

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 052

**T H E S E**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES de pédiatrie

par

Pauline Postec  
née le 24 Juillet 1988 à Avranches

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Avril 2017

---

**Évaluation d'un protocole de réintroduction des protéines de lait de vache à domicile pour les  
enfants présentant allergie non IgE médiée**

---

Président : Madame le Professeur Gras Le Guen

Directeur de thèse : Dr Hélène Colas

<b><u>INTRODUCTION.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>MATERIEL ET METHODES.....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b>DESCRIPTION DU PROTOCOLE .....</b>	<b>7</b>
RÉDACTION DU PROTOCOLE DE RÉINTRODUCTION À DOMICILE.....	7
PRÉ-REQUIS À LA RÉALISATION DU PROTOCOLE À DOMICILE.....	8
DÉROULEMENT DU PROTOCOLE À DOMICILE.....	9
<b>EVALUATION DU PROTOCOLE .....</b>	<b>10</b>
POPULATION ÉTUDIÉE.....	10
DÉFINITION DE L'ALLERGIE AUX PROTÉINES DU LAIT DE VACHE NON IGE MÉDIÉE.....	11
RÉALISATION DU TEST DE PROVOCATION ORALE.....	12
ANALYSES DE LA POPULATION.....	14
ANALYSES SECONDAIRES.....	14
MÉTHODES STATISTIQUES.....	14
<b><u>RESULTATS.....</u></b>	<b><u>15</u></b>
POPULATION PRÉSENTANT UNE FORME NON IGE MÉDIÉE.....	17
POPULATION PRÉSENTANT LES CRITÈRES DU PROTOCOLE.....	19
RÉACTIONS.....	21
FACTEURS ASSOCIÉS À UNE RÉACTION.....	25
ÉCONOMIES RÉALISÉES.....	26
<b><u>DISCUSSION.....</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>REMERCIEMENTS.....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>Table des figures, tableaux et annexes.....</u></b>	<b><u>.....</u></b>
Figure 1 : Flow chart.....	16
Tableau 1 : Description clinique et démographique des enfants présentant une APLV non IgE médiée.....	18
Tableau 2 : Description clinique et démographique des enfants présentant les critères du protocole.....	20
Diagramme 1 : Répartition des enfants selon leur âge lors du diagnostic .....	21
Diagramme 2 : Répartition des enfants selon leur âge lors de la réintroduction.....	21
Diagramme 3 : Répartition des enfants selon la durée du régime d'éviction.....	21

Tableau 3 : Caractéristiques des patients ayant présenté une réaction lors du TPO.....	22
Tableau 4 : Description des réactions et évolution des patients.....	24
Tableau 5 : Évaluation des facteurs associés à une réaction parmi les enfants inclus dans le protocole.....	25
Annexe 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion du protocole.....	38
Annexe 2 : Protocole de réintroduction du lait de vache à domicile.....	39
Annexe 3 : Protocole de réintroduction du lait de vache en HDJ.....	40

## **INTRODUCTION**

L'allergie alimentaire est une pathologie en constante augmentation, particulièrement en population pédiatrique, où sa prévalence est estimée à environ 4,7% <sup>1</sup>. Le lait de vache, premier aliment introduit chez l'enfant, représente un des trois allergènes les plus fréquemment retrouvés chez les moins de 3 ans avec l'œuf et l'arachide <sup>2,3</sup>.

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est définie comme une réaction immunologique contre certaines protéines contenues dans le lait de vache, liée à son ingestion directe, ou plus rarement, liée au passage de certaines protéines dans le lait maternel. On différencie essentiellement deux types d'allergie, les formes IgE médiées ou immédiates, survenant dans les minutes à 2 heures suivant l'ingestion, et les formes non IgE médiées ou retardées, survenant à distance de l'ingestion. Les mécanismes conduisant à une forme retardée sont encore débattus, mais il semble qu'ils fassent intervenir des mécanismes d'hypersensibilité de type II, III et IV. Ceux-ci conduisent à la formation de complexes immuns circulants, permettant l'activation du complément, des cellules T et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, eux-même activant les éosinophiles, basophiles et mastocytes. Ces phénomènes créent une inflammation chronique localisée, à l'origine des symptômes retardés <sup>4,5</sup>. Les manifestations cliniques de ces formes sont essentiellement cutanées avec l'eczéma, et digestives <sup>6</sup>.

La prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache en population pédiatrique est estimée entre 2 % et 4,9 % selon les études <sup>4</sup>. On observe de grandes variabilités entre les publications, essentiellement liées à un manque d'uniformisation des critères diagnostics, aux différences d'âge des populations étudiées, ainsi qu'aux variations géographiques des études. De la même façon, on observe une différence importante entre la prévalence de l'allergie rapportée par les patients et celle confirmée médicalement. Une méta-analyse publiée en 2007, étudiant l'ensemble des publications depuis 1990, retrouvait un taux d'allergie au lait rapporté par les patients de 1,2 à 17 %, alors qu'elle variait seulement de 0 à 3 % après test de réintroduction en milieu hospitalier <sup>7</sup>.

Les formes non IgE médiées sont particulièrement difficiles à diagnostiquer, puisque les symptômes surviennent à distance de la prise de lait, qu'ils se présentent sous la forme d'eczéma ou de symptômes gastro-intestinaux, symptômes extrêmement courants en pathologie pédiatrique et qu'il n'existe aucun test de laboratoire permettant d'exclure ou d'affirmer ce diagnostic avec certitude. Seul un test d'éviction-réintroduction permet de conclure, malheureusement peu fait en pratique courante, entraînant parfois un sur-diagnostic mais aussi un retard diagnostic voire un sous-diagnostic. Cependant, ces formes ne sont pas à négliger puisqu'elles correspondraient à la moitié des APLV, comme le démontre une étude danoise, qui retrouvait un taux d'APLV non IgE-médiée de 46 % parmi une cohorte d'enfants allergiques suivis jusqu'à l'âge de 3 ans <sup>8</sup>.

Une fois le diagnostic posé, le traitement consiste en une éviction stricte des protéines du lait de vache chez ces jeunes patients, au moyen de laits adaptés, hydrolysats ou formule d'acides aminés, voire un régime maternel chez les patients allaités, dont la prévalence est estimée à 0,5 %.

L'histoire naturelle de cette maladie tend à évoluer vers la guérison spontanée à partir de l'âge d'un an. Host décrivait dans son étude un taux de guérison de 45 à 50 % à 1 an, 60 à 75 % à 2 ans, et 85 à 90 % à 3 ans <sup>9</sup>. Par ailleurs, les formes non IgE médiées semblent avoir un meilleur pronostic avec un taux de guérison plus élevé à un an <sup>10,11,12</sup>. On propose actuellement le premier test de réintroduction dans le but d'évaluer la tolérance de l'enfant entre 9 et 12 mois <sup>13</sup>.

Se pose alors la question des modalités de réintroduction du lait de vache chez ces enfants allergiques. Malgré des symptômes le plus souvent bénins, l'APLV peut se manifester par des formes graves, justifiant une prise en charge spécialisée et adéquate. En effet, le lait de vache, en association avec l'arachide et la noisette, correspond aux 3 aliments les plus pourvoyeurs de choc anaphylactique chez l'enfant <sup>14</sup>. La décision de réintroduction, ses modalités pratiques et notamment le lieu où elle sera effectuée, doivent donc être réfléchies et tenir compte du type d'allergie, de ses manifestations initiales et de son évolution <sup>15</sup>.

Depuis quelques années, on observe l'apparition de nouvelles recommandations concernant l'APLV <sup>4,6,13,16,17,18,19</sup>. Elles ont pour but de standardiser la conduite à tenir en cas de suspicion d'APLV, son

diagnostic et sa prise en charge. Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur les modalités pratiques de réintroduction du lait après régime d'exclusion. Alors que les sociétés d'experts sont plutôt unanimes sur l'importance d'une réintroduction hospitalière concernant les formes IgE médiées, le mode de réintroduction des formes retardées reste flou, divergeant selon les auteurs et donc non standardisé. De nombreux centres réalisent actuellement un test de réintroduction à domicile pour les formes retardées, alors que les consensus ne proposent pas de démarche à suivre précise. De plus, il n'existe aucune étude évaluant quels patients seraient de bons candidats pour une réintroduction à domicile.

Une étude publiée en 2013 s'est intéressée aux pratiques de réintroduction du lait dans les centres hospitaliers français. On pouvait observer une grande disparité dans les protocoles, (quantités de lait réintroduites, délai entre les prises, lieu de réintroduction, présence ou non d'un protocole écrit). Seulement 20 % des centres interrogés réalisaient une réintroduction à domicile dans les formes retardées d'APLV<sup>20</sup>.

L'objectif de notre étude était donc de proposer un protocole de réintroduction des protéines de lait de vache, à domicile, chez des enfants présentant une forme d'allergie retardée modérée, et d'en évaluer la faisabilité en analysant rétrospectivement les enfants qui ont bénéficié d'un test de réintroduction à l'hôpital de Nantes pour une APLV retardée.

## **MATERIEL ET METHODES**

Nous avons, dans un premier temps, élaboré un protocole de réintroduction à domicile, puis nous avons par la suite mené une étude descriptive, rétrospective, uni centrique, sur la région nantaise.

