intactes. Ces antigènes seront ensuite amenés aux cellules dendritiques.
- D'autres protéines qui auraient échappées à la protéolyse intestinale pourront également être prises en charge par les cellules épithéliales intestinales qui auront la possibilité d'agir comme des cellules présentatrices d'antigènes et ainsi présenter l'antigène au lymphocyte T.

Différents mécanismes sont impliqués pour la tolérance orale. Elle affecte les lymphocytes T, qui pour la plupart, devraient se différencier en lymphocytes effecteurs. (39)

**L'apoptose** : Elle consiste en la mort cellulaire.

**L'anergie** : Elle consiste en l'inactivation de la fonction cellulaire sans entraîner la mort de la cellule. Il y aurait, dans notre cas, aucune réponse de la part des lymphocytes T aux antigènes alimentaires présentés via la cellule dendritique. Cela s'explique par l'absence de molécules de co-stimulations présentes au niveau de la

synapse entre le lymphocyte T et la cellule dendritique. Par conséquent, pour toutes nouvelles sollicitations la cellule sera réfractaire. (Figure 5)

**La suppression** : La suppression implique trois sous populations de lymphocyte T CD4 qui auront un rôle dans les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire : les cellules T régulatrices (CD4+ CD25+FOXP3+), les cellules Th3, et les cellules Tr1. Ces 3 types de cellules sont capables d'inhiber et de contrôler toutes populations agressives. L'ensemble de ces cellules régulatrices freine les réactions contre le soi et le non soi. Ces lymphocytes inhibent la différenciation des autres lymphocytes en cellules effectrices. Les deux autres types de cellules empêchent cette différenciation grâce à certaines cytokines anti-inflammatoires ou immunosuppressives : TGFb $\beta$ , IL10... (Figure 5)

Le syndrome IPEX, associé à des mutations du gène FOXP3+ (facteur de transcription), peut-être à l'origine de réactions auto-immunes ou d'allergie alimentaire. C'est un syndrome d'immunodérégulation lié au chromosome X, maladie rare associant un déficit immunitaire, une polyendocrinopathie, et une entéropathie. C'est une affection récessive liée à une mutation du gène foxp 3 situé sur le chromosome X entraînant un défaut de régulation de la réponse immunitaire ayant pour conséquence des atteintes auto-immunes, des réactions allergiques. En effet, le facteur de transcription Foxp3 est essentiel au développement et au fonctionnement des lymphocytes T régulateurs qui ont pour rôle de maintenir la tolérance immunologique face aux antigènes du soi et aux antigènes non dangereux tels que les allergènes alimentaires.

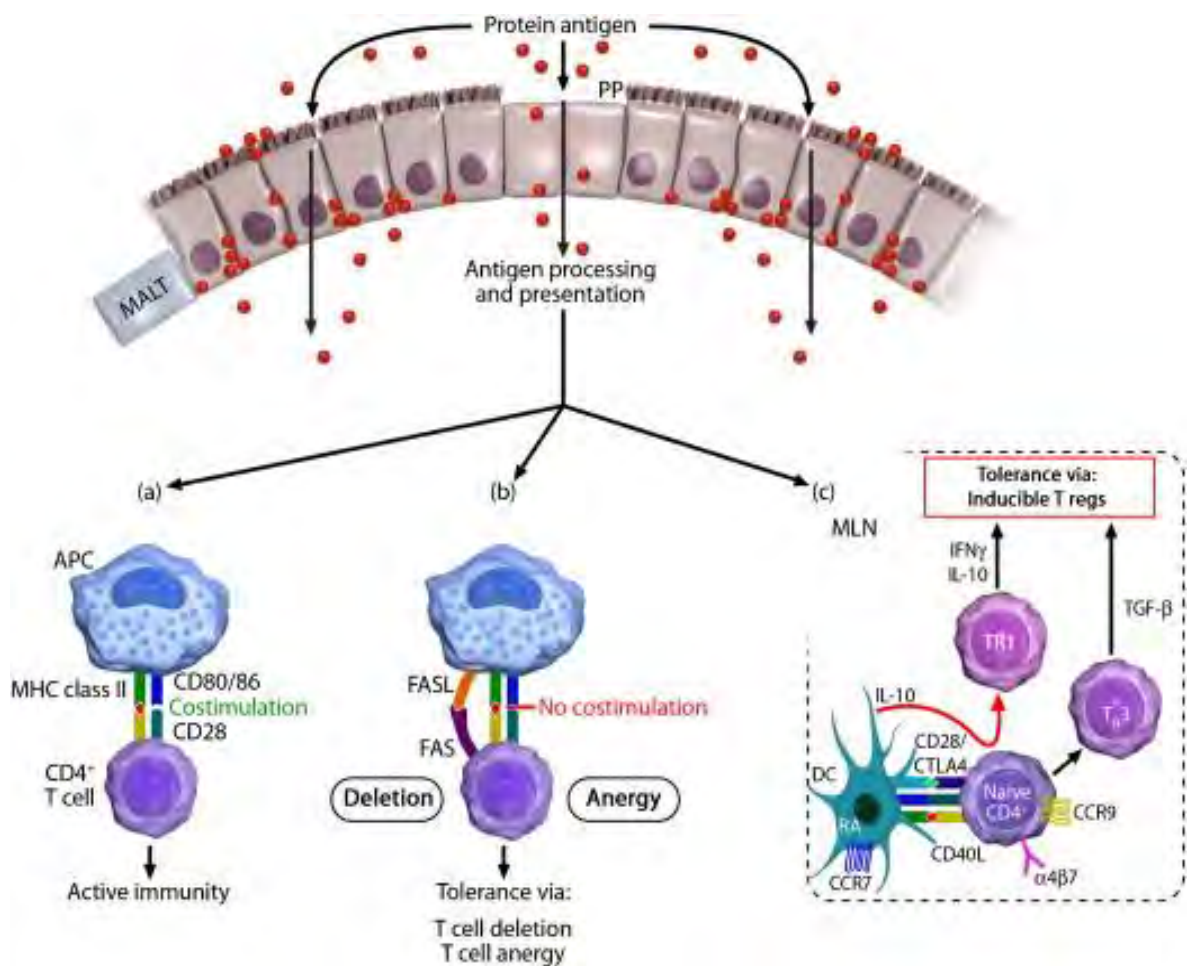


Figure 5 : Les différents mécanismes impliqués dans la tolérance orale (33)  
 En (a) absence de tolérance, en (b) l'anergie, et en (c) la suppression

Partie II :

L'ALLERGIE AUX

PROTEINES DE

LAIT DE VACHE ET

SON DIAGNOSTIC

## **I. Epidémiologie de l'allergie aux protéines de lait de vache** (40)

Cette allergie est plus fréquente chez le jeune enfant, touchant 2 à 3% des nourrissons de moins de 2 ans, et représentant 13% des allergies alimentaires.

Celle-ci peut apparaître très tôt, avant l'âge de 6 mois, elle se manifeste en général dès les premiers biberons du fait de son alimentation.

En effet, durant les premiers mois, le nouveau né sera nourri exclusivement par le lait maternel en première intention ou par des préparations à base de lait de vache (pour le nourrisson de 0 à 6 mois, on utilisera des préparations pour nourrissons, elles apporteront 100% des besoins énergétiques. Puis de 4-6 mois à 12 mois, on utilisera des préparations de suite, qui couvriront 50% des besoins énergétiques, ces préparations seront à associer à la phase de diversification.)

Généralement, plus de 50% des enfants présentant une allergie alimentaire sont allergiques à plusieurs aliments tels que le lait de vache, œuf, arachide...

## **II. Le lait de vache**

### **1. Définition du mot « lait »**

La réglementation européenne (règlement C.E.E. n°1898/87 du Conseil du 2 juillet 1987) nous informe que l'emploi du mot « lait » «est réservé exclusivement au produit de la sécrétion mammaire normale obtenue par une ou plusieurs traites sans aucune addition ou soustraction».

Nous verrons donc, dans la suite de ce mémoire, que certains « Jus » sont appelés à tort « lait » tels que le lait de noix de coco et d'amandes.

Le lait de nombreux animaux domestiques est couramment utilisé par les civilisations humaines, mais seul le lait de vache est vraiment concerné par l'industrialisation. Le lait de chèvre et de brebis sont aussi impliqués mais à plus faible échelle.

La composition et les propriétés du lait diffèrent en fonction de l'espèce de chaque mammifère. Ils sont composés des mêmes groupes de nutriments mais avec des



proportions et spécificités propres. (tableau 3) Ainsi, ils sont composés de **lipides** avec une concentration pouvant varier de 10 à 500 g/l selon l'espèce, de **glucides**, de **protéines**. En ce qui concerne les protéines impliquées dans l'allergénicité, il existe de fortes homologues de structure dans le lait des différentes espèces de mammifères, cela expliquerait les réactivités croisées entre les laits d'espèces différentes comme par exemple le lait de vache et lait de brebis ou chèvre, ou lait de brebis et lait de chèvre. De plus, le lait de mammifère contient aussi des vitamines, anticorps, et quelques fois des résidus d'antibiotiques. (41)

	Eau	Lipides	Protéines			Glucide (lactose)	Matières minérales
			Totales	Caséine	Albumine		
Lait maternel	905	35	12-14	10-12	4-6	65-70	3
Vache	900	35-40	30-35	27-30	3-4	45-50	8-10
Chèvre	900	40-45	35-40	30-35	6-8	40-45	8-10
Brebis	860	70-75	55-60	45-50	8-10	45-50	10-12
Jument	925	10-15	20-22	10-12	7-10	60-65	3-5
Bufflonne	850	70-75	45-50	35-40	8-10	45-50	8-10
Ânesse	925	10-15	20-22	10-12	9-10	60-65	4-5
Renne	675	160-200	100-105	80-85	18-20	25-50	15-20

*Tableau 3 : Composition moyenne du lait selon les espèces (g/l) (41)*

## 2. Les différentes protéines impliquées dans l'allergie aux protéines du lait de vache (42)

### a. Fonctions, propriétés et structure des principales protéines laitières impliquées dans l'allergénicité.

Il faut savoir que le lait des principales espèces de ruminants mais aussi des autres mammifères, tel que l'Homme, est composé par les mêmes protéines ou du moins par des protéines ayant des caractéristiques structurales et fonctionnelles semblables. L'exception est la bêta-lactoglobuline qui n'est pas présente dans le lait humain.

Il y a environ 30 à 35 g de protéines dans le lait de vache. Toutes ces protéines peuvent être potentiellement allergéniques, même celles présentes en faible

quantité. En effet, parfois, ces dernières sont les seules à être reconnues par les IgE et sont donc responsables des manifestations allergiques.

Deux fractions protéiques constituent le lait de vache, le **lactosérum**, constitué principalement de la Béta lactoglobuline (BLG), l'alpha lactalbumine (ALA), la sérum albumine bovine (SAB), la lactoferrine (LF), les immunoglobulines (Ig), et le **coagulum**, avec notamment la fraction caséine représentée par 4 protéines. (Tableau 4) Ces principales protéines ne représentent qu'une partie parmi la multiplicité et la diversité des protéines constituant le lait.

Généralement, lors d'allergie aux protéines du lait de vache, plusieurs protéines seront impliquées, on parle de poly-sensibilisation.

Citons quelques caractéristiques et propriétés des principales protéines impliquées dans l'APLV :

- **La bêta lactoglobuline :**

- Représente la principale protéine du lactosérum
- Ne présente pas d'équivalence dans le lait humain
- Dimère de 36 kDa
- Interagit avec la caséine (notamment au cours des traitements thermiques)
- Thermostable
- Résistance à l'hydrolyse acide

- **L'alpha lactalbumine :**

- Protéine globulaire monomérique de 14,4 kDa
- Intervient dans la régulation de la synthèse du lactose
- Homologie avec le lysozyme du blanc d'œuf et avec l'ALA humaine
- Thermostable et résistance à la digestion

- **La lactoferrine**

- Glycoprotéine transporteuse de fer
- Faible concentration dans le LV
- Allergène important

- Homologie entre les lactoferrines humaines et bovines
- Stable au traitement thermique
- Résistante aux enzymes digestifs

▪ **La fraction caséine**

- 4 caséines individuelles
- Peu d'homologie entre elles
- Sensible à l'action des protéases et carboxypeptidases
- Résistent aux traitements thermiques
- Résistance à la dégradation par les enzymes digestives

*Remarque : Ces différentes résistances expliquent qu'une faible proportion puisse être absorbée de manière intacte.*

*Comme nous pouvons le constater, les protéines impliquées sont très hétérogènes, cette hétérogénéité est compliquée par leur polymorphisme génétique, car chaque protéine peut se présenter sous plusieurs variants.*

Protéines (Concentration % PLV)		Concentration (g/L)	Masse molaire (kDa)	Nb. de résidus d'acides aminés par mol.
Lactosérum (20%) (~5 g/L)	BLG (10%) = Bos d 5	3-4	18.3	162
	ALA (5%) = Bos d 4	1-1.5	14.2	123
	Ig (3%) = Bos d 7	0.6-1.0	150	-
	SAB (1%) = Bos d 6	0.1-0.4	66.3	582
	LF (traces)	0.09	80	703
Caséine = Bos d 8 (80%) (~30 g/L)	$\alpha$ s1-CAS (32%)	12-15	23.6	199
	$\alpha$ s2-CAS (10%)	3-4	25.2	207
	$\beta$ -CAS (28%)	9-11	24.0	209
	$\kappa$ -CAS (10%)	3-4	19.0	169

**Tableau 4 : Principales caractéristiques des protéines/allergènes du lait de vache(42)**

*A chaque protéine, sera associée la concentration dans le lait de vache, masse molaire, et nombres d'acides aminés. BLG= Béta lactoglobuline, ALA= alpha lactalbumine, Ig= Immunoglobuline, SAB=sérum albumine bovine, LF= lactoferrine, CAS= caséine.*

*Rappel nomenclature : La nomenclature des allergènes suit des règles bien spécifiques : en premier lieu, il y aura les trois premières lettres qui correspondent aux premières lettres du genre, puis après un espace, il y aura la première lettre de l'espèce. En dernier lieu, il y aura un numéro pour classifier l'allergène.*

*Exemple : Bos domesticus= bos d. Dans notre cas, le numéro est associé à un nom biochimique. Prenons quelques exemples, le numéro 5= beta-lactoglobuline, le numéro 4= alpha-lactalbumine.*

#### **b. Caractéristiques des épitopes sur les principales protéines du lait**

La **BLG** et **ALA** possèdent des épitopes conformationnels mais aussi linéaires.

Sur la BLG, ces différents épitopes sont largement distribués et sont impliqués dans la sensibilisation à la BLG. Au niveau de ALA, la liaison de IgE confirme l'importance des épitopes conformationnels. Toutefois, chez certaines personnes, la dénaturation ne supprime, ou ne diminue pas l'allergénicité.

La structure des épitopes linéaires ou conformationnels, responsable de l'allergénicité pourrait être un bon marqueur pour définir le pronostic de l'APLV. En effet, il semblerait que les épitopes linéaires soient des marqueurs d'une allergie persistante et sévère, qui ne guérirait pas spontanément et qui pourrait perdurer plus longtemps voire à l'âge adulte.

En ce qui concerne **la fraction caséine**, la plupart des patients sont sensibilisés à chacune des chaînes protéiques. Cette co-sensibilisation est due à l'exposition du système immunitaire à chacune d'entre elles. De plus, cette co-sensibilisation fait également intervenir des petites régions conservées ayant de fortes homologues de séquences, permettant ainsi une réaction croisée entre ces différentes caséines.

De plus, certains épitopes notamment linéaires sont localisés dans des régions très hydrophobes de la molécule, et par conséquent ne sont pas directement accessibles aux anticorps mais le deviennent qu'après dégradation, dénaturation de la caséine.

Dans une étude, Chatchatee et al. (43) ont montré que la liaison des IgE spécifiques aux différents épitopes de l' $\alpha$ s 1- caséine différait entre des patients atteints d'une allergie transitoire et ceux atteints d'une allergie persistante.

### 3. Les réactions croisées

Les mêmes protéines ou des équivalents très homologues sont présents dans le lait d'autres espèces. Prenons l'exemple des caséines, elles présentent une homologie de 80 à plus de 90%. Par conséquent, il en résulte la possibilité de réactivité croisée. Cette homologie expliquerait les réactions croisées avec le lait de chèvre et le lait de brebis. En effet, les patients allergiques au lait de vache développeraient également une allergie au lait de brebis et de chèvre.

Toutefois, des allergies au lait de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache sont mises en évidence. Cela s'expliquerait par une étroite homologie structurale entre les caséines présentes dans le lait de chèvre et de brebis. A l'opposée, une homologie incomplète avec celles du lait de vache expliquerait l'absence d'allergie croisée avec celui-ci. (44,45)

De plus, il faut savoir que des réactions croisées peuvent avoir lieu avec d'autres protéines que celles du lait de vache. C'est le cas, par exemple, de l'allergie croisée entre le lait de vache et le soja. (46)

### III. Sensibilisation et réactions face aux protéines du lait de vache.

#### 1. Les différents modes et moments de sensibilisations

##### a. Sensibilisation au cours de la vie fœtale :

Il est possible d'avoir une sensibilisation très précoce pendant la vie fœtale et plus particulièrement d'une réponse pour les protéines du lait de vache. Une prolifération cellulaire suite à la présence de divers allergènes peut être mise en évidence dans le sang du cordon. En effet, l'équipe de Swepfalusi (47) a incubé des cellules mononuclées provenant du sang du cordon avec 7 protéines du lait de vache et cela pendant 7 jours. Cette expérience a montré une prolifération importante pour l'alpha-lactalbumine, la beta lactoglobuline, et la caséine. Par conséquent, la reconnaissance de l'allergène par les cellules du sang montre que la sensibilisation peut survenir avant la naissance.

## **b. Sensibilisation post partum :**

Une réaction au lait de vache peut être mise en évidence dès les premiers jours de vie. En effet, le fœtus peut synthétiser des IgE dès la 11<sup>ème</sup> semaine précédant sa naissance. Dans le sang du cordon, il est possible de mettre en évidence des IgE spécifiques du lait de vache, de l'œuf, de la farine. D'après une étude des IgE spécifiques ont été identifiés chez 2% des nouveaux nés non sélectionnés et chez 3,7% de nouveaux nés issus de familles à risques. (48)

### **i. Sensibilisation au cours de l'allaitement**

Les protéines présentes dans le lait maternel sont pour la majorité, synthétisées à partir des acides aminés présents dans le sang maternel.

Cependant, il semblerait que certaines protéines maternelles puissent être captées par voie de transfert trans-cellulaire et de ce fait se retrouver dans le lait maternel. Cela concerne tout d'abord les immunoglobulines, mais concernerait également des protéines natives, de petits peptides issus de protéines partiellement hydrolysées. Ainsi, on constate que certaines protéines auront la possibilité de passer du sang maternel au lait maternel, puis du lait maternel au nourrisson. Bien que ce mécanisme de transport ne concerne qu'une faible quantité d'antigènes, de faibles proportions d'allergènes suffiraient à sensibiliser l'enfant allaité. (49)

Dans le cas de l'APLV provoquée par le lait maternel, on ne sait pas si ce sont les protéines entières ou de simples fragments qui sont en cause et si d'autres facteurs liés à la mère ou à l'enfant interviennent.

### **ii. Par les suppléments lactés donnés à la naissance**

Il y aurait environ 20 à 60 % de nouveaux nés qui recevraient des compléments alimentaires afin de palier aux difficultés rencontrées au cours de l'allaitement telles que la douleur, faibles prises de poids à la naissance.

Ces compléments à base de protéines bovines sembleraient favoriser le développement d'allergies aux protéines du lait de vache. (49)

iii. Par les préparations pour nourrissons au cours du sevrage

Au cours du sevrage, le nourrisson sera nourri avec un lait adapté à son profil, et à son âge. Dans la plupart des cas, si l'enfant ne présente pas d'antécédents d'allergies alimentaires, on utilisera des préparations pour nourrissons ou des préparations de suite sans restrictions particulières. Ces préparations contiennent des protéines du lait de vache pouvant induire une allergie aux protéines du lait de vache. D'autres types de laits ayant subi un traitement particulier afin de réduire l'allergénicité peuvent être également utilisés tels que les laits hypoallergéniques, les hydrolysats extensifs. Chez une minorité d'enfants, ces laits peuvent aussi entraîner des réactions allergiques. Il semblerait que les peptides de faible poids moléculaire présents dans les préparations extensivement hydrolysées conservent toujours un certain potentiel allergisant.(50)

- **Pour conclure, l'allergie aux protéines de lait de vache apparaît soit après les deux ou trois premiers biberons au cours du sevrage, soit dès les premiers biberons, soit au cours de l'allaitement. Cela implique une sensibilisation au préalable par un supplément lacté donné à la maternité ou par les protéines du lait de vache présentes dans le lait maternel.**

## **2. Les différentes réactions par rapport au lait de vache**

Comme nous l'avons vu dans la partie 1 sur les généralités, on parle d'allergie alimentaire lorsqu'il y a mise en jeu du système immunitaire.

Trois types d'hypersensibilités (selon la classification de Gell et Coombs) sont impliqués dans l'allergie aux protéines de lait de vache. (51)

- Réaction de type I qui est une réaction immédiate, médiée par les IgE. On parle aussi de réaction réaginique.

- Réaction de type III ou réaction semi retardée faisant intervenir des complexes immuns circulent.
- Réaction de type IV ou réaction retardée faisant intervenir une immunité à médiation cellulaire.

Bien souvent, on observe une intrication des différents mécanismes. En effet, une forme réaginique peut avoir une révélation retardée, dans d'autres cas, des patients pourront avoir successivement des signes biologiques de type I,III,IV.

*Remarque : Les mécanismes physiopathologiques ne seront pas détaillés, pour plus d'informations, se référer partie I,VII.*

Une autre réaction peut être impliquée face aux protéines du lait de vache, cela concerne l'intolérance au lactose (52). Cette pathologie ne sera pas développée dans ce mémoire. Pour plus d'information se référer également à la partie I,IV, 1.

#### **IV. Expression clinique de l'allergie aux protéines du lait de vache** (53)\_(54)\_(55)

Comme nous avons pu l'expliquer précédemment, l'APLV implique un mécanisme immunologique vis-à-vis des protéines du lait de vache. Si l'APLV fait intervenir des IgE spécifiques, des manifestations de type immédiates interviendront, généralement dans les deux heures après la prise de lait. Lorsqu'il s'agira d'APLV non IgE médiée, des manifestations cliniques apparaîtront plus tardivement, généralement une à plusieurs heures ou plusieurs jours après l'ingestion du lait de vache. Ces manifestations tardives rendent le diagnostic de l'APLV difficile en raison de la symptomatologie chronique et de la non spécificité des symptômes.

##### **1. Manifestations au cours de l'APLV IgE-médiée**

###### **a. Les réactions gastro-intestinales**

Elles touchent l'appareil digestif, de la bouche au colon.

Elles peuvent être caractérisées dans un premier temps par un prurit des lèvres, pouvant être associé à un gonflement de celles-ci, de la langue et à une sensation



de serrement dans la gorge. Ces manifestations sont semblables au syndrome oral d'allergie, et sont rares chez l'enfant.

Au niveau de l'estomac et de l'intestin, les manifestations seront des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées avec parfois des rectorragies (sang dans les selles). La diarrhée est généralement présente dans les réactions retardées, mais pas exclusivement.

#### **b. Les réactions respiratoires IgE- dépendantes**

Les symptômes sont un prurit nasal, obstruction nasale, rhinorrhée (écoulement abondant de nature hydrique par les narines) et des éternuements. La rhinite, inflammation aigue ou chronique de la muqueuse des fosses nasales, survient chez environ 70% des patients lors d'un test de provocation oral au lait de vache. L'asthme survient dans moins de 8% des cas. Ces réactions respiratoires sont rarement isolées au cours de l'APLV et sont généralement corrélées avec la sévérité de l'APLV.

D'autres symptômes respiratoires, moins fréquents mais plus graves, peuvent intervenir tels qu'une respiration sifflante, dyspnée, et une oppression thoracique.

*Remarque : l'asthme et la rhinite peuvent non seulement se développer après l'ingestion de lait mais également après inhalation de vapeurs ou de la poudre de lait.*

Il est possible que les symptômes respiratoires au cours de l'APLV, évoluent vers une allergie respiratoire (asthme).

#### **c. Les réactions cutanées IgE –dépendantes**

Ces réactions sont courantes au cours d'allergies aux protéines du lait de vache. Le plus souvent il s'agit d'urticaire.

Des éruptions maculo-papuleuses généralisées, eczéma, œdème de Quincke peuvent également survenir.

Ces différentes réactions pourront aussi survenir lors d'ingestion, d'inhalation ou de contact avec les protéines de lait de vache.

#### **d. Le cas extrême : L'anaphylaxie**

L'anaphylaxie correspond à une réaction allergique généralisée qui peut être mortelle. Généralement, les symptômes surviennent dans les minutes suivant l'ingestion de lait. Cela comprend des signes cutanés, avec des atteintes soit du tractus gastro-intestinal, soit des voies respiratoires et/ou du système cardiovasculaire.

### **2. Manifestations au cours de l'APLV non IgE-médiée**

Les manifestations à début tardif ou retardé sont non spécifiques, d'où la difficulté d'incriminer une allergie aux protéines du lait de vache. La plupart du temps, ce sont des signes gastro-intestinaux qui sont observés, d'autres manifestations touchant la peau et les voies respiratoires sont aussi observées.

A ce niveau, aucun test de laboratoire n'est fiable.

#### **a. Au niveau du tractus gastro-intestinal**

##### **i. Le spasme crico-pharyngé**

Cette manifestation résulte de la constriction asynchrone des muscles du pharynx et/ou du sphincter œsophagien. Cette manifestation a été mise en évidence avec l'APLV chez quelques nourrissons.

##### **ii. L'œsophagite allergique à éosinophiles**

Une dysphagie, des douleurs thoraciques et abdominales, le refus de manger, et un retard de croissance ou une perte de poids dans les cas les plus sévères, sont caractéristiques de l'œsophagite. Elle ne répond pas au traitement anti-reflux. Chez beaucoup de patients, cette inflammation de l'œsophage est secondaire à une réaction non IgE dépendante, malgré la présence d'anticorps IgE spécifiques.

iii. Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)

Ce syndrome apparaît rapidement après l'introduction du lait de vache et se caractérise par un reflux, des vomissements, un mauvais état général avec une hypotonie, une pâleur, une hypotension et des diarrhées.

Habituellement, on observe une guérison dans les premières années de vie.

iv. L'entéropathie induite par les protéines du lait de vache

Elle se manifeste par une diarrhée chronique, une malabsorption, un ballonnement, d'où une cassure de la courbe de poids. Parfois, il peut y avoir des douleurs abdominales ou une anorexie. Au niveau tissulaire, une biopsie au niveau du grêle met en évidence une atrophie inconstante des villosités.

v. La rectocolite induite par le lait de vache

Cette affection est bénigne et est caractérisée par un saignement rectal de faible abondance et de la diarrhée.

vi. Des coliques

Aux coliques, peuvent être associés irritabilité, agitation, pleurs et une constipation.

→ **Généralement, ces symptômes digestifs non spécifiques, sont associés entre eux. Une APLV sera à évoquer lorsque les signes cliniques seront sévères, chroniques et résistants aux traitements.**

### **b. Au niveau cutané**

L'eczéma (dermatite atopique) pourra apparaître après l'ingestion, ou le contact avec le lait de vache, et peut impliquer à la fois des mécanismes IgE et non IgE. Plus l'eczéma apparaît tôt, plus il risque d'être sévère. Environ un tiers des enfants présentant un eczéma modéré à sévère, présente une allergie alimentaire. C'est une affection inflammatoire très prurigineuse caractérisée par une éruption érythémateuse papuleuse et vésiculeuse, associée à des lésions sèches et squameuses. Chez le jeune enfant, les fesses, front, et joues sont touchés. Au-delà de 2 ans, cette affection touche plus particulièrement les plis et les coudes, ainsi que les mains chez l'adulte.

Afin d'apprécier la sévérité de l'eczéma, les dermatologues peuvent utiliser le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) (Annexe 1 : Indice de SCORAD permettant d'évaluer la sévérité de la DA). C'est un indice qui permet à la fois de quantifier l'étendue et l'intensité des lésions, et d'évaluer l'impact de l'eczéma sur la qualité de vie (prurit, insomnie). On dit que la dermatite est légère lorsque l'on aura un score inférieur à 25, modérée lorsque le score sera compris entre 25 et 50, et sévère pour un score supérieur à 50. Cet indice peut également être utilisé pour suivre l'évolution de la DA. (26)

### **c. Au niveau respiratoire**

Cela concerne le syndrome de Heiner. Généralement, les enfants présenteront une toux chronique, une tachypnée, une respiration sifflante, des râles, une fièvre récurrente et un retard de croissance. De plus, on mettra en évidence des infiltrats pulmonaires récurrents lors d'une radiographie du thorax. Ce syndrome est une forme rare d'hémosidérose pulmonaire.

## **V. L'évolution clinique de l'allergie alimentaire : cas de l'allergie aux protéines de lait de vache**

Les allergies aux protéines du lait de vache présentent un bon pronostic, la plupart guérirait spontanément (56).

Dans leurs études, Saarimen et al (57) et Host et al (58) nous informent que certaines allergies ayant un mécanisme IgE dépendant persistent à l'âge scolaire et sont un facteur de risque pour d'autres maladies atopiques. Dans certains cas, les allergiques au lait de vache développeront des allergies alimentaires, un asthme et /ou une rhinite allergique. Au contraire, l'allergie non IgE médiée sera considérée comme une affection bénigne infantile qui sera résolue plus rapidement.

Pour Skripak et al (59), le taux d'IgE spécifiques serait un indice important afin de prédire l'acquisition de la tolérance orale et le pronostic à long terme de l'APLV. Il semblerait que la tolérance soit définie lorsqu'un test de provocation orale est négatif ou un taux IgE spécifique inférieur à 3 kU /l, associé à l'absence de réaction l'année précédente. Cependant, le taux d'IgE reste à nuancer. En effet, selon Perry et al (60), 58% des enfants allergiques aux protéines de lait de vache ayant un taux d'IgE spécifique compris entre 0,35 et 3 kU /l réagiraient à un test de provocation.

Selon Skripak et al, plus de 90% des allergiques ayant une APLV IgE médiée guériront vers l'âge de 15 ans. En effet, la tolérance est de 19% à l'âge de 4 ans, 42% à l'âge de 8 ans et de 79% à l'âge de 16 ans. Il semblerait cependant que ce constat soit contradictoire avec certaines études antérieures. En effet, il semblerait que les populations étudiées ne soient pas sélectionnées selon les mêmes critères.

Un taux IgE initialement bas ou qui diminuerait sous un régime d'éviction, une absence de réactivité cutanée, et l'absence d'autres allergies associées, seraient des facteurs prédictifs pour l'acquisition d'une tolérance. (61)

## **VI. Diagnostic de l'allergie alimentaire : cas de l'allergie aux protéines du lait de vache** (62)

Dans un premier temps, le diagnostic d'une allergie alimentaire commence toujours par un examen clinique, et un interrogatoire des parents concernant l'histoire

allergique de la famille, avec notamment mis en évidence d'un terrain atopique. En effet, dans environ la moitié des cas, il existerait une composante familiale, c'est le « terrain atopique ». Puis secondairement, l'allergie aux protéines du lait de vache comportera des tests cutanées, le dosage des IgE spécifiques, le test de provocation par voie orale, voire dans certains cas des tests gastro-entérologiques.

## 1. L'interrogatoire

Lors de l'interrogatoire, il est important de déceler les antécédents familiaux qui permettront dans certain cas de mettre en évidence un terrain atopique.

### **L'interrogatoire permet de faire le diagnostic positif de l'allergie alimentaire.**

(63) En effet, il est important de déceler la chronologie précise entre l'ingestion de l'aliment et les manifestations cliniques. Généralement, les symptômes surviennent dans les minutes voire 1 à 2 heures après l'ingestion. Cependant, il arrive que certains symptômes se manifestent plus tardivement, parfois jusqu'à 48 h après l'ingestion. Bien souvent, ce sont ces symptômes ayant une expression tardive qui rendent difficiles le diagnostic de l'allergie alimentaire.

De plus, l'interrogatoire permettra de mettre en évidence les réactions allergiques autres qu'alimentaire. Cela orientera le médecin sur les possibles réactions croisées.

### **L'interrogatoire permet également d'orienter sur le diagnostic différentiel.**(63)

Généralement, on réalisera une enquête alimentaire. La personne devra relever tous les apports alimentaires pendant 7 jours qui permettront, entre autre, de dépister les fausses allergies alimentaires. C'est le cas, par exemple, des régimes alimentaires riches en histamine ou tyramine.

L'interrogatoire permet aussi de savoir si les signes apparaissent à l'ingestion, à l'inhalation, ou par simple contact avec l'aliment.

### **Enfin, l'interrogatoire permettra éventuellement de prédire une réaction**

**ultérieure.**(63) En effet, s'il existe une réaction seulement après ingestion de forte dose d'un aliment, le risque de manifestation ultérieure par inadvertance sera limité.

A l'opposé, s'il y a une réaction après ingestion d'une faible quantité de l'aliment en question, le risque d'une nouvelle réaction sera plus important.

- ⇒ L'interrogatoire est par conséquent utile dès que le nourrisson a une alimentation diversifiée afin d'identifier l'aliment en cause. Si **ce n'est pas le cas, on pourra très rapidement identifier l'aliment en cause : Le LAIT.**

## 2. L'examen Clinique (64)

Chez le nourrisson, le médecin recherchera les signes d'une allergie, il portera une attention plus particulière sur

- La courbe de croissance et staturo-pondérale
- Les yeux, les oreilles, le nez, la bouche
- Le système cardio-pulmonaire
- L'abdomen
- La peau

L'interrogatoire et l'examen clinique orienteront la démarche diagnostique.

## 3. Les moyens diagnostiques de l'allergie alimentaire.

### a. Les tests cutanés

#### i. Le prick test

C'est un test à lecture immédiate qui permet de détecter la présence d'IgE spécifiques qui ont un rôle primordial dans l'allergie alimentaire. C'est le témoin d'une sensibilisation alimentaire IGE médiée. Les prick tests peuvent être réalisés à partir des premiers mois de vie. (63)

#### • **Précautions avant réalisation du prick test (65)**

Ce test est à réaliser sur une peau saine. Entre chaque test, il sera recommandé de laisser un espace d'au moins 3 cm.

Il faudra au préalable, effectuer un contrôle négatif avec le diluant des extraits allergéniques. C'est du chlorure de sodium et phénol. Avec ce contrôle négatif, on pourra éliminer un dermographisme.

Il faudra également effectuer un test positif à l'histamine 10mg/ml ou au phosphate de codéine 9%. Ce contrôle est nécessaire pour tester la réactivité de la peau.

Les traitements antihistaminiques devront être arrêtés avant la réalisation du test avec un délai variable selon les molécules utilisées.

- **Déroulement du prick test (figure 6)**

Dans le cas de l'APLV, une goutte de la formule lactée consommée par l'enfant est utilisée. Les tests peuvent également être réalisés pour la caséine (COOPER), et quelquefois pour le beurre. (66)

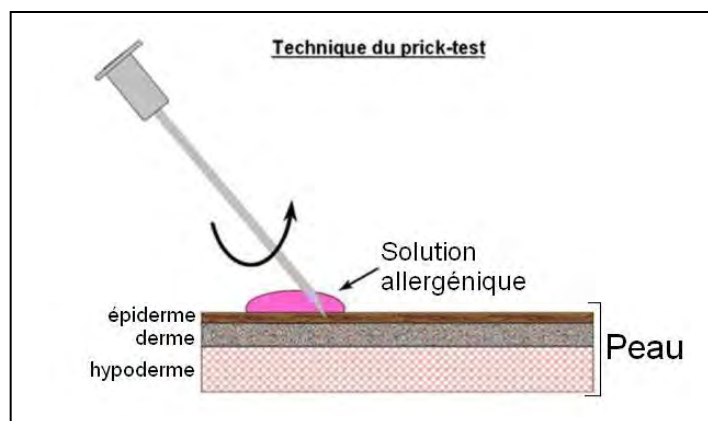
- Dans un premier temps sur une peau saine, on déposera une goutte de la solution allergénique suspectée pour le patient, ici la formule lactée.
- Puis, ponction de la goutte et de la peau, grâce à une lancette. On introduit l'allergène dans la couche superficielle, soit l'épiderme.
- Le surplus de la solution est essuyé à l'aide d'un papier absorbant.
- Lecture de la réaction 15 minutes plus tard. Au cours de la lecture, seront observés 3 critères : le diamètre de la papule, l'érythème et éventuellement le prurit.



1<sup>ère</sup> étape : Dépôt de la goutte



2<sup>ème</sup> étape : Prickage, ponction de la goutte



3<sup>ème</sup> étape : Interprétation

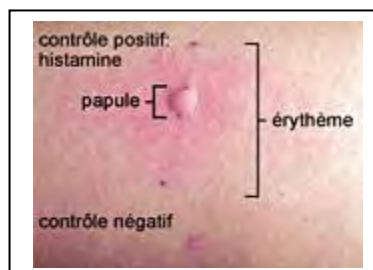


Figure 6 : Déroulement du prick-test

- **Interprétation**

Comme nous l'avons cité dans le protocole, l'interprétation peut se faire 15 minutes après l'introduction de l'allergène. Après celle-ci la triade de Lewis apparaît. Elle est caractérisée par une papule œdémateuse, un prurit et un érythème. Une papule de diamètre supérieur ou égal à 3 mm et supérieur à 50% du témoin histamine sera un résultat positif. (67)

- **Avantages (63)**

Ce test présente une facilité d'utilisation et une rapidité de réalisation. Il n'est pas douloureux, peu coûteux et facilement interprétable. De plus, dans le cas d'allergies multiples, de nombreux tests sont réalisables au cours d'une même séance.

Ce test permet également de tester les aliments cuits ou crus. Il donne moins de faux positifs que le dosage des IgE spécifiques et le risque de réaction systémique est très faible.

- **Inconvénients (63)**

Attention à la reproductibilité qui est modérée chez l'enfant. Par conséquent, lorsqu'un test cutané sera négatif, il ne faudra pas hésiter à refaire le test surtout si les signes cliniques sont évocateurs d'une allergie alimentaire.

- **Indications**

Les prick-tests peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une AA mais également pour prédire la guérison. En effet, en suivant l'évolution de la taille des prick-test, il semblerait que l'on puisse prédire le moment de guérison. Les enfants ayant développé une tolérance au lait de vache auront un prick test négatif ou inférieur à 3 mm. A l'opposé, si un enfant présente un prick test avec un diamètre supérieur à 9 mm, on pourra être certain que le test de provocation oral sera positif. Les prick-test peuvent également guider le choix des substituts de lait. Les différents hydrolysats

pourront être testés pour orienter la prescription et ainsi éviter la substitution directement par un mélange d'acides aminés. (68)

ii. Le patch test

Les atopy patch test (ATP), explorent plus particulièrement l'hypersensibilité de type IV, l'hypersensibilité dite retardée. (69)

- **Précautions avant réalisation du patch test**

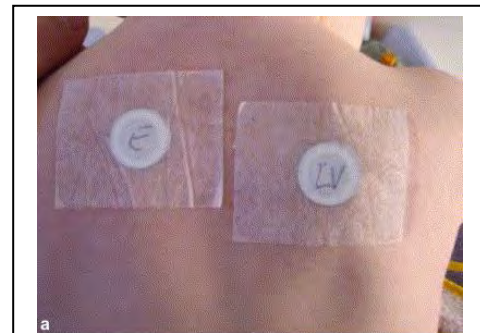
Un témoin négatif avec de la vaseline sera au préalable réalisé.