## **DESCRIPTION DU PROTOCOLE**

### **Rédaction du protocole de réintroduction à domicile**

Nous avons rédigé un protocole de réintroduction à domicile en tenant compte de l'expérience des praticiens dirigeant les réintroductions, l'histoire naturelle de cette maladie et les facteurs de risque de persistance ou de réaction grave identifiés dans la littérature. **(Annexe 1)**

Les enfants concernés par ce protocole sont donc les enfants allergiques aux protéines de lait de vache, présentant une forme retardée, dont les symptômes initiaux étaient digestifs ou cutanés, à l'exclusion de l'urticaire. Les enfants ayant présenté une forme grave d'APLV retardée, ayant nécessité une prise en charge spécialisée, notamment en cas d'entéropathie sévère, sont exclus du protocole.

Chaque enfant doit donc avoir bénéficié de tests cutanés (prick-test) et d'un dosage des IgE spécifiques au moins une fois. Soit ces enfants n'ont pas été testés au moment du diagnostic, et le bilan s'impose alors avant la réintroduction afin de confirmer la forme retardée, soit ces enfants avaient un bilan négatif lors du diagnostic, et le bilan est nécessaire avant le test de réintroduction pour éliminer un passage vers une forme IgE médiée<sup>4</sup>.

Concernant l'âge de réintroduction, nous avons défini comme durée d'éviction minimale 6 mois, et comme âge minimal de réintroduction 9 mois, conformément aux recommandations actuelles<sup>4,13,16,17</sup>.

La présence d'antécédents graves, pouvant compliquer une réaction allergique et entraîner une réaction sévère est une contre-indication à la réalisation de ce protocole. De la même façon, l'existence d'un asthme non contrôlé, pouvant entraîner un bronchospasme sévère est également une contre-indication. Les critères menant à repousser une réintroduction classique sont bien sûr des critères d'exclusion : pathologie infectieuse intercurrente, exacerbation asthmatique, prise de traitement spécifique (bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antihistaminiques ou

corticoïdes) <sup>21</sup>, de même que l'existence d'une réaction antérieure récente lors d'une ingestion accidentelle de lait de vache.

Nous avons aussi exclu du protocole les enfants présentant une autre allergie alimentaire au moment de la réintroduction, ce critère étant associé à la persistance de l'APLV dans la littérature <sup>11,22,23,24</sup>.

Pour finir, nous avons considéré que les difficultés de compréhension et de suivi du protocole de la part des parents, ainsi qu'un manque de fiabilité, étaient une cause d'exclusion.

### **Pré-requis à la réalisation du protocole à domicile**

Une fois les critères du protocole établis, nous avons réfléchi et détaillé les modalités de réalisation de ce protocole.

Avant toute réalisation du protocole à domicile, les parents doivent être reçus en consultation par l'allergologue en charge de l'enfant. Le diagnostic, et notamment le caractère retardé de l'allergie, est réexpliqué aux parents. Le protocole est décrit aux parents, son déroulement, la surveillance nécessaire, les risques de réaction y compris immédiate, et la conduite à tenir. Une ordonnance de médicaments contenant un antihistaminique, associé à un corticoïde oral et de la ventoline si l'enfant est asthmatique, est donnée lors de la consultation. Les parents doivent avoir ces médicaments à disposition à domicile dès le début de la réintroduction. Le médecin s'assure par ailleurs de la bonne compréhension de la conduite à tenir en cas de réaction et de l'utilisation des différents traitements.

Ces explications sont données par oral et un protocole écrit est remis aux parents, contenant les mesures à vérifier avant de débiter (réalisation en journée et en semaine, surveillance possible dans l'heure suivant la prise, absence de pathologie en cours, absence de traitement), le nom et les coordonnées de l'allergologue en charge de l'enfant en cas de réaction, les doses de lait et leur augmentation progressive selon les jours, la conduite à tenir une fois la dose maximale atteinte ainsi que la conduite à tenir en cas de réaction (**annexe 2**).

## **Déroulement du protocole à domicile**

Les parents doivent s'assurer dans un premier temps, avant de débiter, de l'absence de virose ou autre pathologie concomitante pouvant modifier ou rendre difficile l'interprétation des symptômes. Ils sont informés de la même façon de la nécessité d'absence de prise de traitement lors de la réintroduction.

Cette réintroduction est à débiter en journée, et en semaine, afin qu'un médecin puisse être disponible en cas de réaction. Les parents doivent pouvoir surveiller l'enfant au minimum une heure après la prise de lait. Concernant la progression du protocole, nous avons préféré une croissance beaucoup plus lente des doses de lait par rapport au protocole classique hospitalier, afin de limiter le risque de réaction sévère d'une part, d'être moins anxiogène pour les parents d'une autre part. Nous avons choisi de débiter la prise à une cuillère à café de lait les jours 1 et 2, étant donné que les réactions en dessous de ce seuil sont rares en hospitalisation. Les doses sont ensuite progressivement augmentées de 5 mL toutes les 48 heures, puis doublées toutes les 48 heures à partir de 30 mL jusqu'à une dose maximale de 150 mL soit l'équivalent d'une prise totale lors d'une réintroduction en hospitalisation de jour. Comme il n'est pas rare que certains enfants présentent un dégoût du lait et refusent la prise, nous avons proposé une alternative pour les parents, avec l'équivalent en yaourt.

Une fois cette dose maximale atteinte, il est recommandé d'augmenter plus rapidement les doses de lait sur une semaine pour atteindre un régime libre soit l'équivalent d'un laitage par repas. En cas de réaction immédiate à domicile : urticaire, œdème, vomissement, voire crise d'asthme, les parents ont pour consigne de stopper immédiatement la réintroduction. Ils disposent des traitements anti-allergiques à domicile, selon l'ordonnance fournie par l'allergologue. En l'absence d'amélioration 30 minutes après la prise de ces traitements, la consigne est de contacter le 15. En fonction du type de réaction, et après appel du médecin, la suite de la prise en charge sera discutée (consultation du médecin traitant, consultation aux urgences pédiatriques ...). Dans tous les cas, le régime d'exclusion des protéines de lait de vache sera repris pour une durée minimum de 6 mois.

En cas de réaction retardée : eczéma, récurrence des diarrhées ou des coliques par exemple, les parents sont tenus d'en avertir l'allergologue référent. Nous proposons dans un premier temps une progression plus lente des prises de lait de vache. Un arrêt total sera discuté en l'absence d'amélioration, et après consultation spécifique.

En cas d'apparition d'une virose lors de l'augmentation des doses, la consigne donnée aux parents est de rester au palier atteint avant le début de la pathologie, et de ne reprendre la dose supérieure qu'une fois la guérison obtenue. Ceci permet d'une part de ne pas attribuer des symptômes à tort à l'augmentation des doses de lait, et d'autre part de ne pas favoriser une réaction plus grave en cas de réelle allergie.

## **EVALUATION DU PROTOCOLE**

### **Population étudiée**

Nous avons analysé l'ensemble des enfants hospitalisés dans le service d'Hospitalisation de Jour (HDJ) du CHU de Nantes pour un test de réintroduction allergologique ou test de provocation orale (TPO) du 1er Août 2006 au 30 Avril 2015.

Dans un premier temps, nous avons exclu tous les patients hospitalisés pour un autre motif qu'un test de réintroduction au lait de vache. Puis, chaque dossier de chaque enfant hospitalisé pour un TPO au lait de vache a été analysé pour retenir uniquement ceux présentant une forme non-IgE médiée.

Pour chaque enfant, nous avons renseigné les données suivantes : sexe, antécédents notables, âge lors du diagnostic et symptômes initiaux, présence d'un asthme associé, ainsi que d'une autre allergie alimentaire, durée d'éviction des protéines de lait de vache et âge lors de la réintroduction hospitalière.

## **Définition de l'allergie aux protéines du lait de vache non IgE médiée**

L'APLV retardée ou non IgE médiée a été définie selon les critères des différentes recommandations disponibles dans la littérature <sup>4,13,16,17,19</sup>. Ces critères intéressaient l'histoire de la maladie, les tests standardisés à savoir les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques pour les protéines du lait de vache, ainsi que l'amélioration des symptômes sous lait sans protéines de lait de vache dans un délai de 2 à 8 semaines.

Les critères anamnestiques évoquant une forme retardée d'APLV ont été définis par une réaction survenant dans les heures ou jours suivant la consommation de lait de vache, de type cutanée (eczéma) ou digestive (diarrhées, vomissements, reflux gastro-œsophagien, coliques, constipation, rectorragies et/ou cassure pondérale) selon les critères du DRACMA<sup>4</sup>. Les patients ayant présenté des symptômes évocateurs d'une forme immédiate, à savoir urticaire, rhinite, conjonctivite, dyspnée et bien sûr choc anaphylactique ont été exclus.

Chaque enfant devait avoir bénéficié de tests cutanés et d'un dosage des IgE spécifiques pour le lait de vache et ses principales protéines (caséine, alpha-lactalbumine et bêta-lactoglobuline). Les dates de réalisation des différents tests ont été précisées lorsque c'était possible.

Les tests cutanés ont été réalisés par prick-test avec l'aliment frais (une goutte de lait de vache), par un praticien entraîné à la technique. La méthode consistait à déposer une goutte de lait à la surface de la peau de la face antérieure du bras, en peau saine, puis piquer à travers la goutte. Le point de piqûre était appliqué à l'aide d'une pointe Stallerpoint® standardisée, en prenant soin de ne pas provoquer de saignement. Chaque prick-test nécessitait la réalisation concomitante d'un témoin positif et négatif, permettant son interprétation. Le témoin positif était réalisé avec une solution de chlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL, le témoin négatif avec une solution glycinée à 50 %, de la même façon. L'interprétation se faisait 15 minutes après la réalisation du prick-test. Le test était considéré positif si le diamètre de la papule était supérieur à 3 mm ou supérieur à 50 % de la papule du témoin positif. Ce test n'était interprétable que si le témoin positif entraînait une réaction cutanée et que le témoin négatif n'en entraînait aucune. Il était bien sûr réalisé en l'absence de prise d'un

anti-histaminique dans la semaine précédant le test, ou d'application de corticoïdes locaux depuis 48 heures.