Ce test sera réalisé après arrêt de tout traitement pouvant modifier le résultat. Ainsi, les traitements antihistaminiques et les dermocorticoïdes devront être arrêtés. Le délai dépendra de chaque molécule.

- **Déroulement**

Les Patches test, Finn chamber ®, consistent à mettre la peau en contact avec la substance suspecte, sous occlusion grâce à l'application de timbres adhésifs. L'allergène est déposé dans des cupules de 12 cm de diamètre. Celles-ci seront appliquées sur des surfaces exemptes d'eczéma au niveau du dos, de chaque côté de la colonne vertébrale. Elles seront fixées à l'aide de sparadrap. La cupule sera retirée au bout de 48h, et la lecture du test sera réalisée 24 heures plus tard. (figure7) (63)

Pose du patch-test



Retrait du patch-test



Lecture



*Figure 7 : Pose et lecture du patch-test.(70)*

Il existe également un test commercialisé en officine, le diallertest®, dont l'efficacité a été prouvée.(71) Il diffère du patch test finn chamber® par son caractère prêt à l'emploi.

Ce test est présenté sous forme de kit contenant 2 applicateurs, un applicateur contient le patch test et l'allergène, un autre contient un patch test vide qui servira de contrôle. L'avantage supplémentaire que présente le diallertest®

hormis sa facilité d'utilisation, et le fait qu'il soit indolore, est qu'il peut être appliqué au domicile du patient par un membre de la famille. Comme avec le patch test finn chamber®, le retrait se fera au bout de 48h et avec une lecture par le médecin 24h plus tard.

La lecture se fera par comparaison de réactions cutanées issues du patch test de contrôle et de celui avec l'allergène.

Le test sera négatif si aucune réaction n'est visible ou si une faible réaction telle qu'une simple rougeur est identique au contrôle.

A l'opposé le test sera positif si l'on constate une réaction cutanée importante avec entre autre rougeur, induration, réaction eczémateuse. (72) (73)



- **Inconvénients**

Test ayant un protocole de réalisation long car il concerne l'hypersensibilité à médiation retardée.

De plus, du fait de la difficulté d'interprétation, la lecture nécessite des praticiens expérimentés. (63)

- **Indications**

Pour certains auteurs, les patchs tests seront utilisés en deuxième intention lors de manifestations digestives ou cutanées retardées. Le prick-test et le dosage des IgE spécifiques seront généralement utilisés en première intention. (63) Pour d'autres, devant une symptomatologie chronique, le patch-test sera réalisé en première intention. (62)

## **b. Test biologique**

Pour l'APLV, Le dosage des IgE spécifiques est possible pour le lait et les protéines du lait : alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline et la caséine. (tableau 5 : rappel sur les différents allergènes du lait de vache). Certaines études montrent qu'en fonction du résultat obtenu, il serait possible de prédire la positivité du test de provocation par voie orale et de ce fait réduire l'indication du TPO.(74) Néanmoins, il faut savoir que le taux seuil de réaction est fonction de l'âge de l'enfant.(75) De plus, le dosage des IgE permettrait de prédire le devenir de l'APLV.

Un suivi des concentrations des IgE spécifiques sera nécessaire pour définir l'évolution de l'APLV et définir l'âge de la réintroduction du lait de vache. En effet, il semblerait que l'évolution du taux d'IgE puisse prédire l'acquisition de la tolérance.(76)

	% dans le Lait
Caséines (Bos d 8) ( $\alpha$ -S1, $\alpha$ -S2, $\beta$ , $\kappa$ -1-3)	80
Protéine du lactoSérum	
$\beta$ - lactoglobuline (Bos d 5)	9
$\alpha$ - lactalbumine (Bos d 4)	3
Sérum albumine (Bos d 6)	<1
Autres	4
Immunoglobulines (Bos d 7)	2

*Tableau 5 : Rappel sur les allergènes du lait de vache identifiés et séquencés(66)*

Il est également fréquent d'associer au dosage, le dosage des IgE spécifiques à différents allergènes. Cela ayant pour objectifs de mettre en évidence une sensibilisation préalable de l'enfant à tel ou tel aliment, sans que celui-ci ne l'ait consommé. Cette sensibilisation aurait eu lieu in utero, ou lors de l'allaitement via le lait maternel. Ce dosage permettra ultérieurement d'adapter le régime alimentaire.

Comme nous l'avons cité dans la partie II, II2b, une APLV dirigée contre des épitopes linéaires guérirait moins vite qu'une APLV dirigée contre des épitopes conformationnels. La technique en Microarray permettra dans l'avenir la détection

des IgE spécifiques pour des protéines du lait de vache proches ou identiques des épitopes à l'origine de l'APLV. Cette technique permettra de définir le profil de sensibilisation protéique de chaque patient. Elle aura pour objectif de faciliter le diagnostic, de prédire la sévérité de l'APLV et d'évaluer les risques de réactions croisées. (77)

i. La technique RAST

Le dosage des IgE spécifiques repose sur la technique RAST (radio allerge sorbent test). Des tests de deuxième et troisième génération sont également disponibles et dérivent tous du RAST.

La technique du RAST est utilisée pour rechercher ou doser les IgE spécifiques du patient sensibilisé.

Dans un premier temps, le sérum du patient sera collecté et mis dans un tube à essai, ou sur une micro plaque de titration. Une partie du sérum se trouvera en contact avec la phase solide sur laquelle sera fixé l'allergène à étudier. Selon les fabricants, différentes formes de phases solides pourront être utilisées comme par exemple, le disque de cellulose, de la mousse de cellulose.

Un temps de contact défini par le fabricant sera nécessaire afin d'optimiser la fixation des IgE spécifiques éventuellement présente dans le sérum à analyser sur l'allergène lui-même fixé sur la phase solide.

Puis, la phase solide sera lavée par une solution tampon afin d'éliminer tout excès de sérum et/ou d'IgE non fixées.

Ensuite, l'ensemble (IgE fixé à l'allergène sur la phase solide) sera mis en contact avec un anticorps anti-IgE marqué par un radio élément pendant un temps indiqué par le fabricant. Les anticorps anti-IgE pourront se fixer sur les complexes allergènes-IgE présent sur la phase solide.

Un nouveau lavage sera opéré pour éliminer les anticorps marqués en excès qui ne se sont pas fixés.

A l'issus de cette démarche, il suffira de mesurer la radioactivité de la phase solide. L'intensité du signal pourra être rapportée sur une courbe d'étalonnage propre à chaque fabricant afin de déterminer le dosage d'IgE spécifiques.(78)

### **c. Le Test de provocation par voie orale (TPO) (63)**

Le diagnostic de l'APLV est souvent effectué par l'association de l'histoire clinique, les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et par l'efficacité du régime d'éviction. Dans certain cas, il sera possible d'avoir recours au TPO.

Le TPO reproduit l'histoire clinique, il consiste en l'administration de doses croissantes de lait toutes les 20 minutes jusqu'à la dose habituellement consommée.

Ce test est réalisé en milieu hospitalier pour éviter tout risque d'anaphylaxie.

Ce test est utilisé lorsqu'il existe une probabilité de guérison ou pour conclure sur la probabilité ou sévérité de l'allergie. Dans tous les cas, le TPO sera réalisé qu'en cas de pure nécessité afin de préciser une éviction ou son degré d'éviction. Il est également indiqué pour mettre en évidence une guérison et pour les formes persistantes, il permet de définir les doses réactogènes.

Même si le TPO est moins réalisé, il reste néanmoins l'outil de diagnostic indispensable pour confirmer une allergie alimentaire douteuse ou non détectée par les autres tests.

### **d. Les tests gastro-entérologiques**

Ces tests sont indiqués lorsque l'enfant présente des manifestations chroniques digestives. Si une endoscopie est réalisée, une recherche d'éosinophile dans la muqueuse digestive sera demandée systématiquement. De plus, l'analyse des biopsies le l'intestin grêle sera importante afin de mettre en évidence une éventuelle atrophie villositaire. (62)



#### 4. La démarche diagnostique

Le délai d'apparition des symptômes est important pour orienter la réalisation des tests- cutanés.

Deux situations sont possibles :

- Apparition des symptômes dans l'heure qui suit l'ingestion
- Apparition plus tardive voire 48 h après l'ingestion

##### a. Diagnostic de l'APLV IgE-médiée (79)

Généralement, le diagnostic de l'APLV IgE-médiée est bien souvent facile du fait de la réaction qui est immédiate. La démarche diagnostique consistera à réaliser un prick test et le dosage des IgE spécifiques.

Si les résultats du prick-test et du dosage des IgE spécifiques sont concordants, on pourra affirmer que le diagnostic est fait. Le test de provocation ne sera pas nécessaire et sera même considéré comme dangereux. À l'opposé, si les résultats ne concordent pas, le test de provocation orale sera nécessaire pour faire le diagnostic. Il se réalisera en milieu hospitalier.

##### b. Diagnostic de l'APLV non IgE-médiée (70)

Dans cette forme d'APLV, les prick tests auront une mauvaise sensibilité. Il est montré qu'ils seront positifs dans seulement 25% des cas.

Le patch-test est donc l'examen de routine qui est utilisé pour mettre en évidence toute réaction retardée. Si le patch test est positif, il sera proposé de réaliser un régime d'exclusion d'au moins un mois pour conduire à la disparition des symptômes et à leur réapparition lors de la réintroduction. Cette réintroduction est nécessaire pour confirmer le diagnostic et ainsi éviter une éviction du lait qui est bien souvent difficile et contraignante. Si au contraire, le patch test est négatif et en l'absence d'autres étiologies un régime d'épreuve sera mis en place. Il faut savoir que la sensibilité au patch-test est faible, d'autant plus que le sujet est jeune.

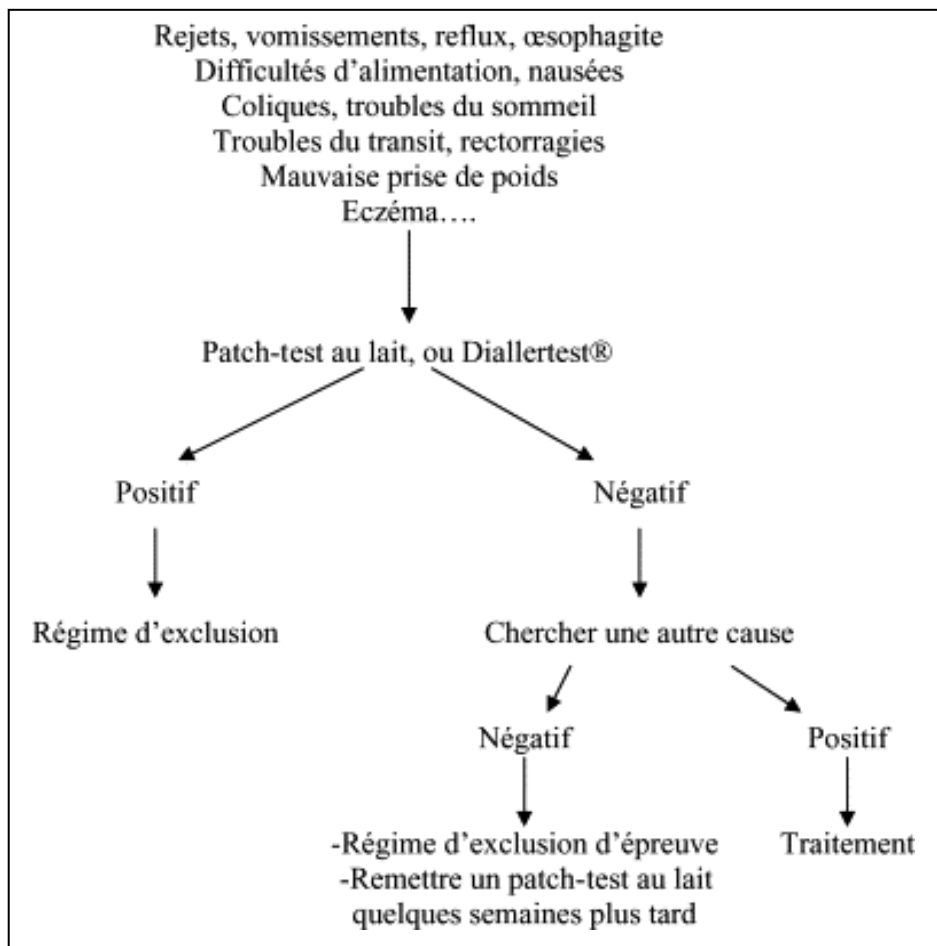


Figure 8 : Démarche diagnostique pour une APLV non- IgE médiée(70)

Remarque : Le diagnostic sera apprécié d'une manière plus ou moins différente selon les pratiques et les habitudes de chaque médecin.

Partie III :  
**TRAITEMENT,**  
**PREVENTION,**  
**CONSEIL A**  
**L'OFFICINE**

## **I. Traitement**

### **1. Généralités (53)**

#### **a. Objectifs cliniques**

Les objectifs cliniques auront pour finalité une diminution, voire une disparition des signes cliniques de l'APLV et une éviction des protéines susceptibles d'être à l'origine d'une manifestation allergique par réaction croisée. Notamment, le lait de chèvre et le lait de brebis devront être évités. Il faudra surveiller l'apport nutritionnel et le développement staturo-pondéral en fonction de l'âge en rapport avec le régime d'éviction et de substitution. Il faudra également bien veiller à éduquer le patient pour améliorer son adhésion.

#### **b. Les difficultés rencontrées**

Divers obstacles sont rencontrés au cours de la prise en charge de l'APLV. Cela concerne, entre autres le goût prononcé des formules thérapeutiques, les difficultés ou la prise insuffisante de lait, ou le refus de manger.

Les ingestions accidentelles sont aussi un problème pour la prise en charge. Elles pourront être évitées par la lecture précise des étiquettes et la bonne éducation du patient et/ou parents.

#### **c. Les principes généraux concernant le traitement de l'APLV**

En cas d'APLV, une éviction stricte des protéines du lait de vache sera recommandée. Chez un enfant allaité présentant une APLV diagnostiquée, on recommandera une éviction des protéines de lait de vache chez la mère allaitante.

Les préparations de substitution chez les nourrissons âgés de moins de deux ans seront nécessaires.

Le régime alimentaire sera à poursuivre jusqu'à l'acquisition de la tolérance.

Dans le cas de l'allergie aux protéines du lait de vache, il est constaté que certaines personnes développent une tolérance à de petites quantités de lait de vache cuit

diminuant la contrainte du régime d'éviction et permettant ainsi une nette amélioration de la qualité de vie.(80)

Un dispositif auto-injectable d'adrénaline sera prescrit chez les enfants à risque d'anaphylaxie. (Annexe 2 : Mode d'emploi pour l'utilisation d'ANAPEN®, Annexe 4 : notice d'utilisation de JEXT®)

**d. Amélioration de la qualité de vie (81)**

Lors d'APLV, la qualité de vie sera notamment altérée chez l'enfant à partir de l'âge de la diversification.

**i. Allergie et qualité de vie**

Lorsqu'un enfant est touché par une ou plusieurs allergies alimentaires, la qualité de vie de celui-ci et celle de ses parents est altérée. En effet, cette affection est notamment due au(x) régimes(s) d'éviction de (des) aliments(s), c'est le cas par exemple du lait, des œufs et du blé, d'autre part, elle peut s'expliquer par la crainte d'ingérer des aliments accidentellement pouvant dans certains cas être à l'origine de réactions sévères et ainsi nécessiter un traitement d'urgence et une hospitalisation.

- Impact émotionnel

Durant les premières années de vie, l'enfant allergique comprend qu'il peut à n'importe quel moment développer une réaction allergique impliquant l'utilisation d'un traitement d'urgence et une hospitalisation.

- Anxiété alimentaire

On constate bien souvent que les patients ayant une allergie alimentaire ont un régime alimentaire peu diversifié, goûtent très rarement des aliments qui leurs sont inconnus et ne mangent qu'occasionnellement en dehors de leur domicile. En effet,

les personnes allergiques ont notamment la crainte d'un mauvais étiquetage et d'une contamination d'un aliment par un autre qui lui est allergique.

- Limitations sociales

Des difficultés d'intégration peuvent être observées et cela, dès le plus jeune âge comme à titre d'exemple dans les crèches ou les cantines scolaires, lorsque la sécurité alimentaire ne peut pas être réalisée ou par le refus du personnel encadrant d'utiliser les médicaments d'urgence si une réaction allergique avait lieu.

## ii. Prise en charge

Périodiquement, une consultation médicale sera nécessaire pour réévaluer l'allergie et constater son évolution. On vérifiera l'adéquation entre le régime d'éviction, le diagnostic et le traitement d'urgence. Comme nous le verrons dans la suite de ce mémoire, l'immunothérapie pourra également contribuer à améliorer la qualité de vie du patient.

L'éducation thérapeutique fera partie intégrante de l'allergie alimentaire sévère, elle sera notamment nécessaire pour l'apprentissage de la lecture des étiquettes et l'utilisation des stylos d'auto-injection.

Comme nous venons de le décrire ci-dessus, l'allergie alimentaire, et en ce qui nous concerne l'APLV, présente un important impact sur la qualité de vie. Différents moyens sont possibles pour améliorer cette qualité de vie, c'est en particulier le cas de la prise en charge thérapeutique et de l'éducation. (figure 9)



Figure 9 : Impact de l'allergie alimentaire et interventions thérapeutiques possibles(81)

## 2. Eviction alimentaire

### a. Principe

Le régime d'éviction des PLV doit être rigoureusement expliqué afin d'éviter l'ingestion de traces de lait qui pourrait entretenir la réaction clinique. Cela est d'autant plus important lorsque l'enfant grandit et que son alimentation est variée. En effet beaucoup de protéines du lait sont présentes dans de nombreux produits, pâtisseries, additifs, agents de textures mais également dans certains produits cosmétiques, médicaments. (82)

D'après certains professionnels, l'éviction des produits pouvant contenir des traces n'est plus une réalité sauf lors de cas exceptionnels d'allergie extrêmement sévères.

Lorsqu'une allergie aux protéines du lait de vache survient chez un enfant allaité, le traitement reposera sur l'éviction des protéines du lait de vache chez la maman. Cependant, si l'enfant tolère le lait maternel normal sans avoir recouru à une éviction chez la mère allaitante, le régime d'éviction ne sera pas justifié. Dans les deux cas, la poursuite de l'allaitement sera encouragée. En revanche, lorsque l'APLV est confirmée chez le nourrisson allaité, la suppression de tous produits laitiers de l'alimentation sera nécessaire chez la mère. Une supplémentation calcique sera bien souvent nécessaire.(49)

Que se soit chez la mère allaitante ou l'enfant lui-même, le régime d'éviction permettra d'observer la disparition des symptômes.

**b. Inconvénients de l'éviction et intérêts de proposer une alternative thérapeutique à l'éviction.** (83)

Les enfants allergiques au lait de vache, bénéficient de formules infantiles coûteuses tant que dure l'éviction. Cette éviction est contraignante au quotidien et notamment lorsque l'enfant a une alimentation diversifiée ou de multiples allergies.

Une altération de la qualité de vie est également constatée, d'une part due au régime et d'autre part, par peur de consommer un aliment pouvant entraîner une éventuelle réaction sévère.

Très souvent, le risque d'exposition aux allergènes reste présent malgré l'étiquetage précis des aliments et la grande vigilance des parents.

Un autre inconvénient concerne l'évolution de l'allergie au cours du temps. En effet, certains accidents sévères ont été décrits après une longue éviction, alors qu'au départ les symptômes étaient largement moindres.



### 3. Immunothérapie spécifique

L'immunothérapie existe depuis bien longtemps (1956) en France. Elle est souvent réalisée pour traiter des allergies respiratoires telles que l'allergie aux pneumallergènes (84). Divers essais randomisés ont confirmé l'intérêt de l'immunothérapie pour les allergiques aux PLV. L'immunothérapie peut être réalisée par voie sous-cutanée, orale avec une progression dans les doses ingérées lentes ou de manière accélérée, sublinguale ou épi cutanée.(77)

Elle consiste à administrer de petites doses croissantes de l'allergène au patient allergique contre lequel il est sensibilisé.

Cette pratique a pour but d'induire une tolérance. Elle aboutira soit à une tolérance qui permettra une absence de réactivité de l'organisme face à l'allergène, soit à une « désensibilisation », qui correspond à une augmentation des seuils réactogènes. Elle permettra ainsi une amélioration de la qualité de vie des patients allergiques. (62)

Cette pratique est utilisée en dernière intention et présente selon les patients des résultats satisfaisants. Cette pratique reste très faiblement utilisée, seule une petite minorité de patient bénéficie de l'immunothérapie.

#### a. Immunothérapie par voie sous cutané

Elle est très peu utilisée, car elle provoque des réactions systémiques qui peuvent être sérieuses. (85)

#### b. Immunothérapie sublinguale

Au cours de l'immunothérapie sublinguale, de petites quantités de lait de vache sont placées sous la langue, puis gardées environ deux minutes, pour ensuite être dégluties. Généralement, après 6 mois de traitement, on appréciera l'évolution de l'allergie par un test de provocation.

Dans leur étude, De Boissieu et al. (86) ont réalisé une immunothérapie par voie sublinguale chez 8 enfants ayant une APLV IgE-médiée. Chez trois enfants, ils obtiennent une guérison avec une dose de maintenance de 1ml/jour et une augmentation de la dose réactogène chez quatre enfants mais avec des effets indésirables chez la moitié d'entre eux. Il est noté une diminution des IgE anti-caséine.

Il semblerait que l'immunothérapie sublinguale ait un effet partiel. En effet, le seuil réactogène serait augmenté, mais cette pratique ne permettrait pas d'obtenir une tolérance à la dose usuelle. (85)

Ce qui diffère avec l'immunothérapie par voie orale sera la quantité de lait utilisée. Au cours de l'immunothérapie sublinguale, les doses de lait utilisées seront inférieures à la dose réactive et limiteront donc les effets secondaires. (77)

De plus, cette immunothérapie par voie sublinguale présente une mise en œuvre facile et peut se pratiquer au domicile du patient.

### **c. Immunothérapie par voie orale (77,83,85)**

Dans un premier temps, il sera nécessaire d'estimer le seuil de réactivité pour qu'ensuite commence l'immunothérapie par voie orale. Elle se déroulera en deux phases. Dans un premier temps, il y aura une phase d'induction qui correspond à une augmentation progressive des doses de l'aliment, ici le lait de vache, afin d'atteindre la dose optimale. Dans un second temps, il y aura une phase de maintenance. Durant cette phase, le patient consommera quotidiennement l'aliment pour maintenir son état de tolérance. Généralement, lors d'APLV, il y aura une quantité croissante de lait de vache qui sera ingérée tous les jours, pour arriver à une dose d'entretien qui sera variable suivant les protocoles utilisés.

Selon les études menées par différents auteurs, les résultats et protocoles d'immunothérapies orales diffèrent. En général, dans la quasi totalité des cas, une amélioration du seuil de réactivité est constatée. Il semblerait qu'une immunothérapie plus lente et donc plus prudente soit nécessaire chez les sujets à hauts risques anaphylactiques et qui présentent notamment un seuil de réactivité bas. (87)

#### **d. Immunothérapie par voie transdermique**

Il semblerait que la voie transdermique soit une alternative chez l'homme. Les premiers résultats concernant l'immunothérapie par voie transdermique ont été montrés au cours de l'étude de Dupont et al. chez 19 enfants souffrant d'APLV sévère IgE médiée. Pour cela, des patchs tests recouverts d'1mg de poudre de lait sont utilisés et appliqués tous les jours sur le dos du patient durant trois mois. Afin de suivre l'évolution de l'allergie, un test de provocation par voie orale est réalisé avant et au bout de trois mois. Les résultats ont montré que le seuil de réactivité a augmenté chez six des neuf enfants traités. (87)

L'avantage que présente cette voie est son innocuité.

#### **e. Marqueurs d'induction de tolérance.**

Grâce à ces différentes techniques d'immunothérapies, différents marqueurs confirment une induction de tolérance. En effet, il est constaté une décroissance des prick-test et une diminution du taux d'IgE au lait de vache. En parallèle, une augmentation du taux d'IgG est mise en évidence. Il semblerait également que la réactivité des basophiles soit diminuée lorsqu'une tolérance se mettrait en place. (87)

### **4. Traitement de la manifestation allergique (88)**

Toutes les allergies alimentaires s'expriment par divers symptômes cliniques. Certains de ces symptômes comme par exemple, les problèmes gastro-duodénaux pourront être pris en charge par un traitement médicamenteux. Celui-ci pourra améliorer la qualité de vie du patient allergique. La démarche thérapeutique sera différente selon les symptômes et selon la pratique du médecin.

Les traitements des manifestations allergiques ont pour vocation de traiter les symptômes, en aucun cas la cause de l'allergie alimentaire n'est traitée. Toutefois, il sera nécessaire de faire **attention** à l'utilisation de ces différents médicaments. En effet, dans le cas de l'APLV, ce sont les nourrissons et les jeunes enfants qui sont concernés. L'utilisation de certains médicaments sera donc limitée en fonction de leur âge. De plus, il est important de faire remarquer qu'au cours de l'APLV, certains symptômes ne céderont pas même en présence d'un traitement médicamenteux.

Cette résistance devra alerter le médecin et par conséquent l'orienter vers le diagnostic de l'APLV.

Il est important de signaler que l'ensemble de ces traitements sont utilisés pour le confort du patient mais que seul le régime d'éviction et l'acquisition de la tolérance orale permettra la guérison.

#### **a. Les médicaments antihistaminiques**

Ces médicaments s'opposent aux effets de l'histamine qui est libérée lors de la réaction allergique, ici lors de l'APLV IgE médiée.

Ils sont notamment indiqués dans la conjonctivite, urticaire et l'eczéma.

Ils présentent peu d'effets secondaires et peuvent pour certains entraîner entre autre de la somnolence.

#### **b. Les corticoïdes**

Les corticoïdes sont utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire. Il existe différentes formes de présentation telles que le comprimé, le sirop, le spray, l'injection, la pommade.

Souvent, les corticoïdes sous forme de sirop sont destinés aux enfants.

Les corticoïdes sous forme de crème ou de pommades appliqués localement sur la peau, peuvent provoquer des effets indésirables et notamment une atrophie et fragilisation de la peau.

Cette classe médicamenteuse sera, entre autre, indiquée dans le traitement de l'urticaire, de l'eczéma, mais aussi dans la rhinite et l'asthme.

#### **c. Les médicaments anti-leucotriènes**

Ces médicaments s'opposent aux effets produits par les leucotriènes. Lors de l'allergie, ces substances auront pour effet la contraction des muscles lisses. Ces médicaments sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 6ans.

#### **d. Les traitements locaux**

Ces traitements s'utiliseront aux niveaux des yeux, du nez, et des bronches.

On utilisera des sprays tels que du sérum physiologique, des corticoïdes, et des antihistaminiques.

Dans les yeux, sous formes de collyre, pourront être utilisé des collyres antiallergiques de cromoglycate de sodium, antihistaminique et autres.

#### **e. Les traitements de l'asthme**

Différents types de médicaments pourront être utilisés, il y aura

- Les médicaments bronchodilatateurs
- Les corticoïdes inhalés (VENTOLINE®, BRICANYL®)
- Les anticholinergiques
- Les antileucotriènes (> 6ans)
- Les anti-IgE (> 6ans)

### **5. Traitement d'urgence : la trousse d'urgence**

En cas d'allergie alimentaire, il sera nécessaire de prévoir une trousse d'urgence afin de prendre en charge le plus rapidement possible tous incidents liés à l'ingestion accidentelle de protéines du lait de vache.

Si l'enfant est inclut dans un projet d'accueil individualisé (PAI) (explication dans la partie), le médecin devra au préalable remplir un protocole d'urgence (annexe 5 : Protocole de soins d'urgence) qui devra être respecté par le personnel encadrant du milieu scolaire ou de la crèche par exemple.

Généralement, dans la trousse d'urgence seront présents 4 types de médicaments :

- Un antihistaminique
- Un bronchodilatateur
- Un corticoïde
- Un vasoconstricteur (en cas d'allergie sévère)

### a. Les traitements classiques constituant la trousse d'urgence

En cas de manifestations allergiques classiques, il sera nécessaire d'administrer un **antihistaminique**.

Un **bronchodilatateur** doit également être présent dans la trousse d'urgence. On utilise généralement le salbutamol (Ventoline®) en cas de troubles respiratoires, de crises d'asthme, de respiration difficile et bruyante. On utilisera ce bronchodilatateur au moyen d'une chambre d'inhalation.

Chez l'enfant, on pourra aussi administrer un **corticoïde** de préférence buvable tel que la bétaméthasone (Célestène®) en cas de gonflement, d'œdème et autres.

L'adrénaline est le traitement du choc et non des manifestations modérées les plus fréquentes.

### b. Adrénaline, médicament de l'urgence

L'adrénaline sera utilisée en première intention pour la prise en charge du choc anaphylactique.

#### i. Les effets de l'adrénaline

L'adrénaline est un sympathomimétique mixte, ayant un effet bêta-1-adrénergique, effet bêta-2-adrénergique, et un effet alpha-adrénergique. Par son effet alpha vasculaire, elle entraîne une vasoconstriction intense. Par son effet bêta notamment bêta-2, elle entraîne une vasodilatation des bronches et inhibe la libération des médiateurs de l'allergie. (89)

Il est important que l'administration de l'adrénaline soit effectuée le plus rapidement possible. En effet, dans leur étude, Sampson et al. (90) ont fait la constatation que sur 6 patients décédés d'un accident anaphylactique, 2 patients avaient reçu de l'adrénaline dans la première heure contre 6 sur 7 dans le groupe des survivants.

## ii. Les différentes voies d'administration et les posologies

Différentes voies d'administration sont possibles, il y aura :

- Voie intramusculaire (préférentiellement)
- Voie intraveineuse (en cas de choc sévère)
- Voie inhalée

On utilisera préférentiellement la voie intramusculaire. En effet, avec cette voie d'administration le pic plasmatique est plus rapidement atteint. De plus, on préfère réaliser cette injection au niveau de la cuisse.

La voie intraveineuse est beaucoup moins utilisée car moins pratique, difficile à mettre en œuvre et entraînerait plus d'effets indésirables et de complications.

La voie inhalée n'a pas d'efficacité prouvée. (89)

## iii. Effets indésirables après l'injection de l'adrénaline.

Lorsque l'adrénaline est utilisée à bon escient en intra musculaire, notamment chez les enfants, très peu d'effets indésirables graves sont recensés. On rencontre généralement de la pâleur, des tremblements, de l'anxiété mais ces effets sont mineurs et transitoires. (89)

## iv. Anapen®, Jext® dispositifs auto-injectables

**Anapen®** est un dispositif d'adrénaline intramusculaire constitué d'une dose unique prête à l'emploi. Il existe soit des auto-injecteurs à 0,1% (0,3mg/0,3ml) chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg, soit des auto-injecteurs à 0,05% (0,15mg/0,3ml) chez l'enfant de moins de 30kg. (91)

Sa conservation doit être à l'abri de la lumière et à moins de 30 °C.

Ce dispositif présente une facilité d'utilisation, le mode d'emploi se trouve dans l'annexe 2 : mode d'emploi pour l'utilisation d'ANAPEN®.

**Jext®** est également un dispositif d'adrénaline(92). Il existe deux dosages 150 et 300 . Il se présente sous forme d'un stylo auto-injecteur prérempli à usage unique.

Chez l'enfant de 15 à 30kg, la dose usuelle est de 150 , chez l'adulte de plus de 30kg, la dose sera de 300 . L'utilisation n'est pas recommandée chez des enfants pesant moins de 15 kg sauf en cas de risque vital.

Le produit doit être conservé à moins de 30°C.

La notice d'utilisation se trouve dans l'annexe 4 : notice d'utilisation de JEXT®.

## **II. Prise en charge diététique de l'APLV (93)**

### **1. Impact nutritionnel de l'APLV**

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe de nombreuses expressions cliniques de l'APLV. En effet, les atteintes digestives ont notamment un impact nutritionnel. Par exemple, l'inflammation de la muqueuse intestinale, peut être à l'origine d'une malabsorption et d'entéropathie. De plus, les diarrhées et les vomissements susceptibles de survenir au cours de l'APLV peuvent également entraîner des carences nutritionnelles. Au cours de l'APLV, une carence en fer peut être mise en évidence et est notamment due aux problèmes de malabsorption et de saignements. Les conséquences nutritionnelles seront variables en fonction des différentes expressions cliniques et de l'intensité des symptômes. (94)

### **2. Les différents substituts du lait de vache**

#### **a. Lait maternel**

Le lait maternel est le lait le plus adapté au besoin nutritionnel du nourrisson et présente une composition qui évolue au cours de la lactation et en fonction de la croissance du nourrisson. Le lait humain contient 9 g/l de protéines. De l'eau, du lactose, des acides aminés, des vitamines et des minéraux sont extraits par les lactocytes qui sont des cellules sécrétrices de la glande mammaire. Les protéines constituant le lait maternel sont spécifiques de l'espèce humaine. (49)



De nombreux avantages existent avec l'allaitement maternel, il y aura entre autres :

- Une qualité nutritionnelle
- Une évolution en fonction des besoins nutritionnels. En effet, il y aura une évolution de la composition du lait en fonction de l'évolution physiologique du nourrisson. Les premières sécrétions correspondront au colostrum, puis ensuite il y aura le lait de transition puis le lait mature. Dans le colostrum, il y aura peu de lipides et glucides, il sera facilement digéré par le tube digestif du nourrisson. Le lait de transition sera enrichi en glucides et lipides. Dans l'alimentation artificielle cette transition n'existe pas.
- Une évolution au cours de la tétée : au cours de la tétée la concentration en lipides augmente, et en parallèle il y aura la sécrétion d'une hormone qui diminuera le péristaltisme de l'estomac et aura pour conséquence une diminution de la sensation de faim.
- Du lait disponible à la bonne température
- Des propriétés anti infectieuses

Certaines protéines dans le lait humain telles que les IgA sécrétoires, la lactoferrine, des cytokines pro et anti inflammatoires, les facteurs de croissance, présentent un rôle primordial dans la protection du nourrisson contre les infections et l'instauration de la tolérance orale de la réponse immunitaire. Prenons l'exemple du TGF- $\beta$ . Il aurait un rôle dans l'induction et la fonction des lymphocytes T régulateurs et serait donc impliqué dans les mécanismes de tolérance. Il permettrait également d'inhiber la réponse inflammatoire et d'induire la production d'IgA. Par conséquent, le TGF- $\beta$  aurait un effet protecteur vis-à-vis des maladies allergiques. (95)

Des enfants nourris pendant au moins quatre mois avec du lait maternel souffrent moins d'APLV. Cela s'expliquerait par la quantité des protéines du lait de vache qui seraient 100.000 fois moins fréquentes dans le maternel. Toutefois, l'allaitement ne permet pas une protection totale, certaines protéines du lait de vache ingérées par la mère pourraient passer dans le lait maternel et ainsi sensibiliser le nourrisson. (96)

### **b. Hydrolysats de protéines**

Les hydrolysats de protéines sont des produits diététiques présentant une allergénicité réduite et obtenus à partir de divers protéines. Ces protéines sont

soumises à différents procédés tels que l'hydrolyse, qui sera ensuite suivie d'un traitement par la chaleur ou par ultracentrifugation. Plus ces traitements sont poussés plus l'allergénicité est réduite. (97)

Il existe deux types d'hydrolysats de protéines :

- Les hydrolysats extensifs ou poussés ou anallergéniques
- Les hydrolysats partiels ou HA ou hypoallergéniques

i. Les hydrolysats extensifs

Les hydrolysats extensifs sont conformes à la réglementation européenne en ce qui concerne les critères biologiques et les études sur animaux. Leurs efficacités cliniques sont peu étudiées dues aux peu d'études cliniques réalisées.

Il existe différents types d'hydrolysats extensifs. Ils sont tous sans lactose à l'exception de Galliagène®, et se distinguent par la constitution de leurs fractions protéiques. En effet, il y aura d'une part ceux constitués d'hydrolysats de caséines du lait de vache et d'autre part, ceux constitués d'hydrolysat de protéines solubles du lait de vache (annexe 7 : les différents types de laits).

Ces hydrolysats de protéines sont utilisés en traitement de substitution du lait de vache chez les nourrissons ayant une APLV. Cette substitution permettra un retour à la normale des manifestations cliniques et permettra un bon développement staturo-pondéral.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, les différents traitements utilisés auront pour objectif de diminuer le poids moléculaire des protéines afin d'obtenir de petits peptides ayant un poids moléculaire inférieur à 1200 Da pour la plupart. (26)

ii. Les hydrolysats partiels

Les laits HA ou hypoallergéniques sont des laits ayant une composition proche du lait premier âge. Ils sont composés de protéines de lait de vache ayant subi une hydrolyse partielle. Ces produits sont utilisés à titre préventif, en aucun cas ils seront utilisés pour le traitement diététique de l'APLV. Ils sont utilisés dans le but de réduire le risque d'APLV. Les laits HA peuvent être utilisés en complément de l'allaitement

ou dès la naissance, sans allaitement, lorsqu'il existe un terrain familial d'allergie. Ces différentes formules ne sont pas remboursées par la sécurité sociale et sont vendues en officines.(26)

#### **c. Préparations à base d'acides aminés (PAA)**

Les préparations à base d'acides aminés (Neocate® utilisable jusqu'à l'âge de un an, Neocate Advance® utilisable de un à dix ans, et Nutramigen AA®) sont des préparations contenant uniquement des acides aminés pour seuls constituants azotés et aucune protéine. Des contaminants provenant d'amidons et de fractions lipidiques peuvent être présents au sein de ces préparations. Hill et al. (98) nous informent que ces préparations ont un bon bénéfice clinique, une bonne efficacité, tolérance et innocuité. Elles ont également un impact économique important qui reste à évaluer. En effet, ces laits sont bien souvent vendus à des prix plus élevés que ceux vendus en grande surface et n'ayant pas subi de traitement particulier. (26)

#### **d. Hydrolysats extensif de protéines de riz**

Les hydrolysats extensifs de protéines de riz, sont des hydrolysats constitués de protéines ne provenant pas de protéines du lait de vache. L'étude Reche et al. (99) montre que les hydrolysats extensifs de protéines de riz sont des préparations bien tolérées chez les enfants ayant une APLV IgE médiée modérée à sévère. La croissance et la tolérance est similaire aux hydrolysats extensifs issus de protéines du lait de vache. De plus, ils nous informent que cette formule est tolérée par plus de 90 % des enfants atteints d'APLV.

#### **e. Autres**

##### **i. Préparations à base de protéines de soja**

Les préparations à base de protéines soja sont des préparations sans protéines du lait de vache, enrichis en méthionine, carnitine, zinc et fer. Dans ces préparations

sont également présents des phytates, de l'aluminium, et des quantités élevées de phyto œstrogènes. (93) Ces derniers auraient potentiellement des effets qui seraient encore mal connus. Des données suggéraient que les phyto-œstrogènes pourraient avoir des effets néfastes sur le développement endocrinien de l'enfant. En effet, chez l'animal, il a été montré que l'administration d'isoflavones (phyto-œstrogènes) diminuait la fertilité. Toutefois, aucun effet néfaste secondaire à l'utilisation de préparation à base de soja n'a été signalé chez l'enfant. (100)

Les préparations à base de protéines de soja sont à déconseiller. En effet, les allergies croisées aux protéines du lait de vache et soja existent, et ces préparations peuvent entraîner des carences nutritionnelles.