Les IgE spécifiques étaient obtenues par prélèvement sanguin, et dosées par méthode radio-immunologique. Leur résultat était exprimé en valeur chiffrée en kilo-unité par litre (kU/L). Elles étaient interprétées comme négatives si le taux était indétectable soit inférieur à 0,35 kU/L.

Les enfants ayant présenté au moins un des tests positif, quelque soit le moment de l'histoire de la maladie, ont été classés en forme IgE médiée et donc exclus. En l'absence d'information sur ces tests, les patients étaient exclus, la classification en forme IgE ou non IgE médiée étant alors impossible.

Pour finir, puisqu'aucun enfant n'avait bénéficié de test d'éviction-réintroduction des protéines du lait de vache, nous avons considéré qu'une amélioration nette des symptômes sous régime d'exclusion était un argument en faveur du diagnostic d'APLV. De ce fait, nous avons exclu les patients toujours symptomatiques malgré la mise en place d'un régime adapté (hydrolysate de protéines de lait de vache ou formule d'acides aminés).

### **Réalisation du test de provocation orale**

Le test de réintroduction s'est effectué pour chacun des patients dans le service d'hospitalisation de jour du CHU de Nantes. A l'arrivée, chaque patient était examiné et l'histoire de la maladie était reprise avec les parents. Un consentement écrit pour la réalisation du TPO était signé par les parents.

Les patients présentant une pathologie infectieuse intercurrente, une exacerbation asthmatique ou tout autre symptôme pouvant rendre l'interprétation du TPO difficile ou favoriser une réaction sévère étaient récusés. De même, s'ils avaient consommés des anti-histaminiques ou des corticoïdes oraux la semaine précédant le TPO, celui-ci n'était pas réalisé.

Une voie veineuse était posée à l'arrivée, et un prélèvement sanguin était réalisé, dans le but de doser une tryptase de base en cas d'éventuelle réaction.

Les patients étaient pris en charge selon le protocole habituel du service (**annexe 3**). Chaque enfant recevait des doses de lait croissantes, en débutant à 0,5 mL puis en augmentant progressivement toutes les 20 minutes jusqu'à une dose maximale de 100 mL soit une dose cumulée de 163,5 mL. A chaque palier, l'enfant était examiné et questionné sur d'éventuels symptômes, les constantes vitales étaient relevées (fréquence cardiaque, tension artérielle et saturation en oxygène). L'enfant était surveillé dans le service jusqu'à 4 heures après la dernière dose. En cas de réaction, ou de symptômes anormaux, le médecin responsable de la réintroduction était immédiatement informé, puis, après examen de l'enfant, il décidait de l'arrêt de la réintroduction ou non, de l'administration de traitement antiallergique, ou de la modification du protocole de réintroduction (réduction des doses de lait par exemple).

Si le TPO se terminait sans réaction, un protocole détaillé de poursuite de la prise de lait à domicile était expliqué et donné aux parents. En cas de réaction à domicile, les parents en informaient leur médecin référent et d'éventuelles mesures étaient prises selon la gravité des symptômes (diminution des doses de lait journalières ou arrêt et reprise du régime d'éviction strict).

Pour tous les enfants ayant réagi, nous avons relevé le type de réaction (immédiate ou retardée), les symptômes cliniques, le lieu de la réaction (hôpital ou domicile), la dose réactogène ainsi que les mesures entreprises. Lorsque c'était possible, nous avons renseigné le bilan réalisé (dosage de la tryptase sérique) au moment de la réaction. Nous avons cherché à connaître l'évolution de chaque patient, notamment les examens réalisés au décours du suivi, ainsi que le résultat des réintroductions suivantes.

## **Analyses de la population**

Nous avons donc analysé l'ensemble des enfants présentant une forme non IgE médiée d'APLV, ayant été hospitalisés en hôpital de jour pour réintroduction durant la période d'Août 2006 à Avril 2015. Nous avons dans un premier temps décrit les critères démographiques de cette population.

Dans un second temps, nous avons exclu les enfants ne répondant pas aux critères de notre protocole. Dans cette population, nous avons secondairement décrit les éventuelles réactions suite au TPO, leur type et l'évolution de ces patients.

Afin d'être complètement exhaustif, nous avons consulté les bases de données PMSI de l'ensemble des services du CHU de Nantes avec les codes CIM10 T780 et T782 correspondant aux définitions respectives suivantes : réaction anaphylactique suite à l'ingestion d'un aliment et réaction anaphylactique sans précision étiologique. Nous n'avons retrouvé aucun enfant présentant les critères de notre protocole.

## **Analyses secondaires**

Nous avons secondairement recherché des facteurs pouvant être associés à la survenue d'une réaction, notamment le sexe, la présence d'un asthme, l'âge au moment du diagnostic, de la réintroduction ou la durée du régime d'éviction.

Pour finir, nous avons calculé l'économie que pourrait permettre de réaliser ce protocole en termes de dépense de soins.

## **Méthodes statistiques**

La description des caractéristiques de la population était donnée par les médianes avec leurs intervalles interquartiles pour les variables quantitatives et par les pourcentages avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour les variables qualitatives.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives par le test de Student. Une valeur de petit p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

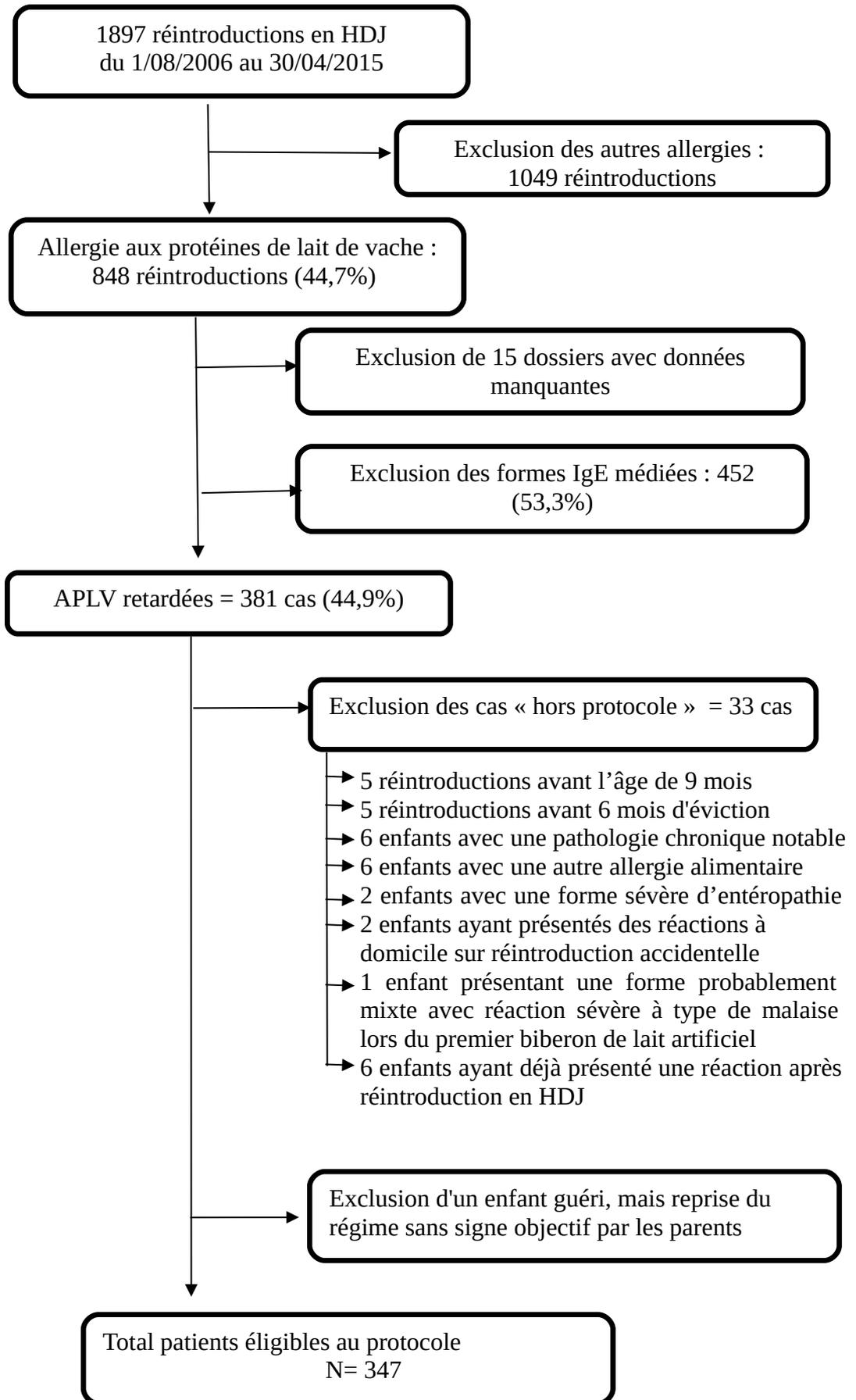
## **RESULTATS**

Au total, nous avons recensé 1897 hospitalisations en HDJ pédiatrique pour test de réintroduction allergologique, alimentaire ou médicamenteux, du 1<sup>er</sup> Août 2006 au 30 Avril 2015.