## ii. Lait des autres mammifères

Les laits des autres mammifères sont à proscrire car ils ont une teneur en protéines, lipides, acide folique, minéraux inadaptée sur le plan nutritionnel. Cela concerne entre autre le lait de chèvre, brebis, ânesse, et de jument. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, il existe un risque non négligeable de réactivités croisées avec les protéines du lait de vache.

## iii. Les « jus »

Généralement les « jus végétaux » sont appelés à tort « laits végétaux ». Bien souvent ces produits sont présentés comme une alternative aux différents laits de substitution, cela est notamment dû au marketing, à l'emballage et à l'appellation lait végétal. (101) (102)

De plus, ces jus présentent un important potentiel allergénique.

De nombreux effets délétères sont mis en évidence suite à l'utilisation de jus végétaux, tels qu' un syndrome de Kwashiorkor, une anémie carencielle, des troubles métaboliques,(101) le rachitisme causé par une carence en vitamine D et/ou en calcium, de l'hypothyroïdie due à une carence en iode.

### 3. Les différentes conditions pour obtenir une allégation de santé.

La commission européenne dans son journal officiel (103) nous informe des différentes conditions nécessaires pour obtenir l'allégation « Réduction du risque d'allergie aux protéines du lait » telles que :

- « Des données objectives et vérifiées scientifiquement comme preuves des propriétés alléguées doivent être disponibles. » d'après le journal officiel de l'Union européenne
- La quantité des protéines immuno-réactives doit être inférieure à 1% des substances azotées au sein de la préparation. De plus, dans ces préparations, l'ensemble des acides aminés doit être présent en quantité au moins égale à ceux contenus dans la protéine de référence.
- « Une indication précisant que le produit ne doit pas être consommé par des nourrissons allergiques aux protéines intactes qui sont à la base de la préparation doit figurer sur l'étiquette, à moins que des essais cliniques généralement admis démontrent que la préparation pour nourrissons est tolérée par plus de 90 % des nourrissons (intervalle de confiance 95 %) souffrant d'hypersensibilité aux protéines qui sont à la base de l'hydrolysat. » d'après le journal officiel de l'Union européenne
- « Les préparations pour nourrissons administrées par voie orale ne doivent pas provoquer de réactions de sensibilisation chez les animaux auxquels les protéines intactes qui sont à la base de la préparation pour nourrissons ont été administrées. » d'après le journal officiel de l'Union européenne.

### 4. Prise en charge chez le nourrisson de moins de 6 mois

A cet âge, l'alimentation n'est pas encore diversifiée. Lorsque l'APLV est diagnostiquée, tous les laits industriels pour nourrissons seront interdits. En effet, ces laits contiennent tous des protéines du lait de vache.

Lorsqu'une APLV est déclaré, l'allaitement maternel est la meilleure solution.

**a. Cas de l'enfant allaité**

i. APLV via le lait maternel

Lorsque l'enfant présente des symptômes cliniques de l'APLV au cours de l'allaitement maternel et que l'APLV via le lait maternel est diagnostiquée, on conseillera aux mères d'exclure les protéines du lait de vache de leur alimentation tout en continuant d'allaiter. Une supplémentation calcique sera nécessaire pour éviter toute carence en calcium. Ce régime doit entraîner la disparition des symptômes chez le nourrisson. Il devra être suivi pendant une durée d'au moins 2 à 4 semaines. (49)

ii. APLV au cours du sevrage.

Si l'APLV survient au cours du sevrage, le retour à l'allaitement exclusif est préconisé. Aucun régime chez la mère ne sera recommandé.

**b. Cas ou l'enfant n'est pas allaité, ou que la mère ne souhaite ou ne peut plus allaiter**

Si l'enfant présente une APLV avec des symptômes de gravité faible à modérée, il sera recommandé d'utiliser un hydrolysats extensif dans un premiers temps. (93)

Toutefois, dans certains cas des enfants allergiques aux protéines du lait de vache peuvent également développer une allergie aux hydrolysats de protéines du lait (Cela représente environ 10% des cas). Le diagnostic repose sur la mise en place d'un régime d'épreuve grâce à l'utilisation d'une formule à base d'acides aminés qui devrait permettre la disparition des symptômes, suivi d'une réintroduction de l'hydrolysats. (104)

Par conséquent, en cas d'allergie aux hydrolysats extensifs caractérisée par la persistance des manifestations cliniques, une préparation à base d'acides aminés

sera utilisée. Une guérison est obtenue grâce à l'utilisation des préparations à base d'acides aminés avec en particulier un bon démarrage staturo-pondéral. (105) (106)

Les hydrolysats de protéines de riz enrichis en lysine et thréonine peuvent être une alternative aux hydrolysats extensifs aux protéines du lait de vache. (94)

Le comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie, et nutrition pédiatrique, conseille de ne pas utiliser les préparations à base de protéines de soja avant l'âge de 6 mois. (93) Au-delà de 6 mois, si une utilisation est envisagée, il faudra au préalable vérifier la bonne tolérance, et l'absence d'allergie au soja.

Dans les formes graves d'APLV caractérisées par un important retard de croissance, par un risque vital, ou dans le cas, d'allergies alimentaires multiples, il sera recommandé d'utiliser directement une préparation à base d'acides aminés.

## **5. Prise en charge après la diversification**

La période de diversification alimentaire correspond à la période au cours de laquelle, il y a une diminution de la consommation de lait utilisé par rapport à l'alimentation lactée exclusive. Cette diminution de consommation étant remplacée par d'autres aliments afin d'aboutir vers l'âge de deux ans à une alimentation familiale. Au cours de cette phase de transition, les apports alimentaires seront adaptés aux besoins nutritionnels de l'enfant. La poursuite de l'allaitement pendant cette période ne semble pas avoir d'effets préventifs, notamment pour l'allergie. (107) Cependant, il est indispensable de retenir que quelque soit l'âge de la diversification, l'allaitement ou les laits infantiles restent l'alimentation de base du nourrisson jusqu'à 1 an.

Il y a quelques années, on préconisait de retarder la diversification alimentaire chez un enfant allergique.

Aujourd'hui, les sociétés savantes européennes nous informe que la diversification alimentaire doit commencer entre 4 et 6 mois révolus quelque que soit le terrain atopique familiale. Il semblerait que retarder la diversification pourrait être délétère. En effet, l'introduction précoce d'aliments pourrait induire une tolérance immunologique. L'étude de Nwaru et al. montrent une relation proportionnelle entre

l'introduction tardive de divers aliments (œufs, lait, blé) et le taux d'IgE spécifiques dirigées contre des antigènes alimentaires. (108)

Différents conseils sont à indiquer pour réussir une bonne diversification : Il sera important d'introduire un aliment à la fois et de le tester pendant plusieurs jours afin d'observer toutes réactions indésirables. Il sera également conseillé de tenir un carnet de bord dans lequel seront répertoriés les aliments proposés à l'enfant et les réactions éventuelles à l'un d'entre eux. Il ne faudra jamais forcer un enfant qui refusera de manger.

Au cours de la diversification (109) :

- On commencera par introduire les LEGUMES, ils seront introduits les un après les autres de manière progressive. Il sera conseillé de commencer par la carotte, haricot vert, courgette, artichauts, aubergine et poireaux. Les premières fois, ils seront consommés cuits.
- Les FRUITS seront également introduits selon la même procédure. La pomme, pêche, poire, abricot, pruneau, seront les premiers fruits à être introduits. Les fruits à coques seront déconseillés (noisettes, amandes...)
- Les CEREALES sans arachide, ni fruits à coques et FECULENTS peuvent être utilisés au-delà de 6 mois. Ils doivent être sans gluten. Chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie, on conseillera dans un premier temps d'utiliser des farines à base de tapioca, de riz, et de maïs ou de fruits.
- La VIANDE : elle sera proposée dès le 5<sup>ème</sup> mois pour l'agneau, le lapin, le canard et le porc. A cet âge, il sera conseillé de bien cuire la viande. Puis vers 7-9 mois, on pourra proposer les autres viandes.
- Le POISSON et les OEUFS pourront également être proposés lorsqu'il y a absence d'allergie. En présence d'allergies, leur introduction sera retardée ou adaptée.
- Entre 9 et 12 mois, seront introduits les PRODUITS LAITIERS. Le lait de vache (lait entier) sera introduit vers 12 mois (si l'allergie aux protéines du lait de vache a disparu).

Si l'APLV persiste, il sera important d'exclure le lait de vache sous toutes ses formes, comme: les laitages, les produits laitiers, certaines farines, les pâtisseries, et les biscottes (Annexe 6 : Régime d'élimination lors de l'APLV



d'après le cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire). Comme nous le verrons plus tard la lecture des étiquettes sera très importante.

- En ce qui concerne l'ARACHIDE et les autres OLEAGINEUX, on conseillera de les introduire vers l'âge de 3 ans

## **6. Consommation de lait cuit chez les enfants présentant une APLV (80)**

Dans leur étude, Nowak-Wegzyn et al. (110) montrent que la plupart des enfants, environ 75% ayant une APLV, tolère le lait cuit. Cette tolérance à de petites quantités de LV cuit, permet de diminuer la contrainte du régime d'éviction qui est bien souvent handicapant. La plupart du temps, les enfants atteints d'APLV ne désirent pas consommer de lait, fromage, ou autres produits laitiers par dégoût mais souhaitent consommer divers biscuits, gâteaux et autres produits ne contenant que de faibles quantités de lait. Souvent, lorsqu'il existe une APLV persistante pour des quantités importantes de LV, de petites quantités de lait cuit sont généralement bien tolérées et appréciées

### i. Cas 1 : L'enfant réagit à de petites doses de lait de vache

- Si l'enfant à moins de 18 mois

Un régime strict excluant toutes protéines du lait de vache est nécessaire. Un TPO sera effectué en fonction des résultats des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques.

- Si l'enfant a plus de trois ans

Un TPO avec de faibles quantités de lait cuit sera effectué. (Tableau 6)

### ii. Cas 2 : L'enfant réagit à des doses moyennes de lait de vache

L'attitude consistera à introduire de petites quantités de LV cuit. La consommation augmentera progressivement.

### iii. Cas 3 : L'enfant réagit à de fortes doses de lait de vache

Les produits signalés dans le tableau 6 seront autorisés sans restriction.

Puis en fonction de la dose réactogène, nous essayerons, après avoir maintenu un niveau de tolérance, d'augmenter les doses en utilisant le tableau 7.

Aliment	Une unité (g)	Lait en mL par unité	Autres allergènes
Prince goût chocolat	20	1,02	Blé seigle
Prince petit dej cereales choco	12,5	1,05	Blé seigle
Véritable petit Lu	8,3	1,31	Blé
Prince tout choco	20	2,94	Blé seigle
Pain au lait pasquier	35	3,5	Blé œuf
Kinder chocolat	12,5	3,57	
Maxi kinder chocolat	21	6	

*Tableau 6 : Quantité de lait cuit contenu dans des biscuits préemballés*

Aliment	Portion	Protéines par portion (g)	Équivalence en lait (approximatif) (mg)
Lait 1/2 écrémé	100 mL	3,2	
1 biberon de 250 ml	250 mL	8	
Beurre	100 g	0,7	21,8
	30 g	0,23	6,5
Apéricube la vache qui rit		0,9	28
Kiri crème	20 g	1,8	56
Danao fruité	250 mL	2	62
Vache qui rit	15 g	2,5	78
Actimel nature sucré	93,7 mL	2,7	84
Gervais à boire	100 g	3	90
Flamby	100 g	3,2	100
2 boules de glace		4	125
1 Danette crème dessert	125 g	4,3	136
Velouté fruits	125 g	4,5	140
1 Bio au bifidus actif nature	125 mL	4,6	144
1 petit suisse 40 %MG	60 g	5,6	175
Fromage blanc 20 %	100 g	7	200
Gervais aux fruits	100 g	6,4	200
1/8 Camembert	31 g	6,6	206
Petit musclé aux fruits	100 g	6,7	209
Jockey lait entier	100 g	6,9	215
Emmenthal, comté, gruyère	30 g	9	280
Carré frais Gervais	100 g	13,4	418

*Tableau 7 : Teneur en protéines des produits laitiers*

## 7. Conséquences psychologiques lors de la normalisation du régime.

Chez l'enfant plus âgé, Il semblerait que le régime d'éviction imposé lors d'une allergie alimentaire comme l'APLV, pourrait renforcer la néophobie alimentaire

caractérisée par un refus de manger de nouveaux ou des aliments normaux. Les enfants allergiques seraient plus réticents à tester de nouveaux aliments par rapport à des enfants non allergiques. (111)

### III. Prévention

#### 1. Rôle de la diététique dans la prévention de l'APLV

##### a. Au cours de la grossesse (97)

Au cours de la grossesse, aucun régime d'exclusion n'est nécessaire à l'exception de l'arachide en quantité modérée ou importante. Cette éviction ne pose pas trop problème car l'arachide n'est pas un aliment essentiel dans nos pays développés. En d'autres termes, l'éviction du lait durant le troisième trimestre de grossesse n'a pas d'intérêt. Cette éviction ne modifie pas la prévalence de la DA, ni la sensibilisation aux protéines du lait de vache.

Un apport en vitamine D au cours de la grossesse permettrait de diminuer l'incidence du sifflement durant les 3 premières années de vie.(112)

Egalement, la prise d'acides gras à longues chaînes chez la femme enceinte permettrait de prévenir l'allergie chez le nourrisson notamment à risque.(113)

Pour conclure, il sera recommandé aux mères enceintes de manger normalement sans excès.

##### b. Chez l'enfant

- Allaitement exclusif

L'allaitement exclusif sera le meilleur moyen de prévenir l'APLV. De part sa grande complexité immunologique, le lait maternel est recommandé en première intention. Ce mode d'alimentation idéal pour le nourrisson, ne doit plus être exclusif au-delà de 5 mois. De nombreuses études sur le sujet ont été réalisées, le rôle préventif de l'allaitement est toujours débattu. Bien souvent, ces études sont biaisées compte tenu des différentes interprétations concernant la définition de l'allaitement exclusif et

de la difficulté à effectuer des études randomisées. Certaines études affirment que l'allaitement aurait un rôle protecteur chez le nourrisson. (114) D'autres études, montrent que l'allaitement prolongé ne permet pas un effet protecteur mais au contraire pourrait augmenter le risque d'allergie. (115)

Au cours de l'allaitement, aucun régime ne doit être initié à l'exception de l'arachide et de la noix. Toute autre éviction ne doit pas être envisagée, sauf circonstance familiale particulière. (97)

- Utilisation de laits Hypoallergéniques

Lorsque l'allaitement n'est plus envisagé, l'utilisation de laits hypo allergéniques peut être envisagée à condition qu'ils aient fait preuve de leur efficacité. Ces laits seront utilisés en présence d'arguments justifiant un risque familial d'atopie. L'utilisation prolongée des laits HA (au minimum 3 mois et de préférence 6 mois) étudiés chez des enfants à risques d'atopie, diminuerait l'incidence des allergies chez le nourrisson. (97)

Certains pédiatres préfèrent utiliser des laits contenant des probiotiques au lieu d'utiliser des laits HA dans la prévention des APLV, comme Gallia premium.

## **2. Influence environnementale**

### **a. Théorie de l'hygiène**

L'allergie alimentaire IgE dépendante (Type 1) fait intervenir des cellules à profil Th2 conduisant à la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B grâce à la production de différentes cytokines à profil Th2 : Interleukines 4, 10,13. A la naissance, le nouveau né naît en ayant un système immunitaire polarisé à profil Th2. Selon la théorie hygiéniste (partie I,V,4) , il existerait une relation inverse entre l'incidence des maladies infectieuses au cours des premiers mois de vie et le développement de maladies allergiques. En effet, en présence d'antigènes bactériens et viraux, le système immunitaire répondrait en induisant l'expression de cytokines à profil TH1 qui permettrait ainsi de contrebalancer la polarisation Th2 chez le nourrisson à la naissance. (51)

## **b. Impact du tabagisme sur l'APLV**

La relation entre le tabagisme pendant et après la grossesse et l'augmentation du risque d'allergie chez le nourrisson, ne sont pas tout à fait élucidée.

Il semblerait que les enfants exposés avant et après la naissance à la fumée de cigarette aient un risque plus élevé d'être sensibilisés aux allergènes alimentaires. (116)

En 2008, Lannerö et al. (117) ont montré la liaison entre le tabagisme passif durant les premiers mois de vie et la sensibilisation aux allergènes alimentaires.

En 2009, l'étude de Keil et al. (118) suggère que le tabagisme maternel régulier est un facteur de risque important concernant la sensibilisation aux allergènes.

Au cours de la grossesse, il sera déconseillé de fumer.

## **3. Intérêt des probiotiques dans la prévention de l'APLV**

### **a. Définition (119)**

La flore intestinale regroupe l'ensemble des bactéries résidentes permanentes, elles sont capables de vivre et se multiplier dans l'intestin. Ces bactéries sont présentes à l'état physiologique.

Un probiotique est un ingrédient microbien de type bactérie vivant en partenariat avec notre flore intestinale et qui lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante exercer un effet bénéfique sur la santé.

Un probiotique doit être un organisme vivant, stable, qui reste en vie durant toute la période de conservation.(119)

Les probiotiques principaux regroupent : les bactéries lactiques (*Lactobacilles*, *bifidobactéries*) et certaines levures telles que *Saccharomyces boulardii*.

### **b. Différences entre probiotiques-prébiotiques-symbiotiques**

A la différence des probiotiques, les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires généralement non digestibles qui sont métabolisés par les bactéries coliques et qui permettent ainsi la croissance et le développement de celles-ci.

Les prébiotiques vont donc faciliter la multiplication d'un ou de plusieurs groupes de bactéries considérées comme bénéfiques pour l'organisme. (119,120)

On parle de symbiotique pour tout aliment ayant un effet à la fois pré et probiotique. Par conséquent, l'aliment symbiotique agira de sorte que l'action du prébiotique favorise le développement du probiotique et permettra de potentialiser l'effet bénéfique de ce dernier.

### **c. Mécanisme d'action et propriétés des probiotiques**

Les probiotiques agissent à trois niveaux de l'intestin. En effet, ils peuvent avoir une action au niveau de la flore intestinale et permettre sa restauration, au niveau de la barrière intestinale afin de protéger l'épithélium intestinale, et au niveau du système immunitaire pour optimiser ses fonctions. Il semblerait que les probiotiques aient un effet bidirectionnel, caractérisé par un effet anti inflammatoire et un effet immunostimulant. Ces effets paradoxaux seraient différents en fonction du statut de l'individu sain ou ayant une pathologie inflammatoire. (119,121)

### **d. Probiotiques au cours de la grossesse**

Au cours d'une étude (122) contrôlée par un placebo, 112 femmes enceintes ayant des antécédents familiaux d'allergie ont reçu un mélange de probiotiques (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*), 4 à 8 semaines avant leur accouchement et durant 6 mois post partum. Les nouveaux nés sont tous allaités exclusivement les 3 premiers mois. Kim et al, ont montré que la prévalence de l'eczéma à 1 an dans le groupe ayant reçu des probiotiques était de moitié par rapport au groupe placebo. En ce qui concerne le taux d'IgE et la

sensibilisation aux allergènes les plus courants dont les protéines du lait, aucune différence n'a été observée par rapport au groupe placebo. Par conséquent, il semblerait que les probiotiques puissent protéger les nourrissons contre le développement d'un eczéma, sans avoir d'impact sur la sensibilisation aux allergènes les plus courants dont les protéines du lait de vache.

#### **e. Intérêt des probiotiques chez le nourrisson**

Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, le système immunitaire du nourrisson à la naissance n'est pas totalement développé et s'oriente vers un profil Th2. Certaines études montrent que les probiotiques peuvent avoir un effet bénéfique sur la production de cytokines à profil Th1 (123–125). A l'opposé, des études montrent l'absence d'effet (126,127). L'effet des probiotiques sur la dermatite atopique n'est pas concluant. En effet, pour certaines ils auraient un effet favorable pour la prévenir, pour d'autres, aucun effet préventif ne serait observé. Prenons différents exemples :

En 2008, Wickens et al ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus*, réduisait l'incidence de la maladie atopique de 50% par rapport au groupe placebo. La sensibilisation n'étant pas modifiée. (128)

Betsi et al. (129) constatent également une diminution significative du SCORAD après administration de probiotiques chez des nourrissons et enfants atteints de DA. Les probiotiques, en particulier *L. rhamnosus* GG semblent réduire la sévérité de la DA.

A l'opposé, une étude clinique réalisée sur 253 nourrissons présentant des antécédents familiaux de maladie allergique, montrent qu'une supplémentation utilisant des probiotiques n'a apporté aucun effet sur la prévention de la dermatite atopique et sur la sensibilisation aux allergènes. (130)

Egalement en 2007, Abrahamsson et al nous montrent que l'utilisation de probiotiques n'entraîne aucune réduction concernant l'incidence de la maladie atopique. (131)

- ⇒ De nombreuses études contredisent l'effet clinique de ces probiotiques. Cette contradiction peut être liée aux différentes souches et doses utilisées, et à la durée d'administration du probiotique.

En ce qui concerne les manifestations cliniques de la dermatite atopique, celles-ci peuvent être diminuées grâce à l'utilisation de probiotiques. (129)

Dans l'étude d'Isaulori E et al. (132) nous constatons que l'administration de probiotiques ici, *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus rhamnosus GG* chez des nourrissons ayant une dermatite atopique et étant allaités, entraîne une diminution de la sévérité de l'eczéma.

Malgré certaines études qui se contredisent, je dirai que certaines études semblent conforter l'hypothèse du rôle bénéfique de certaines bactéries dans l'allergie. Les mécanismes responsables de l'effet bénéfique des probiotiques restent cependant à élucider. De nombreuses différences sont observées lorsque l'on compare la flore intestinale d'enfants atopiques et non atopiques. Il semblerait que les enfants atopiques présenteraient plus de *clostridies* et *bactéroïdes* et moins de *bifidobactéries*, *entérocoques* que les enfants en bonne santé. Des études montrent également des différences de prévalence de l'allergie, entre des enfants nourris au lait maternel et ceux nourris au lait maternisé. Le lait maternisé présentant un défaut de développement des bifidobactéries. Par conséquent, les probiotiques *lactobacilles* et *bifidobactéries* semblent avoir un intérêt pour améliorer et augmenter la stimulation microbienne. (133)

En d'autres termes, l'utilisation de lait enrichie en probiotiques ne peut en aucun cas avoir d'effets néfastes et ne peut selon certaines études qu'être bénéfique. Toutefois une vigilance reste nécessaire.

## **IV. Conseil**

### **1. Projet d'accueil individualisé**

Le projet d'accueil individualisé est mis en place pour les enfants atteints d'une allergie alimentaire, notamment à l'école et à la garderie. Ce PAI permet de gérer les



urgences en matière d'allergie qui pourraient survenir. Il aurait également pour but de faciliter la réussite, l'insertion professionnelle et sociale des enfants atteints de maladie chronique (dans notre cas cela concernerait l'allergie aux protéines de lait de vache). En d'autres termes, il permet aux enfants et adolescents ayant, dans notre cas une allergie alimentaire, de suivre leur scolarité ou accueil en collectivité, en bénéficiant de leurs traitements et de leur régime alimentaire. Il permet également de garantir une certaine sécurité. Ces différents objectifs seraient permis par la mise en place de certains aménagements pouvant répondre aux différentes situations individuelles rencontrées. (26)

Le projet d'accueil individualisé n'est pas une loi mais s'appuie sur les textes ci-joint (loi et circulaire) (134)

- « La circulaire 2001-118 du 25-6-2001 sur la composition des repas servis en restauration scolaire: dans son paragraphe 3.2: ici conforte les dispositions concernant les régimes spécifiques: les paniers repas fournis par la famille seront autorisés.
- La circulaire interministérielle 2003-135 du 8 septembre 2003 qui s'applique à toutes les collectivités.
- La loi du 11 février 2005 "Tout enfant, tout adolescent présentant un handicap ou un trouble invalidant de la santé est inscrit dans l'école la plus proche de son domicile (...). il s'agit de permettre à chacun de bénéficier d'un accueil et d'un accompagnement adapté à ses besoins" (article 19). »

En milieu scolaire, lorsqu'un accident allergique survient, un traitement adapté sera administré dans la moitié des cas.

#### a. **Comment mettre en place un PAI** (135)

Après concertation entre le directeur de l'établissement, le médecin, l'équipe éducative et au vu des besoins thérapeutiques nécessaires, un projet d'accueil individualisé peut être mis en place suite à la demande des parents.

Le PAI doit définir les adaptations et besoins nécessaires à apporter pour la scolarisation de l'enfant allergique. Un formulaire est à remplir par les parents désirant mettre en place un PAI pour leur enfant (annexe 5 : PAI et protocole d'urgence), ainsi qu'un protocole de soins d'urgence par le médecin. (Annexe 3a : Protocole de soins d'urgence). Le PAI comprend les soins administrés dans le cadre de l'urgence, les personnes à prévenir et nous informe sur les signes cliniques de l'allergie.

b. **Qui est concerné par le PAI** (135)

Le PAI concerne les enfants ayant une allergie alimentaire prouvée. D'une part, cela concerne les enfants scolarisés en maternelle, primaire, collège, lycée. D'autre part, les jardins d'enfants, soit les crèches, haltes garderies, centres de loisirs depuis septembre 2003, d'après le circulaire n° 2003-135.

c. **Moyen mis en œuvre** (135)

i. **Rôle essentiel de l'Education**

On apprend à l'enfant, aux personnels éducateurs, et aux parents de ne pas partager ou échanger le goûter ou autres collations. On insistera sur l'importance de se laver les mains avant et après les repas. Il faudra également veiller à la composition des aliments, et éviter les aliments dont la composition n'est pas clairement identifiée. Pour cela, il sera nécessaire d'apprendre à bien lire les étiquettes.

L'éducation passe aussi par l'apprentissage de l'utilisation des médicaments et dispositif auto-injectable d'adrénaline (ANAPEN®, JEXT®) (annexe 2 : Mode d'emploi pour l'utilisation d'ANAPEN®)(annexe 4 : notice d'utilisation de JEXT®)

L'essentiel de cette éducation consiste à informer le personnel enseignant et encadrant à reconnaître les signes de gravité et à connaître le traitement à administrer. (Annexe 3 : plan d'action et recours à l'ANAPEN®)

## ii. La trousse d'urgence

La trousse d'urgence permet la prise en charge de tout événement allergique et ainsi éviter toutes conséquences pouvant être gravissimes. Elle se compose d'antihistaminique, médicaments bronchodilatateurs, corticoïdes et parfois de l'adrénaline injectable. En effet, ces différents traitements pourront prendre en charge les différents symptômes de l'allergie qui peuvent s'exprimer à des degrés diverses.

Les antihistaminiques par voie orale permettront de prendre en charge les réactions bénignes et modérées. C'est le cas, de l'urticaire, de l'eczéma, de la rhinite, de la rhino-conjonctivite, et des problèmes digestifs avec douleurs abdominales.

En cas de crise d'asthme, on administrera des B2 mimétique inhalés (bronchodilatateur). Si la crise est plus sévère, on pourra également utiliser des corticoïdes par voie oral.

L'adrénaline sera réservée aux signes cliniques sévères.

## iii. Mise en place de panier-repas

En fonction du degré de gravité que peut causer l'allergie alimentaire, des paniers repas préparés et apportés par les parents pourront être envisagés. Le panier repas étiqueté au nom de l'enfant sera conservé au réfrigérateur et réchauffé au moment du repas.

## **2. L'éducation thérapeutique**

### **a. Intérêts**

#### i. Diminuer la morbidité et l'anaphylaxie

L'anaphylaxie est « une réaction allergique systémique sévère potentiellement fatale apparaissant de façon soudaine après un contact avec une substance allergénique ». Cette réaction peut être létale dans certains cas.

L'allergie alimentaire est 2,6 fois plus fréquente chez l'enfant et le risque d'anaphylaxie augmente avec l'âge. En 2007, 48% des cas d'anaphylaxie

concernaient la population pédiatrique de 0 à 4 ans, et le risque mortel était évalué à 1,58%.

Généralement, ce sont les fruits à coque, la noisette et l'arachide qui sont responsables des principaux cas d'anaphylaxie sévères. Chez le jeune enfant, les protéines du lait de vache peuvent également être impliquées mais à une fréquence moindre.

De plus, face aux nouveaux allergènes, il sera nécessaire d'avoir une attention particulière concernant les protéines de lait de chèvre et de brebis qui peuvent être responsable d'allergies croisées.

#### ii. Amélioration du retentissement psychologique et de la qualité de vie

L'éducation thérapeutique pourra également améliorer la qualité de vie de l'enfant et de la famille en apportant des informations et conseils concernant la pathologie.

En effet, l'allergie alimentaire peut être à l'origine de troubles légers du comportement tel que le refus de manger ou plus grave l'anorexie. Ces différents troubles et comportement anxieux face au régime d'éviction mis en place, altèrent bien souvent la qualité de vie des patients mais aussi celle des parents. Pour les parents, les courses alimentaires et la lecture des étiquettes deviennent très vite contraignantes, et le coût souvent majoré. Au niveau scolaire, la mise en place de panier repas dans le cadre du projet d'accueil individualisé est également contraignante. (Projet d'accueil individualisé expliqué dans la partie III, IV, 1)

#### iii. Acquisition de compétences

L'éducation thérapeutique a pour objectif d'informer et de transmettre des informations afin que le patient se l'approprie et sache l'utiliser à bon escient.

Cette éducation va permettre au patient de mieux accepter et vivre avec son allergie. Cela passe par la connaissance de son allergie, l'adaptation de son régime d'éviction et la capacité à réagir en cas d'erreur alimentaire.

## **b. Les différents outils mis en place**

Les divers outils ont pour but d'aider les enfants et les parents à acquérir et maintenir différentes compétences concernant l'allergie de leurs enfants afin que celle-ci soit gérée et acceptée au quotidien.

### **i. Les facteurs influençant le choix de l'outil**

Les outils utilisés seront choisis selon différents critères tels que l'âge et la capacité de concentration et d'attention. Par exemple, le jeune enfant aura une capacité d'attention de 2 à 3 minutes environ et préférera les couleurs, images, jeux de découverte, marionnettes. A chaque tranche d'âge (petite enfance, âge scolaire, préadolescent, adolescent) correspondra des outils plus ou moins adaptés.

### **ii. Les outils disponibles**

Le GREATA (groupe de recherche en éducation thérapeutique dans l'allergie alimentaire) créé en 2007, composé de plusieurs équipes a mis en place un référentiel de compétences à acquérir par le patient. Il a également mis en place différents outils adaptés à chaque catégorie de patient et indispensables pour bien éduquer le patient.

Divers outils sont utilisés :

- Le jeu de l'épicerie (pour la petite enfance)
- Le puzzle de santé (pour les enfants et les parents)
- Le jeu de l'oie (pour toute catégorie)
- Le jeu des étiquettes (pour les enfants et les parents)
- Le jeu de rôles (pour les préadolescents et les adolescents)

Dans le cas de l'APLV, cette éducation thérapeutique concerne notamment les patients présentant une allergie persistante aux protéines du lait de vache lorsque l'alimentation est diversifiée. Une vigilance plus importante sera nécessaire.

### **c. Étiquetage**

Lors d'APLV persistante ou au cours de la diversification, le régime d'éviction implique une bonne lecture de l'étiquetage présent sur les différentes denrées commercialisées.

La réglementation européenne (Directive 2003/89/CE, Directive 2007/68/CE) rend obligatoire l'étiquetage des aliments contenant des allergènes majeurs. Cette obligation ne concerne pas la présence fortuite d'allergènes. A l'initiative de certaines entreprises du milieu agroalimentaire, une annotation peut figurer sur l'emballage « peut contenir des traces de » ou « présence éventuelle de ». Cette annotation est une sorte d'étiquetage de précaution mais ne donne pas une information précise.

Les aliments allergènes majeurs sont :

- Céréales contenant du gluten (à savoir blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales.
- Crustacés et produits à base de crustacés.
- Oeufs et produits à base d'oeufs.
- Poissons et produits à base de poissons.
- Arachides et produits à base d'arachides.
- Soja et produits à base de soja.
- Lait et produits à base de lait (y compris le lactose).
- Fruits à coque, à savoir amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches, noix de Macadamia et noix du Queensland, et produits à base de ces fruits.
- Céleri et produits à base de céleri.
- Moutarde et produits à base de moutarde.
- Graines de sésame et produits à base de graines de sésame.
- Anhydride sulfureux et sulfites en concentrations de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/litre exprimées en SO<sub>2</sub>.
- Lupin et produits à base de lupin.
- Mollusques et produits à base de mollusques.

En ce qui concerne les patients allergiques aux protéines du lait de vache, il sera important d'être vigilant sur les ingrédients et de cette manière bien lire les étiquettes.

Les produits contenant les ingrédients ci-dessous seront, entre autres, à exclure lors d'un régime d'éviction : Lait, Lactoprotéines, Albumine, sérum albumine Beurre, crème, Caséine, Caramel, Caséinate, Lactalbumine, Lactoglobuline, Fromage, Poudre de lait, Lactose, Globuline, Lactoserum, Yaourt.

### **3. Quelques sites utiles**

Différents sites pourront être consultés par le patient afin d'obtenir de plus amples renseignements et nouvelles informations. Voici quelques sites internet pouvant être utiles.

<http://www.allergienet.com>

<http://www.abcallergie.com>

<http://allergies.afpral.fr>

<http://www.cicbaa.com/>

<http://www.aaia.ca/fr/>

### **4. Petite fiche destinée aux parents pour la prise en charge diététique de l'APLV.**

## **LES GRANDES LIGNES CONCERNANT L'APLV**

- *Chez le nourrisson, si des signes cliniques apparaissent après l'allaitement exclusif, un régime d'exclusion des PLV sera à réaliser chez la mère. Une disparition des symptômes doit être observée au bout d'une semaine. Lors de la guérison, une réintroduction progressive des PLV pourra être envisagée chez la mère afin d'identifier le niveau de tolérance.*
- *Si des symptômes apparaissent au cours du sevrage, on recommandera la reprise de l'allaitement exclusif.*
- *Dans le cas où la mère ne souhaite pas ou ne veut plus allaiter, on recommandera en première intention l'utilisation d'un hydrolysât extensif de PLV, si des manifestations cliniques apparaissent au cours du sevrage.*
- *En seconde intention, s'il y a échec on utilisera les préparations à base d'acides aminés(PAA).*
- *Les hydrolysats de protéines de riz peuvent être une alternative aux hydrolysats de PLV.*
- *En cas APLV sévère ou d'allergies alimentaires multiples, une PAA pourra être utilisé d'emblé.*
- *Les préparations à base de protéines de soja ne pourront être utilisées qu'à partir de 6 mois,et cela après vérification de leur bonne tolérance.*
- *L'apprentissage de la lecture des étiquettes est primordiale pour suivre le régime d'éviction.*
- *La viande de bœuf et de veau est tolérée chez la plupart des enfants ayant une APLV.*
- *Tous les aliments à l'exception du lait sont autorisés sauf en cas de poly-allergies*
- *Dans la plupart des cas, on assistera à une guérison spontanée de l'APLV.*
- *Cependant la guérison de l'APLV n'est pas toujours complète. En effet l'enfant pourra tolérer une quantité limitée de lait. Par conséquent lorsqu'un élargissement du régime est envisagé, celui-ci sera à adapter à chaque enfant selon son degré de tolérance*



# CONCLUSION

L'allergie aux protéines du lait de vache est une allergie fréquente chez le jeune enfant, et est de bon pronostic. Elle disparaîtrait au cours de l'enfance. Cette allergie se manifeste par de nombreux symptômes divers et variés tels que la dermatite atopique, les troubles digestifs, l'urticaire, les problèmes respiratoires.

Dans certains cas, certaines manifestations cliniques non spécifiques rendent le diagnostic plus difficile.

Différents moyens sont utilisés afin de mettre en évidence une APLV. En ce qui concerne la prise en charge, on commencera tout d'abord par la mise en place d'un régime d'éviction sans protéines du lait de vache et, par conséquent, des préparations de substitutions seront proposées permettant de couvrir au mieux les besoins nutritionnels de l'enfant.

L'information et les conseils sont primordiaux afin de prévenir, ou du moins atténuer, l'intensité de l'APLV et améliorer la qualité de vie. Le souci de la qualité de vie sera d'autant plus important chez le patient ayant une APLV persistante.

Suite de ces recherches documentaires, je conclurai que l'allergie aux protéines du lait de vache s'exprime de manière différente selon les patients. La plupart du temps, elle n'est pas gravissime et guérit spontanément au cours de la croissance, par l'acquisition d'une tolérance. Malgré tout, en grandissant, les patients ayant eu une APLV devront rester vigilant face à tout nouvel aliment.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Dutau G, Rancé F. Histoire de l'allergie alimentaire : des précurseurs à l'histoire contemporaine. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 2006;46(3):312-323.
2. Molkhou P. Alergias alimentarias en el niño. *EMC - Tratado de Medicina*. 2003;7(4):1-12.
3. Allergies et intolérances alimentaires [Internet]. anses. [cité 6 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/index.htm>
4. Répartition des âges et sexes des patients avec allergie alimentaire [Internet]. [cité 6 sept 2012]. Disponible sur: [http://www.cicbaa.org/pages\\_fr/donnees/repartition\\_age\\_sexe/index.html](http://www.cicbaa.org/pages_fr/donnees/repartition_age_sexe/index.html)
5. Manifestation Allergique [Internet]. [cité 6 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/index.htm>
6. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2011;127(3):594-602.
7. Asthme et allergies association, qu'est ce que l'allergie? [Internet]. [cité 6 sept 2012]. Disponible sur: <http://asthme-allergies.org/allergies/>
8. Jaffuel D, Demoly P, Bousquet J. Les allergies alimentaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. mars 2001;41(2):169-186.
9. L'allergie et l'intolérance alimentaire [Internet]. [cité 13 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.eufic.org/article/fr/expid/basics-allergie-intolerance-alimentaire/>
10. Tkoub EM. Maladie coeliaque de l'adulte. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. oct 2008;48, Supplement 1(0):S27-S31.
11. Beaudouin E, Renaudin J-M, Sergeant P, Morisset M, Moneret-Vautrin D-A, Kanny G. Les principaux diagnostics différentiels en allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2009;49(3):291-295.
12. Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, Arrieta I, Lahoz C, Del Amo A, et al. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, *Anisakis simplex*. *Allergy*. juin 2000;55(6):560-564.
13. Les TIAC (Toxico-infection alimentaire collective) [Internet]. [cité 14 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/index.htm>
14. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 2012;129(5):1187-1197.
15. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*. 31 août 1996;313(7056):518-521.

16. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: A twin study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juill 2000;106(1, Part 1):53-56.
17. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2009 ? Partie 1 : épidémiologie, diagnostic précoce et prévention (une revue de la littérature internationale de fin 2008 à fin 2009). *Revue Française d'Allergologie*. oct 2010;50(6):516-538.
18. Tsai H-J, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin. Exp. Allergy*. janv 2009;39(1):101-109.
19. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2007.
20. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Allergies alimentaires : les plantes génétiquement modifiées ont-elles un impact ? Maisons-Alfort: AFSSA; 2006.
21. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* juin 2005;115(6):1109-1117; quiz 1118.
22. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. juin 2009;64(6):840-848.
23. Wjst M. Another explanation for the low allergy rate in the rural Alpine foothills. *Clin Mol Allergy*. 5 juin 2005;3:7.
24. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J. Allergy Clin. Immunol.* juill 2007;120(1):131-136.
25. Fox DE, Lack G. Peanut allergy. *The Lancet*. 29 août 1998;352(9129):741.
26. Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. mars 2008;48(2):73-90.
27. Nemni A, Grimfeld A, Just J. L'allergie alimentaire chez l'enfant. Décision thérapeutique en médecine générale. mai 2006;(31):2-6.
28. Aalberse RC, Kleine Budde I, Stapel SO, van Ree R. Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:27-29.
29. Fontaine J-F. Allergies alimentaires croisées : comment s'y retrouver ? *Revue Française d'Allergologie*. sept 2012;52(5):380-384.
30. Kumar S, Verma AK, Das M, Dwivedi PD. Molecular mechanisms of IgE mediated food allergy. *International Immunopharmacology*. août 2012;13(4):432-439.
31. Scheinmann P, Blic J de. Allergologie pédiatrique. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
32. Physiologie de l'hypersensibilité de type 1 [Internet]. [cité 28 avr 2013]. Disponible sur: [http://www.memobio.fr/html/immu/im\\_al\\_ph.html](http://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html)
33. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2011;127(3):576-584.

34. Molkhou P. Allergies alimentaires chez l'enfant. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-32666/> [Internet]. [cité 23 sept 2012]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11479/resultatrecherche/14>
35. Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, Beil WJ, Förster-Waldl E, Walter F, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* sept 2003;112(3):616-623.
36. Schöll I, Untersmayr E, Bakos N, Roth-Walter F, Gleiss A, Boltz-Nitulescu G, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am. J. Clin. Nutr.* janv 2005;81(1):154-160.
37. Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J.* avr 2005;19(6):656-658.
38. Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C, et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy.* 2009;64(9):1246-55.
39. Dessaint J-P. Tolérance ou réactivité aux allergènes. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* avr 2006;46(3):125-127.
40. L'allergie au lait de vache: statistiques et manifestations [Internet]. [cité 3 oct 2012]. Disponible sur: <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/5602-l-allergie-au-lait-de-vache-statistiques-et-manifestations>
41. Vilain A-C. Qu'est-ce que le lait ? *Revue Française d'Allergologie.* avr 2010;50(3):124-127.
42. Wal J-M. Allergénicité des protéines laitières. *Innovations Agronomiques.* 2011;13:25-43.
43. Chatchatee P, Järvinen K-M, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on  $\alpha$ s1-casein: Differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* févr 2001;107(2):379-383.
44. De Boissieu D, Dupont C. Allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache. *Archives de Pédiatrie.* mars 2008;15(3):349-351.
45. Paty E, Chedevergne F, Scheinmann P, Wal J-M, Bernard H. Allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* nov 2003;43(7):455-462.
46. Gomez-Andre S-A, Deschildre A, Bienvenu F, Just J. Un allergène émergent : le soja. *Revue Française d'Allergologie* [Internet]. (0). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032012002710>
47. Szépfalusi Z, Nentwich I, Gerstmayr M, Jost E, Todoran L, Gratzl R, et al. Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin. Exp. Allergy.* janv 1997;27(1):28-35.
48. Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr).* août 1998;26(4):171-194.
49. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Archives de Pédiatrie.* mars 2012;19(3):305-312.

50. Brahim AC, Addou S, Kheroua O, Saidi D. Étude de l'allergénicité d'un lait extensivement hydrolysé. *Revue Française d'Allergologie*. juin 2012;52(4):305-310.
51. Morali A. Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie. *Revue Française des Laboratoires*. mai 2004;2004(363):47-55.
52. Dumond P, Morisset M, Sergeant P, Kanny G. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. oct 2006;19(7):256-260.
53. 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. *Revue Française d'Allergologie*. sept 2011;51(5):506-511.
54. Bidat E. Allergie au lait de vache: signes cliniques des réactions IgE-médiées et non IgE-médiées [Internet]. [cité 3 oct 2012]. Disponible sur: <http://www.allergienet.com/lait-de-vache-allergie-aplv-signes-rapport-oms.html>
55. Cow's Milk Allergy in Children [Internet]. [cité 9 oct 2012]. Disponible sur: [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/cows\\_milk\\_allergy\\_in\\_children/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/cows_milk_allergy_in_children/)
56. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 9 sept 2012;
57. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J. Allergy Clin. Immunol*. oct 2005;116(4):869-875.
58. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13 Suppl 15:23-28.
59. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. nov 2007;120(5):1172-1177.
60. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J. Allergy Clin. Immunol*. juill 2004;114(1):144-149.
61. Rancé F. L'allergie Aux Protéines De Lait De Vache Peut Être Prévenue Et Traitée. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. sept 2005;40, Supplément 1(0):24-28.
62. Dupont C. Allergies alimentaires: diagnostic, suivi et traitement. *Revue Francophone des Laboratoires*. févr 2012;2012(439, Part 2):19-22.
63. Bidat E. Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Archives de Pédiatrie*. janv 2009;16(1):65-72.
64. Le diagnostic de l'allergie. [cité 19 oct 2012]; Disponible sur: <http://allergies.afpral.fr/mn-allergie/et-le-diagnostic/127-diagnostic-de-l-allergie.html>
65. TPE-prick-test [Internet]. [cité 19 oct 2012]. Disponible sur: <http://tpe-prick-test.onlc.fr/2-Quelques-precautions-avant-le-prick-test.html>

66. Rancé F, Dutau G. Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue Française d'Allergologie*. oct 2009;49, Supplement 1(0):S28-S33.
67. Pauli G, Scheinmann P, Tunon de Lara J-M, Demoly P, Tonnel A-B. Quand et comment faire une enquête allergologique? *Revue des Maladies Respiratoires*. oct 2007;24(8, Part 3):15-26.
68. Pramil A, Rancé F. Intérêt des prick-tests aux hydrolysats dans l'allergie IgE-dépendante aux protéines du lait de vache de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*. oct 2011;51(6):531-534.
69. Levy SAP, Dortas Junior SD, Pires AHS, Abe AT, Valle SOR, Coelho VP, et al. Atopy patch test (APT) in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. oct 2012;87(5):724-728.
70. De Boissieu D, Dupont C. Allergie au lait de vache non IgE-médiée. *Archives de Pédiatrie*. nov 2006;13(11):1471-1473.
71. Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. déc 2005;116(6):1321-1326.
72. Diallertest [Internet]. [cité 24 oct 2012]. Disponible sur: <http://www.dbv-technologies.com/fr/products/allergy-diagnosis/diallertest/>
73. De Boissieu D. Comment utiliser le Diallertest® ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. juill 2006;19(4-5):149-152.
74. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 2001;107(5):891-896.
75. 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*. juin 2004;34(6):866-870.
76. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. août 2004;114(2):387-391.
77. Bidat E. L'allergie aux protéines du lait de vache : nouveautés. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. avr 2011;24(2):105-108.
78. Techniques RAST/ELISA [Internet]. [cité 6 mai 2013]. Disponible sur: <http://allergieprof.e-monsite.com/pages/techniques-rast-elisa-p.html>
79. De Boissieu D, Dupont C. Allergie au lait de vache IgE-médiée. *Archives de Pédiatrie*. sept 2006;13(9):1283-1284.
80. Bidat E, Feuillet D, Dassoval C, Tressol C. Introduction des petites quantités de lait de vache chez les allergiques persistants. *Revue Française d'Allergologie*. janv 2012;52(1):48-51.
81. Wassenberg J, Perrin Y. Allergie alimentaire de l'enfant et qualité de vie. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2012;52(3):194-196.

82. Guénard-Bilbault L, Moneret-Vautrin D-A. allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. févr 2003;16(1):36-43.
83. Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2011;51(3):295-300.
84. l'immunothérapie allergénique [Internet]. [cité 28 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.stallergenes.com/fr/les-traitements/limmunotherapie-allergenique-desensibilisation.html>
85. Moneret-Vautrin D-A. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2011;51(3):286-294.
86. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. oct 2006;61(10):1238-1239.
87. Morisset M. Induction de tolérance au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie*. nov 2010;50(7):563-567.
88. Traitement des allergies [Internet]. 2012 [cité 8 nov 2012]. Disponible sur: [http://sante-medecine.commentcamarche.net/contents/allergies/21\\_les-traitements-de-l-allergie.php3#simili\\_main](http://sante-medecine.commentcamarche.net/contents/allergies/21_les-traitements-de-l-allergie.php3#simili_main)
89. Têu L, Didier A. La trousse d'urgence en allergologie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2007;47, Supplement 2(0):S32-S35.
90. Klasco R. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents: Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP *N Engl J Med* 327:380-384 Aug 1992. *Annals of Emergency Medicine*. avr 1993;22(4):761.
91. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. Paris: Maloine; 2009.
92. JEXT [Internet]. [cité 6 juin 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/jext\\_-\\_ct-10239.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/jext_-_ct-10239.pdf)
93. Dupont C, Chouraqui J-P, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Archives de Pédiatrie*. janv 2011;18(1):79-94.
94. Chouraqui J-P. Allergie aux protéines de lait de vache: quels régimes et quels substituts? *Archives de Pédiatrie*. mai 2011;18(5, Supplement 1):H211-H212.
95. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding--an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med*. mars 2009;4(1):3-10.
96. L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. juin 2008;21(3):156-157.
97. Chouraqui J-P, Dupont C, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archives de Pédiatrie*. avr 2008;15(4):431-442.

98. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin. Exp. Allergy*. juin 2007;37(6):808-822.
99. 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*. juin 2010;21(4 Pt 1):577-585.
100. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? *Acta Paediatr*. févr 2011;100(2):162-166.
101. Fourreau D, Peretti N, Hengy B, Gillet Y, Courtil-Teyssedre S, Hess L, et al. Complications carentielles suite à l'utilisation de « laits » végétaux, chez des nourrissons de deux mois et demi à 14 mois (quatre cas). *La Presse Médicale* [Internet]. (0). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498212004848>
102. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à l'utilisation de boissons autres que le lait maternel et les substituts du lait maternel dans l'alimentation des nourrissons de la naissance à un an. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* [Internet]. (0). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987798313000546>
103. Directive 2006/141/CE de la Commission de 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. [Internet]. [cité 13 nov 2012]. Disponible sur: [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l\\_401/l\\_40120061230fr00010033.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l_401/l_40120061230fr00010033.pdf)
104. De Boissieu D, Dupont C. Allergie aux hydrolysats de protéines du lait chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. janv 2007;14(1):124-126.
105. De Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr*. août 2002;141(2):271-273.
106. 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.
107. Ghisolfi J. Place des laits au cours de la diversification alimentaire des nourrissons et enfants en bas âge en France. *Archives de Pédiatrie*. déc 2010;17, Supplement 5(0):S195-S198.
108. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala A-M, Kronberg-Kippilä C, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*. janv 2010;125(1):50-59.
109. Les différentes étapes de la diversification [Internet]. [cité 4 déc 2012]. Disponible sur: <http://www.mangerbouger.fr/enfants/la-phase-de-diversification-6-mois-3-ans/bien-manger-57/les-differentes-etapes-de-la-diversification.html>
110. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. août 2008;122(2):342-347, 347.e1-2.



111. Rigal N, Reiter F, Morice C, De Boissieu D, Dupont C. Impact du régime d'éviction sur la néophobie dans le cadre d'une allergie alimentaire chez l'enfant : étude exploratoire. *Archives de Pédiatrie*. déc 2005;12(12):1714 - 1720.
112. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S, et al. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2006;17(2):94 - 102.
113. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr*. mars 2007;85(3):788 - 795.
114. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(1):1 - 4.
115. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 21 sept 2002;360(9337):901 - 907.
116. Kulig M, Luck W, Wahn U. The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. Multicentre Allergy Study Group, Germany. *Hum Exp Toxicol*. avr 1999;18(4):241 - 244.
117. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax*. févr 2008;63(2):172 - 176.
118. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy*. mars 2009;64(3):445 - 451.
119. Les probiotiques [Internet]. [cité 20 nov 2012]. Disponible sur: <http://www.santepratique.fr/probiotiques.php>
120. Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques: définitions. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2007;42, Supplement 2(0):7.
121. Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire: mécanismes d'action potentiels. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2007;42, Supplement 2(0):69 - 75.
122. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2010;21(2 Pt 2):e386 - 393.
123. Pessi T, Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin. Exp. Allergy*. déc 2000;30(12):1804 - 1808.
124. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. juin 2005;115(6):1254 - 1259.

125. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin. Exp. Allergy*. avr 2008;38(4):611-618.
126. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin. Exp. Allergy*. avr 2008;38(4):602-610.
127. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, Timmerman HM, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2007;143(3):237-244.
128. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol*. oct 2008;122(4):788-794.
129. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):93-103.
130. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants--effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin. Exp. Allergy*. avr 2009;39(4):571-578.
131. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol*. mai 2007;119(5):1174-1180.
132. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*. nov 2000;30(11):1604-1610.
133. Grangette C. Probiotiques et régulation de la réponse immune allergique et inflammatoire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2007;42, Supplément 2(0):76-85.
134. Tout savoir sur le PAI [Internet]. [cité 2 nov 2012]. Disponible sur: <http://allergies.afpral.fr/vivre-avec-une-allergie/ecolepai/56-tout-savoir-sur-le-pai.html>
135. Rancé F. L'accueil en collectivité d'un enfant atteint d'allergies alimentaires : le projet d'accueil individualisé (PAI). *Archives de Pédiatrie*. déc 2010;17(12):1731-1733.

# ANNEXES

**Annexe 1** : Indice du SCORAD permettant d'évaluer la sévérité de la DA

**SCORAD**  
EUROPEAN TASK FORCE  
DERMATITE ATOPIQUE

Nom  Prénom

Date de Naissance

Date de Visite

**Steroïde local utilisé :**

Puissance (marque)

Quantité/mois  (G)

Nombre de poussées/ mois

---

Chiffres entre parenthèses pour enfants de moins de 2 ans

---

**A : ETENDUE** (indiquer les zones atteintes)

**B : INTENSITE**

CRITERE	INTENSITE	METHODE DE CALCUL
Erythème		<b>CRITÈRES D'INTENSITÉ</b> (surface représentative moyenne) 0 = absent 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère
Oedème/papule		
Lésions suintantes ou croûteuses		
Excoriations		
Lichenification		
Secheresse cutanée*		

\*La secheresse cutanée est évaluée sur des zones saines

**C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS**  
**PRURIT + PERTE DE SOMMEIL**

**SCORAD A/5 + 7B/2 + C**

---

Echelle analogique visuelle (moyenne des 3 derniers jours ou nuits)

Prurit (0 à 10)  .....

Perte de sommeil (0 à 10)  .....

---

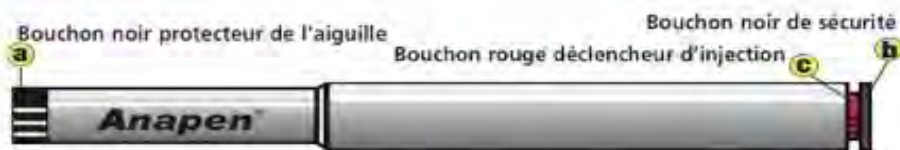
**TRAITEMENT :**

**OBSERVATIONS :**

**Annexe 2 :** Mode d'emploi pour l'utilisation d'ANAPEN®

# Anapen<sup>®</sup> adrénaline

## Mode d'emploi



**1** Enlevez le bouchon noir protecteur de l'aiguille **a**. Ce bouchon est fixé à une gaine grise protégeant l'aiguille et son retrait peut nécessiter une force raisonnable.



**2** Enlevez le bouchon noir de sécurité **b** recouvrant le bouton rouge déclencheur d'injection **c**.



**3** Appuyez fermement le dispositif sur la face extérieure de la cuisse selon le schéma, puis appuyez sur le bouton rouge déclencheur **c**. Si nécessaire, l'injection peut être pratiquée à travers le vêtement lorsqu'il est en tissu léger.



**4** Maintenez l'auto-injecteur Anapen en position pendant 10 secondes (afin de permettre l'injection de la dose complète d'adrénaline). Massez doucement le site d'injection.

Après utilisation, remettez le bouchon noir protecteur de l'aiguille **a** en place et rapportez le médicament à votre pharmacien ou à votre médecin afin qu'il soit mis au rebut dans de bonnes conditions de sécurité.

La formation des patients et de leur entourage à la pratique d'injection et à la reconnaissance rapide des signes de réactions cliniques graves est indispensable. Un dispositif réutilisable d'apprentissage à l'utilisation du stylo auto-injecteur mais sans aiguille et sans principe actif est disponible : **Anapen Trainer**.



## **Choc anaphylactique** **Réaction allergique avec signes sévères**

### **Plan d'action et recours à l'Anapen®**

1. Présence d'un adulte pour allonger l'enfant, jambes légèrement surélevées. Le calmer, lui parler, lui demander de respirer calmement et amplement. L'enfant ne doit pas se déplacer.
2. Un autre adulte récupère rapidement la trousse d'urgence (si l'enfant ne l'a pas avec lui).
3. Appeler sans attendre le **SAMU au 15 (112 à partir d'un portable)** et non les pompiers (non habilités à administrer des médicaments).
4. Dès obtention de la trousse d'urgence, **administrez immédiatement l'ANAPEN®** (technique sur schéma ci-contre) *même si vous n'avez pas réussi à joindre le SAMU. Inscrivez l'heure de l'injection sur le bras de l'enfant* (par exemple : Anapen® 10 h 45).
5. Administrez le corticoïde (Célestène® ou Solupred® ou autres), pour éviter l'effet rebond (récidive quelques heures plus tard).
6. Continuez à calmer et rassurer l'enfant qui reste étendu, pieds surélevés (un adulte restant en permanence à ses côtés).
7. L' ANAPEN® peut être renouvelé **5 à 10 mn plus tard** grâce à un 2<sup>e</sup> stylo auto-injectable si les symptômes reviennent, persistent ou s'aggravent.
8. Prévenez les **parents**.
9. Si les secours n'arrivent pas (et si possible avec l'accord des parents), transportez l'enfant à l'hôpital le plus proche car, même s'il va mieux, **un suivi en milieu hospitalier s'impose**.

**L'Adrénaline doit être administrée immédiatement,**  
**dès l'apparition d'un des signes sévères.**

## Annexe 4 : notice d'utilisation de Jext®



1. Prenez le stylo injecteur Jext® dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire) avec votre pouce le plus près possible du bouchon jaune.



2. Retirez le bouchon jaune avec l'autre main.



3. Placer l'extrémité noire du stylo injecteur contre la face extérieure de votre cuisse, tenir l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°).



4. Pressez fermement l'extrémité noire contre l'extérieur de votre cuisse jusqu'à ce que vous entendiez le déclic confirmant le début de l'injection, maintenez le en position. Tenez fermement l'injecteur en place contre la cuisse pendant 10 secondes (comptez lentement jusqu'à 10) puis retirez. L'extrémité noire s'étire automatiquement pour recouvrir l'aiguille.



5. Massez la zone d'injection pendant 10 secondes. Rechercher immédiatement une aide médicale.

### Les caractéristiques innovantes :

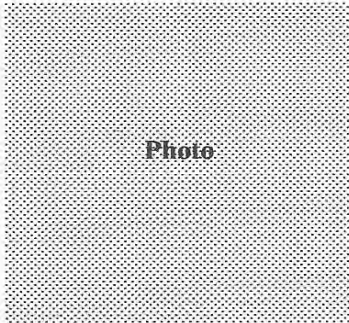
- **1 seule manipulation** pour activer le dispositif
- **1 fenêtre de visualisation** de la solution d'adrénaline (contrôle de la solution et confirmation de l'injection contrairement à ANAPEN®)
- **1 extrémité protectrice** qui s'étire et protège l'aiguille aussitôt après l'injection (contrairement à EPIPEN®)

## Annexe 5 : PAI et Protocole d'urgence

### Exemple de Projet d'Accueil Individualisé

Circulaire projet d'accueil n° 2003-135 du 08/09/2003 (Bulletin Officiel n° 34 du 18/9/2003)  
Circulaire restauration scolaire n° 2001-118 du 25/06/2001 (BO Spécial n° 9 du 28/06/2001).