Parmi ces 1897 hospitalisations, 848 étaient des réintroductions de lait de vache, quelque soit la forme soit 44.7% de l'ensemble des hospitalisations. Nous avons dû exclure 15 dossiers pour raison de données trop parcellaires, ne permettant pas notamment de définir le type d'allergie au lait de vache. 452 hospitalisations correspondaient à des réintroductions de lait de vache pour des enfants présentant une forme IgE médiée.

Au final, 381 enfants présentant une forme non-IgE médiée ont été hospitalisés durant cette période pour une réintroduction, soit 44.9% de l'ensemble des APLV (**figure 1**).

Figure 1 : Flow chart



## **Population présentant une forme non IgE médiée**

Nous avons dans un premier temps analysé les données démographiques concernant notre population d'enfants présentant une forme retardée d'APLV, dont les résultats sont résumés dans le **tableau 1**. Nous n'avons pris en compte dans notre analyse que la première réintroduction pour les 6 enfants ayant bénéficié de deux TPO durant la période de l'étude, soit un total de 375 enfants analysés. La médiane d'âge au diagnostic était de 3 mois (EIQ 1 mois - 4 mois), le sexe ratio était de 1. La majorité des enfants présentait une forme digestive pure (71,1 %, IC95 67,1-76,3%). Les symptômes digestifs étaient majoritairement des diarrhées et/ou des vomissements, un reflux gastro-œsophagien ou une cassure pondérale. Parmi les 375 enfants, 8 avaient bénéficié d'une éviction primaire (2,1 %, IC95 0,6-3,6%), devant des antécédents familiaux allergiques. 63 enfants étaient diagnostiqués asthmatiques lors de la réintroduction soit 16,8 % (IC95 13-20,6%). Une autre allergie alimentaire était associée à l'APLV au moment de la réintroduction dans 1,6 % des cas (IC95 0,3-2,9%).

La médiane d'âge lors de la réintroduction était de 14 mois (EIQ 12 mois-17 mois), avec une durée d'éviction médiane de 11 mois (EIQ 9 mois-14 mois).

Parmi les 375 enfants, 12 ont présenté une réaction lors de la réintroduction en hôpital de jour pédiatrique, soit 3,2 % (IC95 1,4-5%). Ces réactions étaient majoritairement des réactions de type immédiates (66,7 %, IC95 40-93,4%), se manifestant par des vomissements, un refus alimentaire ou l'apparition d'une urticaire. Trois étaient des réactions importantes, nécessitant l'administration d'un traitement intra-veineux, et un patient a nécessité une surveillance hospitalière la nuit suivant le TPO.

**Tableau 1** : Description clinique et démographique des enfants présentant une APLV retardée

Variables	N = 375 n (%) médiane [EIQ]
<b>Sex ratio</b>	1
filles	188 (50,1)
garçons	187 (49,9)
<b>Antécédents notables</b>	
oui	51 (13,6)
non	324 (86,4)
<b>Type d'antécédents</b>	
prématurité	22 (5,9)
pathologie neurologique	6 (1,6)
pathologie génétique	2 (0,5)
pathologie digestive ou néphrologique	8 (2,1)
déficit immunitaire	4 (1,1)
pathologie cardiaque	3 (0,8)
autres*	6 (1,6)
<b>Symptômes</b>	
cutané	30 (8)
digestif	269 (71,7)
évacuation primaire	8 (2,1)
mixte (digestif et cutané)	68 (18,1)
<b>Types de symptôme digestif</b>	
diarrhées	170 (50,4)
vomissements	147 (43,6)
reflux gastro-œsophagien (RGO)	142 (42,1)
constipation sévère	32 (9,5)
cassure pondérale	137 (40,6)
coliques	59 (17,5)
rectorragies	37 (11)
entéropathie sévère	2 (0,6)
autres <sup>§</sup>	4 (1,2)
<b>Présence d'un asthme</b>	
non	312 (83,2)
oui	63 (16,8)
<b>Présence d'une autre allergie alimentaire</b>	
non	369 (98,4)
oui	6 (1,6)
<b>Âge lors du diagnostic (mois)</b>	
médiane	3,0 [1-4]
étendue	0-42
<b>Age lors de la réintroduction (mois)</b>	
médiane	14 [12-17]
étendue	1-81
<b>Durée d'évacuation (mois)</b>	
médiane	11 [9-14]
étendue	1-75
<b>Réaction allergique</b>	
oui	12 (3,2)
non	363 (96,8)
<b>Type de réaction</b>	
immédiate	8 (66,7)
retardée	4 (33,3)

\* autres : mucoviscidose, atrophie du nerf optique, déficit en GH, laryngomalacie, maladie de Rendu Osler, retard de croissance

§ autres : anémie et hyperéosinophilie, œsophagite à éosinophiles, syndrome occlusif néonatal

## Population présentant les critères du protocole

Nous avons exclu tous les enfants ne présentant pas les critères de notre protocole de réintroduction à domicile. Cinq enfants ont été exclus du fait d'une réintroduction précoce avant l'âge de 9 mois, cinq autres du fait d'une durée du régime d'éviction inférieure à 6 mois. Six enfants présentaient des pathologies chroniques susceptibles de décompenser en cas de réaction allergique : myopathie, encéphalopathie épileptique déséquilibrée, mucoviscidose, bronchodysplasie sévère sur prématurité à 27SA associée à un déficit corticotrope, maladie de Rendu Osler se manifestant par des saignements multiples et angiodyplasie intestinale. Deux enfants présentaient une forme grave d'APLV, s'étant manifestée par une entéropathie avec malabsorption sévère nécessitant une nutrition parentérale plusieurs semaines, de même qu'un enfant présentait probablement une forme mixte qui s'était manifestée par un malaise avec hypotonie lors de la consommation d'un biberon de lait de vache, sans que les tests allergologiques ne se positivent. Six enfants ont été exclus car ils présentaient une autre allergie alimentaire au moment de la réintroduction. Il s'agissait d'une allergie à l'œuf dans 5 cas, associée à une allergie au blé chez un patient, ainsi qu'une allergie au poisson chez un autre enfant. Nous avons exclu deux enfants dont les parents avaient tenté une réintroduction récente à domicile, se soldant par une réaction. Nous n'avons pas inclus les enfants ayant déjà présenté une réaction lors d'une première réintroduction en HDJ.

Pour finir, nous avons exclu un enfant dont la première réintroduction s'était déroulée sans incident mais dont les parents avaient repris le régime d'éviction sans signe objectif, et qui était donc probablement déjà guéri au moment du TPO.

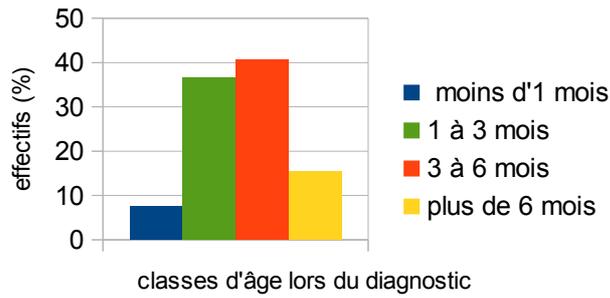
Au total, nous avons donc analysé 347 enfants présentant les critères de notre protocole (**tableau 2**).

La médiane d'âge au diagnostic était de 3 mois (EIQ 1 mois-4 mois), le **diagramme 1** montre la répartition des enfants selon leur âge au moment du diagnostic. Le sex ratio était de 1. Plus de 70 % des enfants présentaient une forme digestive au diagnostic (73,2 %, IC95 68,5-77,9%), 17,9% une forme mixte (IC95 13,9-21,9%). Moins d'un sixième des enfants était asthmatique (15,6 %, IC95 11,8-19,4%). Aucun ne présentait d'allergie alimentaire au moment de la réintroduction mais 11 en

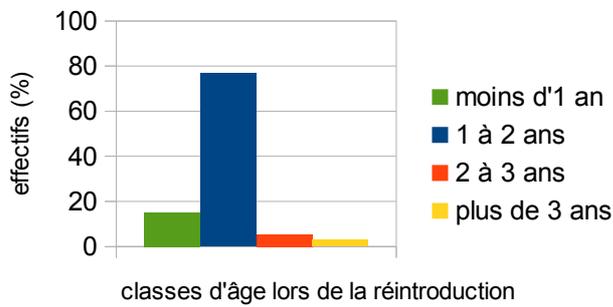
ont développé en grandissant soit 3,2 % (IC95 1,3-5,1%). L'âge médian de réintroduction était de 14 mois (EIQ 12 mois-17 mois), avec une durée d'éviction médiane de 11 mois (EIQ 9,5 mois- 14 mois). Les **diagrammes 2 et 3** montrent la répartition des enfants selon leur âge lors de la réintroduction et selon la durée du régime d'éviction.

**Tableau 2** : Description clinique et démographique des enfants présentant les critères du protocole

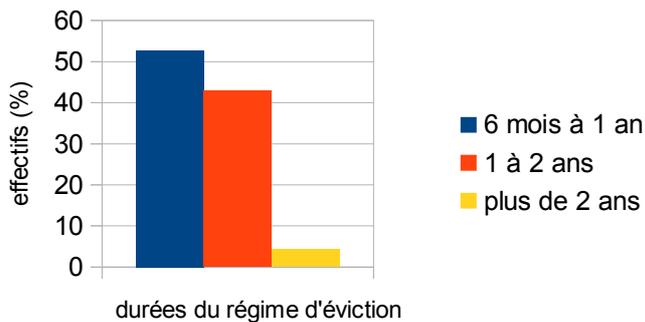
Variables	Effectifs N = 347 n (%) médiane [EIQ]
<b>Sex ratio</b>	1
filles	176 (50,7)
garçons	171 (49,3)
<b>Symptômes</b>	
cutané	27 (7,8)
digestif	254 (73,2)
éviction primaire	4 (1,2)
mixte (digestif et cutané)	62 (17,9)
<b>Présence d'un asthme</b>	
non	293 (84,4)
oui	54 (15,6)
<b>Développement d'une autre allergie alimentaire</b>	
non	336 (96,8)
oui	11 (3,2)
<b>Âge au diagnostic (mois)</b>	
médiane	3,0 [1-4]
étendue	0-42
<b>Age lors de la réintroduction (mois)</b>	
médiane	14 [12-17]
étendue	9-81
<b>Durée d'éviction (mois)</b>	
médiane	11 [9,5-14]
étendue	6-75
<b>Réaction allergique</b>	
oui	7 (2)
non	340 (98)
<b>Type de réaction</b>	
immédiate	4 (57)
retardée	3 (43)



**Diagramme 1:** répartition des enfants selon l'âge lors du diagnostic



**Diagramme 2 :** répartition des enfants selon l'âge lors de la réintroduction



**Diagramme 3 :** répartition des enfants selon la durée d'éviction des protéines du lait de vache

## Réactions

Au total, 7 enfants sur les 347 inclus dans notre protocole ont présenté une réaction lors de la réintroduction, soit 2 % (IC95 0,5-3,5%). Parmi ces réactions, 4 étaient immédiates et 3 retardées,

survenant au domicile. Le **tableau 3** résume les caractéristiques des patients ayant présenté une réaction. Il s'agissait majoritairement de filles, avec un âge lors de diagnostic variant de 1 à 15 mois. Seule une enfant avait un antécédent notable, à savoir un déficit en hormone de croissance, mais diagnostiqué secondairement. Les manifestations cliniques étaient essentiellement digestives.

**Tableau 3** : caractéristiques des patients ayant présenté une réaction lors du TPO

Patient	Sexe	Antécédents	Age lors du diagnostic	Symptômes initiaux	Asthme	Age de réintroduction	Durée d'éviction	Type de réaction
1	Fille	Aucun	3 mois	Diarrhées	Non	9.5 mois	6.5 mois	Immédiate
2	Garçon	Aucun	5 mois	Eczéma Diarrhées RGO Cassure pondérale	Non	16 mois	11 mois	Immédiate
3	Fille	Encoprésie	15 mois	Eczéma Cassure pondérale	Oui	36 mois	21 mois	Immédiate
4	Garçon	Aucun	3 mois	Diarrhées Vomissements RGO	Oui	33 mois	30 mois	Retardée
5	Fille	Déficit en hormone de croissance	2 mois	Rectorragies Cassure pondérale	Non	10.5 mois	8.5 mois	Retardée
6	Fille	Aucun	1.5 mois	Coliques RGO	Non	13 mois	11.5 mois	Immédiate
7	Fille	Aucun	1 mois	Coliques RGO Cassure pondérale	Oui	10 mois	9 mois	Retardée

Les réactions immédiates se manifestaient par une urticaire isolée ou un refus du lait, tandis que les réactions retardées correspondaient à la récurrence des symptômes initiaux (réapparition à domicile des diarrhées, vomissements ou de l'eczéma) (**tableau 4**). Aucun enfant n'a bénéficié de dosage de la tryptase sérique lors de l'hospitalisation. Les réactions étaient toutes modérées, seul un enfant a bénéficié d'un traitement, à savoir l'administration d'un anti-histaminique per os associé à une corticothérapie orale. La dose réactogène variait de 3,5 mL pour deux enfants, à 163,5 mL pour un enfant. Aucun enfant n'a présenté de réaction sévère, bronchospasme ou réaction anaphylactique, soit un taux de réaction grave de 0 % (IC95 0,0000-0.0109 %).

Concernant l'évolution de ces enfants, un enfant a été perdu de vue. Pour cinq enfants, le bilan allergologique a été recontrôlé au décours du suivi et est resté négatif. Un enfant ayant refusé la prise de lait au-delà du palier 10 mL a poursuivi la réintroduction à domicile à la suite de l'hospitalisation, sans réaction. Deux enfants ont bénéficié d'une nouvelle réintroduction de lait de vache en hôpital de jour dans un délai de 9 mois à 1 an et demi, sous forme d'un protocole différent, « tolérance express », soit jusqu'à un palier de 10 mL sans réaction, puis ont poursuivi l'augmentation progressive des doses à domicile. Aucun n'a réagi. Une réintroduction directement à domicile a été réalisée pour une enfant, 6 mois après l'échec de la première. Le régime d'éviction a ensuite été repris devant des troubles de croissance, finalement sans aucun lien avec l'APLV puisqu'un déficit en GH a été diagnostiqué secondairement. Une patiente a bénéficié d'un nouveau TPO 2 ans et 8 mois après le premier mais avait consommé à plusieurs reprises des petits suisses à domicile dans l'intervalle sans aucune manifestation allergique.

Seule une patiente a présenté deux autres échecs de réintroduction en milieu hospitalier selon le même protocole « tolérance express » que les autres enfants. Elle a finalement guéri de son allergie plus de 2 ans après la première réintroduction.

**Tableau 4 : Description des réactions et évolution des patients**

Patient	Type de réaction	Réaction	Dose réactogène	Traitement administré	Bilan biologique au décours	Évolution
1	Immédiate	Refus Inconfort	3.5 mL	Aucun	Inconnu	Perdue de vue
2	Immédiate	Refus au-delà de 10 mL	13.5 mL	Aucun	Non fait	Poursuite à domicile sans réaction
3	Immédiate	3 papules urticariennes	3.5 mL	Aucun	Négatif	Plusieurs accidents de consommation dans les mois suivant sans réaction. TPO classique à 2 ans et 8 mois de la 1 <sup>ère</sup> réintroduction: absence de réaction
4	Retardée	Vomissements et diarrhées 15 jours après TPO	100 mL/jour	Aucun	Négatif	Protocole de tolérance express à 1 an et demi puis poursuite réintroduction à domicile sans réaction
5	Retardée	Refus au-delà de 50 mL et éruption à 4 jours du TPO	70 mL	Aucun	Négatif	TPO à domicile 6 mois plus tard sans réaction Nouvelle éviction quelques mois plus tard car reprise des troubles de croissance puis nouveau TPO a domicile 6 mois plus tard sans réaction
6	Immédiate	Une papule urticarienne de la main	163.5 mL	Clarytine et Célestène per os	Négatif	Protocole de tolérance express à 9 mois puis poursuite réintroduction à domicile sans réaction
7	Retardée	Vomissements, diarrhées, perte de poids à 13 jours du TPO	100 mL/jour	Aucun	Négatif	2 échecs de protocole de tolérance express. Réussite du 4 <sup>ème</sup> TPO 2 ans après le premier.

## Facteurs associés à une réaction

Bien que de façon non significative, la présence d'un asthme semblait associée à un plus fort OR de réaction (OR =4,2 ; IC95 0,60-25,77 ; p= 0,078), de même qu'une réintroduction tardive (âge lors de la réintroduction de plus de deux ans ou régime d'éviction durant plus de 2 ans) avec des OR respectifs de 4,60 (IC95 0,42-29,77; p= 0,109) et 3,85 (IC95 0,079-35,35 ; p= 0,268) (**tableau 5**).

Ces résultats étaient confirmés par l'analyse de l'intégralité de la population d'enfants présentant une APLV retardée. Nous retrouvons une association significative entre la survenue d'une réaction et l'existence d'un asthme avec un OR à 5,3 (IC95 1.37-20.72 ; p= 0,007). Par ailleurs, la présence d'une autre allergie alimentaire semblait fortement associée à la survenue d'une réaction, avec un OR à 17,4 (IC95 1.42-139.69 ; p =0,013).

**Tableau 5 :** Évaluation des facteurs associés à la survenue d'une réaction parmi les enfants inclus dans le protocole

Variable n (%), Moyenne (écart type)	Total N = 347	Absence de réaction N = 340	Réaction N = 7	OR	IC95	p
<b>Sexe</b>						
garçon	171	169 (98,8)	2 (1,2)			
filles	176	171 (97,2)	5 (2,8)	2,46	0,40-26,23	0,448
<b>Age au diagnostic</b>						
moyenne (mois)	3,2 (3,3)	3,2 (3,3)	4,3 (4,9)			0,556
<b>Forme clinique</b>						
cutanée	27	27 (100)	0			
digestive	254	248 (97,6)	6 (2,4)			
prévention primaire	4	4 (100)	0			
mixte	62	61 (98,4)	1 (1,6)			1
<b>Asthme</b>						
absence	293	289 (98,6)	4 (1,4)			
présence	54	51 (94,4)	3 (5,6)	4,2	0,60-25,77	0,078
<b>Age lors de la réintroduction</b>						
moyenne (mois)	15,9 (7,4)	15,9 (7,3)	18 (11,2)			0,642
< 2 ans	318	313 (98,4)	5 (1,6)			
> 2 ans	29	27 (93,1)	2 (6,9)	4,60	0,42-29,77	0,109
<b>Durée d'éviction</b>						
moyenne (mois)	12,7 (6,6)	12,7 (6,6)	13,6 (8,3)			0,777
< 2 ans	332	326 (98,2)	6 (1,8)			
> 2 ans	15	14 (93,3)	1 (6,7)	3,85	0,079-35,35	0,268

## **Économies réalisées**

Le coût complet d'une réintroduction de lait de vache en hôpital de jour s'élève 623,57 euros par patient. Une consultation d'allergologie pédiatrique quant à elle, coûte, au CHU, 57 euros. Nous n'avons pas inclus dans cette consultation, ni dans le coût de l'HDJ, le dosage des immunoglobulines ainsi que la réalisation des prick-tests au lait de vache (dont le coût global est de 56,91 euros), car nous avons considéré que ces tests étaient réalisés que la réintroduction se fasse en hôpital de jour ou à domicile. En reprenant les chiffres de notre analyse depuis 2006, 347 TPO auraient donc pu être réalisés à domicile, soit une économie de 196 599,79 euros sur la période de l'étude, c'est à dire 9 ans. Par exemple, sur l'année 2014, 47 enfants réintroduits en HDJ auraient pu bénéficier de notre protocole, soit une économie de 26 628,79 euros sur cette année.