#### ELEVE CONCERNE



Nom :	Prénom :
Adresse :	
Date de Naissance :	Age :
Classe :	Sexe :

Année scolaire du 1<sup>er</sup> PAI .....  
PAI reconduit pour l'année scolaire.....

*La décision de révéler des informations médicales couvertes par le secret professionnel appartient à la famille qui demande la mise en place d'un projet d'accueil individualisé pour son enfant atteint de troubles de la santé évoluant sur une longue période. La révélation de ces informations permet d'assurer la meilleure prise en charge de l'enfant afin que la collectivité d'accueil lui permette de suivre son traitement et/ou son régime et puisse intervenir en cas d'urgence. Les personnels sont eux-mêmes astreints au secret professionnel et ne transmettent entre eux que les informations nécessaires à la prise en charge de l'enfant. Néanmoins, si la famille le juge nécessaire, elle peut adresser sous pli cacheté les informations qu'elle souhaite ne transmettre qu'à un médecin.*

Je soussigné....., père, mère, représentant légal, demande pour mon enfant la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé à partir de la prescription médicale et/ou du protocole d'intervention du Docteur.....

tel : .....

J'autorise que ce document soit porté à la connaissance des personnels en charge de mon enfant dans l'établissement d'accueil : crèche, école, cantine, temps périscolaire

Je demande à ces personnels de pratiquer les gestes et d'administrer les traitements prévus dans ce document

Signature du représentant légal:

Les parties prenantes ont pris connaissance de la totalité du document et des annexes. Ils s'engagent à le communiquer aux personnels qui pourraient être amenés à les remplacer

**Signatures du PAI et date :**

Responsable établissement

Médecin Ed Nat ou de l'institution

Maire ou son représentant



Etablissement : ..... Année Scolaire : .....

Adresse de l'établissement : .....

Chef d'Etablissement : .....

Tél. : .....

Mairie de : .....

**Médecin de l'éducation nationale ou de l'institution, Coordonnateur du Projet d'Accueil Individualisé**

Nom	Lieu où il peut être joint	Téléphone
		Bureau : Portable :

**PERSONNES A PREVENIR**

**Les urgences**

Sur téléphone standard	<b>15</b>
Sur téléphone portable	<b>112</b>

**Les parents ou représentants légaux**

	Monsieur	Madame
Nom		
N° téléphone domicile		
N° téléphone travail		
N° téléphone portable		

**Le médecin qui suit l'enfant**

Nom	
Adresse	
Téléphones	

**L'allergologue qui suit l'enfant**

Nom	
Adresse	
Téléphones	

## Pour tous les enfants concernés

- **Trousses d'urgence contenant les médicaments prescrits par le médecin**
  - Indiquer les endroits où sont déposés les trousse d'urgence.....
  - Les trousse sont fournies par les parents et doivent contenir un double de ce document
  - Les parents fournissent les médicaments et il est de leur responsabilité de vérifier la date de péremption et de les renouveler dès qu'ils sont périmés
  - Les parents s'engagent à informer le médecin de l'éducation nationale ou de l'institution en cas de changement de la prescription médicale
- **En cas de déplacement scolaire : classes transplantées ou sorties**
  - Informer les personnels de la structure d'accueil de l'existence du PAI et l'appliquer
  - Prendre la trousse d'urgence avec le double de ce document
  - Noter les numéros de téléphone d'urgence du lieu du déplacement à l'étranger
- **En cas de changement d'enseignant**
  - Faire suivre l'information de façon prioritaire
- **Pour les temps péri-scolaires et la restauration scolaire**
  - Ces temps sont placés sous la responsabilité du maire ou d'associations : il est important que leurs représentants soient associés à la rédaction du PAI

## Besoins spécifiques de l'élève

### ➤ **Restaurant scolaire (cocher la mention retenue):**

- Non autorisé
- Paniers repas seuls autorisés
- Régimes spécifiques garantis par le distributeur de restauration collective
- Menus habituels avec éviction simple (lecture des menus par les parents)
- Autre (préciser)

### ➤ **Les goûters**

- Goûters habituels autorisés
- Consommation des goûters habituels avec éviction simple
- Aucune prise alimentaire autre que le goûter apporté par l'élève

### ➤ **Les activités d'arts plastiques**

Une attention particulière doit être portée à la manipulation de certains matériaux :

- Fruits à coque, Cacahuètes (arachide)
- Pâtes à modeler
- Pâte à sel
- Autres (préciser).....

### ➤ **Autres aménagements** à détailler

.....

## Protocole de soins d'urgence

### A renseigner par le médecin qui suit l'enfant

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
 Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Classe : \_\_\_\_\_  
 Etablissement : \_\_\_\_\_

**Allergie**  
 à.....

**Composition de la trousse d'urgence (déposée à l'école) :** L'ordonnance détaillée pour les soins, et la liste des médicaments à faire figurer dans la trousse d'urgence sont joints en annexe.

Antihistaminique :  
 Corticoïdes :  
 Broncho-dilatateur :  
 Adrénaline injectable :  
 Autres :

**Dès les premiers signes, prévenir les parents et le médecin traitant  
 Appeler le SAMU (15 ou 112 sur portable) et pratiquer :**

Situations	Signes d'appel	Conduite à tenir
Urticaire aigue	Démangeaisons, boutons comme des piqûres d'ortie, plaques rouges	
Conjonctivite Rhinite	Yeux rouges, gonflés Eternuements, écoulement du nez	
Œdème sans signe respiratoire	Gonflement des lèvres, du visage ou d'une partie du corps	
Troubles digestifs	Douleurs abdominales, vomissements	
Crise d'asthme	Toux sèche, gêne respiratoire, sifflements audibles, l'enfant se plaint de ne pas pouvoir respirer correctement	
Œdème avec signes respiratoires	Toux rauque, voix modifiée Signes d'asphyxie, d'étouffement	
Choc ou malaise	Malaise avec démangeaisons, gêne respiratoire, douleurs abdominales, nausées, vomissements	

**Noter la date, l'heure des signes et des médicaments donnés**  
**Rester à côté de l'enfant ou de l'adolescent**

Date : \_\_\_\_\_ Signature et cachet du médecin \_\_\_\_\_

# Annexes

## Modèle de lettre pour les parents

à Mme, M.....  
Parents de l'Enfant.....  
Classe.....

Madame, Monsieur

Vous m'avez indiqué que votre enfant présente une allergie alimentaire pouvant nécessiter un traitement ou des soins à l'école.

Pour permettre de répondre à ces besoins, il convient que vous demandiez la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI). Le médecin de l'Éducation Nationale ou le médecin de l'institution est chargé de la rédaction du PAI d'après les informations fournies par le médecin de votre enfant en étroite concertation avec vous, l'infirmière et les personnels concernés.

Pour cela, vous voudrez bien faire :

- compléter le document ci-joint par le médecin de votre enfant
- joindre un bilan allergologique récent
- joindre l'ordonnance correspondant aux soins d'urgence

Ces documents devront être retournés **sous enveloppe cachetée** au médecin de l'Éducation Nationale ou au médecin de l'institution afin d'établir le PAI avec vous

Il vous appartient de fournir la trousse d'urgence contenant les médicaments et de veiller à les renouveler.

Le Directeur  
Le Chef d'Établissement

*Réf PAI : circulaire n°2003-135 du 08.09-2003*

## Notice d'information à l'attention du personnel de surveillance des garderies périscolaires et de la restauration scolaire

En vertu de la réglementation en vigueur peuvent être accueillis dans les restaurants scolaires et/ou les garderies périscolaires des enfants présentant une allergie alimentaire.

Cet accueil est organisé dans le cadre d'un Projet d'Accueil Individualisé qui définit de manière précise les conditions de prise en charge de l'enfant.

Il est important que vous preniez connaissance de ce document ainsi que du lieu de stockage des médicaments

**En cas d'accident allergique**, il vous revient au même titre qu'à toute personne adulte présente **d'appeler le SAMU (15 ou 112)** et de suivre strictement les indications du PAI y compris celles vous invitant à administrer à l'enfant les médicaments prescrits par son médecin traitant dans le cadre du « **protocole d'intervention en cas d'urgence** »

### **Secret professionnel :**

Eu égard aux règles strictes du secret professionnel et du devoir de réserve, vous êtes tenu de ne divulguer l'identité d'un enfant allergique ou tout autre renseignement d'ordre médical à aucune autre personne que les professionnels avec lesquels vous partagez la prise en charge spécifique de cet enfant, et dans la limite de ce qui est nécessaire.

Le médecin et l'infirmière de l'éducation nationale ou le médecin de l'institution se tiennent à votre disposition pour toute information complémentaire.

**Annexe 6 :** Régime d'élimination lors d'APLV d'après le Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire.

**REGIME D'EVICION DES PROTEINES DE LAIT DE VACHE**

Depuis la réglementation européenne du 25 novembre 2005 le lait est mentionné obligatoirement dans la liste des ingrédients des produits industriels pré-emballés.

La Législation ne concerne pas l'étiquetage de précaution (mentions : traces éventuelles, est fabriqué dans un atelier qui utilise, peut contenir des traces de...). Ces mentions sont des démarches volontaires des industriels dans le but d'informer le consommateur du risque de présence de l'allergène.

*BIEN LIRE la composition sur chaque paquet acheté, la composition pouvant varier d'un paquet à l'autre au gré du fabricant*

**SUPPRIMER TOUT PRODUIT COMPORTANT UNE DES MENTIONS SUIVANTES :**  
Lait, protéines de lait, protéines de lactosérum de lait,  
caséine de lait, caséinate de lait, lactalbumine de lait, lactose de lait, margarine, crème, beurre.

	ALIMENTS PERMIS	ALIMENTS INTERDITS
LAIT ET PRODUITS LAITIERS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hydrolysats poussés de caséine :</i> <b>Pregestimil , Nutramigen 1 LGG, Nutramigène 2 LGG , Allernova, Nutriben APLV</b></li> <li>• <i>Hydrolysats de protéines de riz</i> <b>Modilac expert riz 1 et 2</b></li> <li>• <i>Hydrolysats de protéines de lactosérum</i> <b>Galliagène, Peptijunior</b></li> <li>• <i>Mélanges d'acides aminés</i> <b>Néocate, Nutramigène AA Néocate Advance : formule à partir d'1 an</b></li> </ul> <p><i>La prescription du substitut de lait doit être faite par le médecin</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laits pour nourrissons 1<sup>er</sup> âge</li> <li>• Laits de suite 2<sup>ème</sup> âge</li> <li>• Laits HA Hypoallergéniques</li> <li>• Lait de vache sous toutes ses formes</li> <li>• Tous les desserts à base de lait : entremets, flan, crème, glace</li> <li>• Yaourt, petit suisse, fromage blanc</li> <li>• Tous les fromages</li> <li>• Lait de chèvre, brebis, jument (<b>risque fort d'allergies croisées</b>)</li> <li>• Lait et yaourt au soja</li> </ul>
VIANDES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agneau, lapin, porc, volaille, bœuf, veau</li> <li>• Jambon blanc de qualité supérieure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bœuf, génisse, veau (si allergie à la sérulalbumine bovine associée)</li> <li>• Autres jambons blancs *</li> <li>• Jambon de dinde et de poulet*</li> </ul>
FECULENTS CEREALES PRODUITS SUCRES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pain ordinaire : baguette, ...</li> <li>• Farine infantile sans lait</li> <li>• Chocolat noir à croquer ou à cuire</li> <li>• Bonbons acidulés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pain de mie*, biscottes*</li> <li>• Farines lactées biscuitées</li> <li>• Pâtisseries du commerce</li> <li>• Brioches, pain au lait, pain au chocolat</li> <li>• Biscuits contenant du lait</li> <li>• Chocolat au lait et blanc, caramel</li> <li>• Entremets, glaces</li> <li>• Poudres chocolatées.</li> <li>• Purée du commerce*, potages industriels *</li> </ul>
MATIERES GRASSES	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Huile olive, tournesol, maïs</li> <li>♦ <b>Margarine sans lait SAINT HUBERT Pur végétal</b> (dans les grandes surfaces)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La crème</li> <li>• Le beurre dans certains cas</li> <li>• Les mayonnaises du commerce*</li> <li>• Les margarines*</li> <li>• Sauce béchamel</li> </ul>

(\*) Produit pouvant contenir du lait, bien lire l'étiquette à chaque paquet acheté.

Attention aux produits de soins dermatologiques et cosmétiques qui peuvent contenir des protéines de lait

## Annexe 7 : Les différents types de laits

Substituts du lait de vache pour les enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV).									
Analyse moyenne pour 100 ml	Unités	Nutramigen 1 LGG (Mead Johnson®)	Nutramigen 2 LGG (Mead Johnson®)	Pregestimil (Mead Johnson®)	Allernova (Novalac®)	Allernova AR (Novalac®)	Nutriben APLV Hydrolysé (Nutriben®)	Pepti-Junior Picot (Lactalis Nutrition Santé®)	Alfaré (Nestlé®)
Présentation (boîte)		400 g	400 g	400 g	400 g	400 g	400 g	450 g	400 g
Source		Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Étiquetage (2009)	Laboratoire	Laboratoire
Hydrolysats extensifs (eHF) ou acides aminés		eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine, supplémenté en acides aminés	eHF de caséine	eHF de protéines solubles	eHF de protéines solubles
Valeur énergétique	kcal	68	68	68	66,3	66,8	67	66	71
Protéines	g	1,9	1,7	1,89	1,6	1,6	1,6	1,8	2,1
Glucides	g	7,5	8,6	6,9	7,2	7,1	7,2	6,8	7,5
Lactose	g	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans
Malto-dextrine	g	6	7,4	4,7	4,6	4,6	5,7	6,67	0,85
Amidons	g	1,5	0	1,5	2,5	2,5	0,85	Pomme de terre	
Type		Maïs	Maïs	Maïs	Maïs	Maïs			
Autres		Fructose 1,2	Glucose 0,7	Sirop de glucose 7,2	Sirop de glucose 7,2	Sirop de glucose 7,2			
Lipides	g	3,4	2,9	3,8	3,5	3,5	3,5	3,5	3,56
Acide linoléique (L)	mg	610	470	760	429	608	429	476	510
Acide alpha-linolénique (aL)	mg	54	44	54	60,5	60,8	60	88	64,4
Rapport L/aL		11,3	10,7	14,1	7,1	10,0	7,2	5,4	7,9
Acide arachidonique	mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 23 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 23 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 23 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 11,6 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 11,6 mg		6,7	
Acide docosahexaénoïque	mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 11,6 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 11,6 mg	Au 1 <sup>er</sup> juillet 2010 = 11,6 mg					
Triglycérides à chaîne moyenne	g	12 %	12 %	55 %	9 %	9 %	1 %	1,8	1,4
Probiotiques		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG				0		
Calcium	mg	64	94	78	67	70,2	67	49,9	54
Phosphore	mg	53	50	51	42,9	45,9	43	27,6	36,2 (36)
Fer	mg	1,22	1,2	1,22	0,8	0,8	0,78	0,8	0,7
Mesurette	g	4,5	4,9	4,5	4,3	4,5	4,3	3,8 (4,3)	4,7
Reconstitution		13,6	14,6	13,5	0,13	13,5 %	13,0 %	12,8 %	14,2 %
Osmolarité mOsmol/L		260	325 (290)	325 (290)	185	218	185	188	194

Analyse moyenne pour 100 mL	Unités	Galliagène (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)	Modilac Expert Riz 1®	Modilac Expert Riz 2®	Nutramigen AA (Mead Johnson®)	Neocate (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)	Neocate Advance (Nutricia Advanced Medical Nutrition®)
Présentation (boîte)		450 g	800 g	800 g	400 g	400 g	10 sachets de 100 g
Source		Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire
Hydrolisats extensifs (eHF) ou acides aminés		eHF de protéines solubles	eHF de protéines de riz, supplémenté en acides aminés	eHF de protéines de riz, supplémenté en acides aminés	Acides aminés	Acides aminés	Acides aminés
Valeur énergétique	kcal	66	68	68	68	71	100
Protéines	g	1,6	1,6	2	1,89	1,9	2,5
Glucides	g	7,1	7,6	8,1	7	7,9	14,6
Lactose	g	2,6	Sans	Sans	Sans	Sans	Sans
Malto-dextrine	g	4,3	6	6,4	6,3	6,4	11,8
Amidons	g		1,6	1,7	0,7		
Type		Sirop de glucose	Maïs	Maïs	Tapioca	Sirop de glucose de maïs	Sirop de glucose de maïs
Autres		0,6				1,5	2,8
Lipides	g	3,5	3,4	3,1	3,6	3,5	3,5
Acide linoléique (L)	mg	463	444	407	580	579	380
Acide alpha-linolénique (aL)	mg	85	38	35	54	57,9	94
Rapport L/aL	mg	5,4	11,7	11,6	10,7	10,0	4,0
Acide arachidonique	mg	6,7	Non	Non	23	11,3	0
Acide docosahexaénoïque	mg	6,7	Non	Non	11,5	6,4	0
Triglycérides à chaîne moyenne	g		0,7 g (20 %)	0,7 g (22 %)	12 %		35 %
Probiotiques							
Calcium	mg	68	61	70	64	69	50
Phosphore	mg	34	34	46	35	50	39
Fer	mg	1	0,7	1,1	1,22	1,05	0,62
Mesurette	g	3,9	4,5	4,2	4,5	4,4 (4,9)	
Reconstitution		12,9 %	13,5 %	14 %	13,6 %	14,7 %	25,00 %
Osmolarité mOsmol/L		248	200	200	312	320	520





**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BREUX Blancine.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12/10/2013 à 12..h15... Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Pauling  
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : HERMANN..... Prénom: Emmanuel.....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 17/05/2013

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : GARÇON..... Prénom: Guillaume.....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 15/05/2013

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen  
  
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2012 / 2013

**Nom :** BREUX  
**Prénom :** Blandine

**Titre de la thèse :** L'ALLERGIE ALIMENTAIRE DE LA PETITE ENFANCE A L'ADOLESCENCE : CAS DE L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE.

**Mots-clés :** Allergie, protéines du lait de vache, diagnostic, traitement, éviction, symptômes, préventions.

**Résumé :** L'APLV est une allergie très fréquente chez le jeune enfant. De nombreuses manifestations cliniques spécifiques et non spécifiques caractérisent cette allergie. Cette variété de symptômes rend le diagnostic plus ou moins complexe. Ce sont néanmoins les signes digestifs et cutanés qui prédominent. Le diagnostic de l'APLV est standardisé et est orienté selon le mécanisme d'action impliqué. Les examens biologiques, le dosage des immunoglobulines E présentent un double intérêt. En effet, ils permettent d'établir le diagnostic et permettent également de suivre l'évolution de cette allergie. Le pronostic de l'APLV est généralement bon et se résoudrait durant l'enfance grâce à l'acquisition de la tolérance. La prise en charge diététique par des laits, formules de substitution, est très importante chez le nourrisson en période de croissance afin de couvrir de manière optimale les besoins nutritionnels de celui-ci. Une attitude particulière sera à adapter afin de prévenir le développement ou l'apparition de l'APLV. Différents moyens sont possibles afin d'améliorer la qualité de vie du patient et sont d'autant plus importants lorsque l'APLV persiste.

**Membres du jury :**

**Président :** GARÇON Guillaume, Professeur de Toxicologie à la faculté de Pharmacie, Lille

**Assesseur(s) :** HERMANN Emmanuel, Immunologie, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie, Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** LIAGRE Stéphane, Pharmacien d'officine, Tourcoing