## **DISCUSSION**

Dans cette étude rétrospective menée sur la région nantaise, nous avons pu recenser 381 enfants présentant une forme non IgE médiée d'APLV et ayant bénéficié d'un test de réintroduction du lait de vache en HDJ entre août 2006 et avril 2015. En nous basant sur l'expérience des allergologues pratiquant ces réintroductions et les données de la littérature, nous avons proposé un protocole de réintroduction du lait de vache à domicile, pour une population d'enfants présentant des critères précis. Nous avons pu mettre en évidence que parmi les 347 enfants candidats à notre protocole, seulement 7 avaient présenté une réaction soit 2 % (IC95 0,5-3,5%). Quatre de ces réactions étaient de type immédiate et aucune n'était sévère, soit un taux d'anaphylaxie de 0% (IC95 0,0000-0.0109 %).

L'allergie aux protéines de lait de vache est une des allergies les plus fréquentes de l'enfant. Notre étude illustre bien cette affirmation, puisque l'on a pu observer que près de la moitié des TPO réalisés en HDJ au sein du CHU concernait des enfants allergiques aux protéines de lait de vache. La forme retardée de l'APLV, quant à elle, tient une place importante, puisqu'elle compte pour quasiment la moitié des réintroductions de lait de vache sur la période de notre étude. Ceci est concordant avec les différentes données de la littérature sur la prévalence des formes non IgE médiées<sup>8,25,26</sup>. Ce type d'allergie n'est donc pas à négliger, et cela souligne l'importance d'une standardisation des pratiques la concernant.

Une des limites de notre étude est l'absence de test diagnostique se basant sur le Gold Standard pour prouver avec certitude l'existence de l'APLV (TPO en double aveugle contre placebo), probablement à l'origine d'un biais de recrutement. Cependant, il apparaît que ces tests sont en réalité très peu faits en pratique courante, pour des raisons de disponibilité du personnel et des locaux, de coût mais aussi de réticence parentale liée à une forte appréhension à redonner l'aliment à l'origine d'une réaction. Une étude anglaise récente qui évaluait les pratiques concernant la prise en charge des APLV confirme bien que les tests de réintroduction à visée diagnostique sont bien moins réalisés que ceux visant à évaluer la tolérance vis à vis du lait de vache<sup>27</sup>. Une épreuve d'éviction réintroduction semble être plus adaptée en pratique, comme suggérée par de nombreux consensus. Néanmoins, elle reste dépendante de l'objectivité des parents. Dans notre étude, ce test n'a pas été réalisé, mais nous n'avons inclus que les enfants ayant été améliorés par un régime d'éviction strict des protéines du lait de vache. Cela pourrait donc surestimer le nombre d'APLV retardée dans notre population.

De même, nous avons choisi d'inclure les enfants présentant des coliques comme seul symptôme de l'allergie, à condition qu'elles soient améliorées par un régime d'éviction, bien que le lien avec l'APLV reste controversé. Mais de nombreuses études publiées récemment tendent à montrer qu'une origine allergique à ces manifestations est tout à fait possible, du fait d'une physiopathologie

similaire. En effet, les phénomènes de dysmotricité et d'hyperexcitabilité des neurones intestinaux, liés au relargage de molécules pro-inflammatoires par les cellules T, mastocytes et éosinophiles, présents chez les sujets atteints d'allergie alimentaire, sont également retrouvés dans les coliques du nourrisson <sup>28</sup>.

Une autre limite de cette étude est le possible biais de sélection. Étant donné que nous avons inclus uniquement les enfants réintroduits en HDJ, il est possible que nous ayons sous-évalué le nombre d'enfants présentant une APLV de type retardée. Nous avons pu manquer les enfants diagnostiqués comme allergiques aux protéines du lait de vache mais réintroduits à domicile sur les conseils de leur médecin, ou ayant poursuivi une réintroduction à domicile suite à une ingestion accidentelle de produit laitier n'ayant pas entraîné de réaction.

Effectivement, selon les données de l'INSEE, on dénombre 39097 naissances sur Nantes de 2005 à 2014 (soit des enfants âgés d'au moins un an au moment de l'étude). En prenant un chiffre de prévalence de 3% de l'APLV, et un taux de forme retardée d'environ 45% , on retrouve un nombre d'enfants potentiellement atteints d'APLV retardée de 527, soit une centaine d'enfants potentiellement allergiques mais dont la réintroduction n'aurait pas été réalisée à l'hôpital. Ceci pourrait conduire à une surestimation du taux de réaction dans notre population, d'une part parce qu'elle est probablement plus petite que la réalité des enfants présentant une forme retardée d'APLV, et d'autre part, parce qu'en analysant uniquement les enfants réintroduits à l'hôpital, notre cohorte est représentative d'enfants potentiellement plus à risque de réagir.

Notre étude est également limitée par son caractère rétrospectif, le recueil des données étant parfois incomplet, et l'évaluation de certains critères du protocole difficile voire impossible, notamment pour les items concernant la fiabilité des parents ou l'équilibre de l'asthme. Malgré tout, on peut s'imaginer qu'un enfant présentant un asthme instable n'aurait de toute façon pas bénéficié d'un TPO en HDJ avant un contrôle correct. Nous ne disposons pas non plus d'informations concernant les antécédents atopiques familiaux. Cependant, plusieurs études ont pu démontrer que la présence d'un

terrain atopique familial n'était pas un facteur de risque de persistance de l'APLV chez l'enfant <sup>29,30</sup>, c'est pourquoi nous avons choisi de ne pas en tenir compte dans notre protocole.

Pour finir, le très faible effectif de patients ayant réagi à la réintroduction n'a pas permis une analyse optimale des éventuels facteurs de risque de réaction. Bien que certaines caractéristiques des patients, notamment la présence d'un asthme, ou une réintroduction tardive semblent être des facteurs associés à la survenue d'une réaction, l'absence de significativité statistique ne nous permet pas de conclure. Une plus large étude pourrait permettre une analyse plus fine et plus particulièrement un gain de puissance statistique.

Pratiquer la réintroduction du lait de vache à domicile est de plus en plus évoquée dans les différents consensus depuis quelques années, sans pour autant que la conduite à tenir pratique ne soit abordée. Alors que les experts australiens évoquent une réintroduction prudente, sous surveillance hospitalière <sup>16</sup>, le groupe de gastro-entérologie pédiatrique européen propose une réintroduction en dehors d'un milieu hospitalier mais sous surveillance médicale pour les enfants n'ayant jamais présenté de réaction immédiate, grave ou ne présentant pas un eczéma sévère <sup>13</sup>. A l'inverse, les recommandations anglo-saxonnes préfèrent une réintroduction à domicile pour toutes les formes non IgE médiées légères à modérées, sans nécessité de contrôle des tests allergologiques, en l'absence d'eczéma <sup>18</sup>. Leur protocole de réintroduction utilise du lait cuit dans un premier temps puis frais en cas de bonne tolérance.

Malgré ces discordances, on peut observer que la réintroduction du lait de vache à domicile est devenue une pratique régulière. Une étude très récente, où les auteurs ont interrogé différents praticiens à travers le monde sur leur mode de réintroduction du lait de vache, a pu montrer qu'entre 59 et 73% des médecins pratiquaient les réintroductions à domicile pour les enfants présentant une forme retardée d'APLV, le plus souvent en utilisant du lait cuit. Le lieu de réintroduction était statistiquement associé au type d'APLV <sup>31</sup>.

Nous avons très peu de données sur les résultats des tests de réintroduction hospitaliers dans la littérature et donc très peu d'information sur le taux de réaction attendue. Cependant, il semble qu'un taux de réaction de 2% soit très faible, d'autant plus que 3 des réactions étaient retardées, et donc seraient survenues de la même façon que le TPO soit réalisé en HDJ ou à domicile. Bien que leur étude porte sur des enfants ayant présenté une forme immédiate d'APLV, Plaza Martin et al retrouvaient 21% de réaction lors de TPO réalisés à l'âge d'un an chez des enfants allergiques ayant bénéficié d'un régime d'éviction d'au moins 6 mois <sup>32</sup>. Plus récemment, Perry et al ont analysé le taux de réaction parmi l'ensemble des enfants ayant bénéficié d'un TPO alimentaire dans un centre hospitalier aux États-Unis durant une période s'étendant de 1997 à 2003. Les réintroductions concernaient le lait, l'œuf, le soja, l'arachide et le blé, sans précision quant au type d'allergie. Les auteurs retrouvaient un taux de réaction de 43%, dont la majorité se produisait lors d'un TPO au lait de vache (56% de réaction au TPO dont 27% considérées comme sévères) <sup>33</sup>. Parmi ces réactions, 28% étaient sévères et 11% avaient nécessité le recours à l'adrénaline.

Même si les formes retardées sont souvent définies comme des formes ne présentant pas de risque d'anaphylaxie, il convient de préciser que ces formes IgE et non IgE médiées ne sont pas exclusives, des formes mixtes étant possibles, de même que le passage d'une forme à l'autre a été décrit dans la littérature <sup>4</sup>. Parmi les 55 cas d'anaphylaxie au lait de vache déclaré au réseau d'allergo-vigilance entre 2002 et 2012, 45 cas sont survenus chez des personnes dont le diagnostic était déjà connu, dont un enfant au cours d'un TPO. Bien plus, 5 cas présentaient un bilan allergologique strictement négatif (prick-test et IgE spécifiques), parmi lesquels 3 patients dont le tableau clinique évoquait une entérococolite aiguë <sup>34</sup>. Ceci conforte l'idée que tous les enfants ayant présenté une forme grave lors du diagnostic, même en cas d'allergie retardée, doivent être réintroduits sous surveillance hospitalière. Même si aucun de nos patients inclus dans le protocole n'a présenté de réaction grave, plus de la moitié a réagi de façon immédiate. Nous pourrions donc discuter de la prescription d'un stylo d'adrénaline auto-injectable pour chacun des enfants réintroduit au domicile, associée à une formation concernant son utilisation <sup>35</sup>.

Parmi les 7 enfants ayant présenté une réaction lors de la réintroduction, deux ont réagi à une dose inférieure à 5 mL. Il n'y a actuellement aucun consensus concernant la méthodologie à employer lors de la réintroduction, la dose initiale variant de 0,1 mL à 5 mL selon les publications, seule une dose cumulée supérieure ou égale à 100 mL de lait semble être unanimement validée. La DRACMA<sup>4</sup>, en l'absence d'études comparatives des différents protocoles, juge que celui-ci doit être adapté à chaque enfant et son histoire clinique. Cependant, il est estimé que la dose initiale de 0,1 mL n'est pas applicable aux formes retardées. Aux vues de nos résultats, nous pourrions donc discuter de l'intérêt de débiter la réintroduction à une dose inférieure, 1 mL ou 2.5 mL soit l'équivalent d'une demi-cuillère à café.

Pour finir, notre étude met en évidence qu'un asthme, même bien contrôlé, pourrait être associé à un risque augmenté de réaction. Ceci a déjà été démontré dans plusieurs études, où des enfants présentant une persistance de l'APLV à plus de 2 ou 3 ans ont été comparés à des enfants devenus tolérants. Ces études montraient chacune que la présence d'un asthme était indépendamment lié au risque de persistance de l'allergie<sup>36,37</sup>. Bien plus, au delà du risque de persistance, l'asthme est un facteur de risque d'une réaction plus sévère, comme le montre une étude publiée récemment, où les auteurs retrouvaient une association forte entre la fréquence des réactions de type anaphylactique et l'existence d'un asthme chez l'enfant, comparée à des réactions modérées, légères ou l'absence de réaction (OR 10,19; IC95 1,13-91,54 ;p = 0,022)<sup>38</sup>. Exclure tout enfant asthmatique du protocole serait probablement trop restrictif mais nous pourrions discuter de proposer une réintroduction un peu plus tardive pour ce groupe d'enfants. Une étude à plus grande échelle est nécessaire pour approfondir cette question.

Avec 33 exclusions sur 381 enfants présentant une forme retardée d'APLV, notre protocole semble réalisable et adapté à une pratique de pédiatrie générale. En effet, les critères d'exclusion ne sont pas trop restrictifs car permettent d'inclure plus de 90% de la population initialement éligible,

et pas trop exigeants car ils sont essentiellement cliniques et ne nécessitent que la réalisation d'un dosage biologique et de prick-test, technique facile pour un médecin formé.

Par ailleurs, une réintroduction à domicile chez ces enfants permettrait également de diminuer les délais d'hospitalisation pour TPO souvent longs en CHU, alors que l'on sait que la précocité des réintroductions est associée à un meilleur taux de réussite.

Bien plus que son application à la pratique courante, ce protocole permettrait une réelle économie en termes de coût de dépense de santé. En effet, cette allergie, du fait de sa fréquence et de ses traitements, avec parfois de multiples consultations liées à une errance diagnostic, engendre des coûts élevés dans le système de soins, tant en termes de dépenses que de personnel et de temps de soins. Une étude anglo-saxonne avait estimé un coût de 1381 livres par patient durant la première année du diagnostic, soit un total de plus de 30 millions d'euros par an en Grande Bretagne <sup>39</sup>.

Permettre une réintroduction dès l'âge de 9 mois, en s'affranchissant d'une surveillance médicale et donc de tous les coûts liés à cette hospitalisation, semble être une solution permettant de diminuer l'impact financier de cette maladie.

## **CONCLUSION**

L'allergie aux protéines du lait de vache est une pathologie en constante augmentation dans la population pédiatrique, faisant de celle-ci un réel problème de santé publique. Malgré l'apparition progressive de nombreuses recommandations ces dernières années, sa prise en charge souffre d'un manque de standardisation, notamment en ce qui concerne les formes retardées.

Notre protocole de réintroduction adapté aux formes légères à modérées d'APLV retardées pourrait, en toute sécurité, favoriser une réintroduction rapide et pratique du lait de vache à domicile tout en

permettant des économies en termes de coût de dépense de soins, et améliorer le vécu de cette maladie par les parents, souvent difficile <sup>40</sup>.

De par sa présentation et méthodologie, notre étude reste un travail préliminaire et une étude prospective à plus large échelle serait nécessaire pour confirmer les résultats présentés ici.

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Dr Colas, pour m'avoir donné goût à l'allergologie, m'avoir proposé ce sujet et guidée tout au long de sa réalisation.

Un grand merci également à tous les membres de mon jury, Pr Gras Le Guen, Pr Magnan et Pr Rozé. Je remercie tout particulièrement le Pr Gras Le Guen et le Pr Rozé, qui m'ont accompagnée tout au long de mes quatre années d'internat.

Une pensée pour l'équipe de « pneumologie pédiatrique nantaise », Hélène, Tiphaine, Valérie et toute l'équipe du CRCM, qui m'a accueillie chaleureusement.

Je tiens également à remercier le Dr Launay, d'abord pour m'avoir formée un peu plus tôt lors de la réalisation de mon mémoire, mais aussi pour sa disponibilité et ses conseils avisés pour les analyses statistiques de ce travail.

Merci également à Lætitia Barbier, qui m'a permis d'accéder plus facilement et rapidement aux dossiers des enfants.

Je n'oublie pas mes tous mes co-internes, et spécialement Myriam et Xavier, avec qui j'ai partagé tous mes premiers jeudi et vendredi du mois parisiens pendant ces deux dernières années.

Une pensée également à tous mes amis, notamment Aurore, ma fidèle relectrice, et toute la fine équipe angevine qui m'accompagne depuis mes débuts.

Un mot aussi pour celui qui m'a accompagné tout au long de cette dernière étape, c'est bientôt ton tour !

Pour finir, un grand merci à toute ma famille, qui m'a apporté son soutien durant toutes ces années.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1 Moneret-Vautrin D-A. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2008;48:171–8. doi:10.1016/j.allerg.2008.01.018.
- 2 Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical & Experimental Allergy* 2005;35:167–72. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x.
- 3 Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Allergènes alimentaires de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 1999;6:s61–6. doi:10.1016/S0929-693X(99)80248-6.
- 4 World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:1–125. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
- 5 Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* 2014;66:22–33. doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.005.
- 6 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* 2011;51:506–11. doi:10.1016/j.reval.2011.04.007.
- 7 Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120:638–46. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.026.
- 8 Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587–96. doi:10.1111/j.1398-9995.1990.tb00944.x.
- 9 Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:33–7.
- 10 Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70:963–72. doi:10.1111/all.12630.
- 11 Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869–75. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.018.
- 12 Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218–22. doi:10.1016/j.jpeds.2003.10.063.
- 13 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221–9. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

- 14 Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133–8. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.031.
- 15 Jubin V. Le test de réintroduction : ses modalités en fonction du phénotype de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie* 2016;56:395–7. doi:10.1016/j.reval.2016.02.020.
- 16 Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2009;45. doi:10.1111/j.1440-1754.2009.01546.x.
- 17 Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642–72. doi:10.1111/cea.12302.
- 18 Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23. doi:10.1186/2045-7022-3-23.
- 19 food-allergy-in-under-19s-assessment-and-diagnosis-35109392795845  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg116>
- 20 Menet D, Lamireau T. Enquête sur les pratiques de réintroduction du lait dans l'allergie aux protéines du lait de vache dans les centres hospitaliers français. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:1206–11. doi:10.1016/j.arcped.2013.08.005.
- 21 Simons FER, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1125–31. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.014.
- 22 Noormahomed MT, Bourrier T, Albertini M, Boutte P. La persistance de l'allergie au lait de vache à propos de 20 cas. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003;43:314–21. doi:10.1016/S0335-7457(03)00196-5.
- 23 Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:54–62. doi:10.2174/1871530314666140121150228
- 24 Rancé F, Juchet A, Dutau G. Comment ré-introduire le lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1996;36:185–90. doi:10.1016/S0335-7457(96)80081-5.
- 25 Grimshaw KEC, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy* 2015;6:1. doi:10.1186/s13601-016-0089-8.
- 26 Lozano-Ojalvo D, Lezmi G, Cortes-Perez N, Adel-Patient K. Non-IgE mediated food allergy. *Drug Discovery Today: Disease Models* 2015;17–18:45–53. doi:10.1016/j.ddmod.2016.09.003.

- 27 Luyt D, Krishnan MT, Huber P, Clark A. Practice of the Treatment of Milk Allergy in the UK: A National Audit. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:62–8. doi:10.1159/000444171.
- 28 Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, Amoroso A, Di Scala C, Amato F, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients* 2015;7:2015–25. doi:10.3390/nu7032015.
- 29 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166–73. doi:10.1016/S1081-1206(10)60205-0.
- 30 Goldberg M, Eisenberg E, Elizur A, Rajuan N, Rachmiel M, Cohen A, et al. Role of parental atopy in cow's milk allergy: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:279–83. doi:10.1016/j.anai.2013.01.017.
- 31 Athanasopoulou P, Deligianni E, Dean T, Dewey A, Venter C. Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. *Clin Exp Allergy* 2017. doi:10.1111/cea.12890.
- 32 Plaza Martin AM, Martín Mateos MA, Giner Muñoz MT, Sierra Martínez JI. Challenge testing in children with allergy to cow's milk-proteins. *Allergologia et Immunopathologia* 2001;29:50–4. doi:10.1016/S0301-0546(01)79017-9.
- 33 Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164–8. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.063.
- 34 Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin J-M, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance entre 2002 et 2012. *Revue Française d'Allergologie* 2014;54:423–7. doi:10.1016/j.reval.2014.04.006.
- 35 Pouessel G, Deschildre A. [Anaphylaxis in children: What pediatricians should know]. *Arch Pediatr* 2016;23:1307–16. doi:10.1016/j.arcped.2016.09.013.
- 36 Aissa K, Ben Ameur S, Kamoun F, Feki S, Kmiha S, Aloulou H, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : histoire naturelle et facteurs de persistance. *Revue Française d'Allergologie* n.d. doi:10.1016/j.reval.2016.09.009.
- 37 Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:1127–34. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x.
- 38 Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883–8. doi:10.1016/j.jaci.2008.12.1125.
- 39 Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, Guest JF. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. *J Med Econ* 2010;13:119–28. doi:10.3111/13696990903543242.

40 Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children (Basel)* 2015;2:317–29. doi:10.3390/children2030317.

**Annexe 1** : Critères d'inclusion et d'exclusion du protocole de réintroduction du lait de vache à domicile

## PROTOCOLE DE REINTRODUCTION DU LAIT DE VACHE A DOMICILE

### ENFANTS CONCERNES :

- Enfants avec une réaction initiale retardée :
  - RGO peu sévère
  - Pleurs / Coliques
  - Troubles digestifs mineurs
  - Cassure de la courbe de poids
  - Eczéma
- Test cutané (Prick test) au lait de vache négatif
- IgE spécifique au lait de vache négatif (<0.35kU/l)
- Après 6 mois d'éviction stricte du lait de vache et enfant de plus de 9 mois

### CONTRE-INDICATIONS :

- Enfants avec une réaction allergique de type immédiate au diagnostic ou sur une exposition accidentelle
- Enfants < 9 mois
- Asthme non contrôlé
- Pathologie chronique intercurrente
- Autre allergie alimentaire associée
- Difficulté des parents à suivre et comprendre le protocole

### PRE-REQUIS :

- Protocole à débiter en journée et en semaine et surveillance de l'enfant 1 heure après la prise
- Médecin prescripteur joignable au début du protocole
- Prescription d'un anti-H1 en cas de réaction
- Pas de virose et pas de traitement chez l'enfant au début du protocole
- En cas de virose au décours du protocole ne pas augmenter les doses de lait et attendre la guérison de l'enfant pour poursuivre le protocole
  
- En cas de réaction :
  - Si réaction immédiate (urticaire, œdème, vomissements...) : arrêter la réintroduction et reprendre le régime d'éviction pendant 6 mois
  - Si réaction retardée (eczéma..) : faire une progression plus lente du protocole mais poursuivre la réintroduction.

## PROTOLE DE REINTRODUCTION DU LAIT DE VACHE A DOMICILE

Date :

Nom et prénom :

Poids :

AVANT DE DEBUTER :

- **S'assurer de pouvoir surveiller son enfant 1 heure après la prise**
- **Le lait doit être donné en journée et en semaine**
- **L'enfant ne doit pas être malade pour débiter**
- **Coordonnées du médecin à joindre si besoin : .....**

JOURS	LAIT		YAOURT NATURE
			125g
1 et 2	1 cac	OU	½ cac
3 et 4	2 cac		1 cac
5 et 6	3 cac		2 cac
7 et 8	4 cac		4 cac
9 et 10	30 ml		6 cac
11 et 12	60 ml		8 cac
13 et 14	100 ml		10 cac
15	150 ml		1 yaourt entier

*Cac = cuillère à café*

**Si l'enfant est malade au cours du protocole (rhume, fièvre...) : rester à la même dose et attendre la guérison pour reprendre l'augmentation des doses**

**A LA FIN DU PROTOCOLE : Augmenter plus rapidement les doses sur une semaine pour atteindre un régime libre soit un laitage par repas**

**QUE FAIRE EN CAS DE REACTION?**

**Donner un anti-allergique : .....**

**Surveiller l'enfant, si aggravation au bout de 30 min FAITES LE 15**

**APRES UNE REACTION :**

- **Prendre contact avec votre médecin**
- **Arrêter la réintroduction du lait de vache en attendant d'avoir contacter votre médecin**

### Annexe 3 : Protocole de réintroduction du lait de vache en HDJ



**EDUCAVIE**  
**C.R.E.A.A.L.**  
**CENTRE DE REFERENCE ET**  
**D'EDUCATION EN ALLERGIE ALIMENTAIRE**  
**HOPITAL DE JOUR MEDICO-CHIRURGICAL**

**Etiquette du patient**

## PROTOCOLE « CLASSIQUE »

	Heure	Dose	Réaction cutanéomuqueuse	TA	Pouls	DEP
+ 20 mn		0,5 ml				
+ 20 mn		1 ml				
+ 20 mn		2 ml				
+ 20 mn		10 ml				
+ 20 mn		50 ml				
+ 20 mn		100 ml				

Puis, à la maison, en l'absence de réaction :

- 50 à 100 ml de lait (ou ½ à 1 yaourt), selon dose atteinte lors de l'hospitalisation, tous les jours :
  - o Pendant 8 jours si forme cutanée
  - o Pendant 15 jours si forme digestive ou mixte ;
- Puis augmentation progressive des apports sur une semaine environ pour atteindre un régime libre soit un laitage par repas.

Contact téléphonique si problème avec votre allergologue référent ou avec les secrétaires de l'HDJ de pédiatrie au 02 40 08 36 60 qui contacteront un allergologue.

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(tampon et signature)

**Titre de Thèse :** Évaluation d'un protocole de réintroduction des protéines de lait de vache à domicile pour les enfants présentant une allergie non IgE médiée.

---

## RESUME

**Objectif:** L'APLV est une pathologie en constante augmentation en population pédiatrique. Sa prise en charge souffre d'un manque d'uniformisation des pratiques, notamment pour les formes non IgE médiées. L'objectif de ce travail était de proposer un protocole de réintroduction des protéines de lait de vache à domicile, pour les formes retardées d'APLV, et d'en évaluer la faisabilité en analysant rétrospectivement les enfants ayant bénéficié d'un test de réintroduction en hôpital de jour au CHU de Nantes.

**Matériel et méthodes:** Les critères d'inclusion du protocole étaient un âge minimum de 9 mois, une réaction clinique initiale retardée et modérée, un bilan allergologique strictement négatif, un asthme équilibré, l'absence d'autre allergie alimentaire ou d'une pathologie chronique intercurrente ainsi qu'un régime d'éviction de 6 mois minimum. Nous avons ensuite analysé l'ensemble des enfants ayant bénéficié d'une réintroduction de lait de vache en HDJ au CHU de Nantes du 1<sup>er</sup> Août 2006 au 30 Avril 2015 et présentant les critères du protocole. Nous avons recherché la survenue de réactions, leurs types, les traitements entrepris ainsi que l'évolution des patients. Dans un second temps, nous avons cherché à évaluer l'impact financier de ce protocole.

**Résultats:** Au total, 347 enfants sur les 381 ayant une APLV retardée et réintroduits en HDJ présentaient les critères du protocole. La médiane d'âge au diagnostic était de 3 mois (EIQ 1 mois-4 mois), avec une durée d'éviction médiane de 11 mois (EIQ 9,5 mois- 14 mois). 7 enfants ont réagi, soit 2 % (IC95 0,5-3,5%), 4 étaient des réactions immédiates. Aucun n'a présenté de réaction anaphylactique soit un taux de 0 % (IC95 0,0000-0.0108 %). Par ailleurs, nous avons pu calculer une réelle économie en terme de coût dépenses de santé (196 599,79 euros durant la période de l'étude).

**Conclusion:** Notre protocole semble réalisable, sûr, et pourrait permettre une économie sur les dépenses de santé.

---

## MOTS-CLES

- ALLERGIE AUX PROTÉINES DU LAIT DE VACHE
- FORME NON IGE MÉDIÉE
- PROTOCOLE DE RÉINTRODUCTION
- DOMICILE
- RÉACTION
- ENFANTS