



**UNIVERSITÉ DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2016

N° 051

*(déterminé par la scolarité après réception des ex.)*

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

de Pédiatrie

par

*Lucy Keogh*

née le 24 septembre 1986, à Amiens (80)

---

Présentée et soutenue publiquement le *18 janvier 2016*

---

Acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache chez les enfants présentant  
une allergie IgE médiée : probabilité de succès et facteurs pronostics.

---

Président : Madame le Professeur GRAS LEGUEN Christèle  
Directeur de thèse : Dr COLAS Hélène

Acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache  
chez les enfants présentant une allergie IgE médiée :  
probabilité de succès et facteurs pronostics.

Running title: Acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache : quel succès ?

L. Keogh<sup>1</sup> ; H. Colas<sup>1</sup>, A. Hoppe<sup>2</sup>, M. Drouet<sup>2</sup>, L. Ferrand<sup>3</sup>, E. Launay<sup>1</sup> ; C. Gras-Leguen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Mère Enfant, CHU Nantes, 44000, France

<sup>2</sup> Service d'Allergologie Générale, CHU Angers, 49000, France

<sup>3</sup> CIC Mère Enfant, CHU Nantes, 44000, France

Mémoire original

\* Corresponding author:

Lucy Keogh

Service de pédiatrie, Hôpital Mère Enfant

7 quai Moncousu, 44000 Nantes, France

Phone: 33 (0)6 76 99 66 71

E-Mail: [lucy\\_keogh@yahoo.fr](mailto:lucy_keogh@yahoo.fr)

## SOMMAIRE

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUME .....                                                                   | 4  |
| MOTS CLES.....                                                                 | 5  |
| ABREVIATIONS .....                                                             | 5  |
| 1. INTRODUCTION .....                                                          | 6  |
| 2. MATERIELS ET METHODES .....                                                 | 9  |
| 2.1. Population étudiée.....                                                   | 9  |
| 2.2. Méthode .....                                                             | 9  |
| 2.3. Analyses statistiques .....                                               | 11 |
| 3. RESULTATS .....                                                             | 13 |
| 3.1. Population étudiée.....                                                   | 13 |
| 3.2. Taux de succès du protocole d'acquisition de tolérance dans le temps..... | 13 |
| 3.3. Etude des facteurs de risque.....                                         | 15 |
| DISCUSSION.....                                                                | 16 |
| CONCLUSION.....                                                                | 21 |

## **RESUME**

### **Introduction :**

Le taux de guérison spontanée de l'APLV à l'âge de 3 ans est de 87%. Cependant, les enfants qui présentent une forme persistante ont une altération de la qualité de vie et des risques anaphylactiques importants en cas d'erreur diététique. Le protocole d'acquisition de tolérance permet de pouvoir consommer à nouveau des PLV. L'objectif de cette étude est de déterminer le taux de réussite de ces protocoles aux CHU de Nantes et Angers dans le temps.

### **Matériel et Méthode :**

Tous les patients suivis au CHU de Nantes et Angers pour une APLV IgE médiée à qui un protocole d'acquisition de tolérance a été proposé ont été inclus. Le protocole débutait par un test de réintroduction en hospitalisation jusqu'à atteindre la dose de 1ml. L'augmentation se déroulait ensuite au domicile de façon progressive. L'objectif était d'atteindre 100ml/jour à la semaine 25.

### **Résultats :**

Parmi les 47 patients éligibles, 44 ont été inclus (3 perdus de vue). L'âge médian au diagnostic était de 4 mois, le sexe ratio 2,38. L'âge médian au début du protocole était de 4 ans. A la fin de l'étude, 20 patients étaient tolérants (45,5%) et 24 non tolérants. La durée médiane d'obtention de tolérance était de 6 mois (5,75 - 9,25 mois). Un seul facteur de risque d'échec a été identifié : une réaction initiale de type anaphylaxie sévère ( $p=0,039$ ).

### **Discussion :**

Le taux de réussite du protocole retrouvé dans notre étude (45,5%) est inférieur à celui retrouvé dans d'autres études internationales. Cela peut s'expliquer par des différences entre les protocoles mais aussi entre les phénotypes patients. Notre étude a permis de montrer que l'âge au début du protocole d'induction n'est pas un facteur pronostic, bien que de nombreuses études n'incluent que des patients d'âge supérieur à 4 ans.

**MOTS CLES**

allergie alimentaire, lait, protéines de lait de vache, accoutumance, tolérance, enfant, immunothérapie orale, anaphylaxie, IgE.

**ABREVIATIONS**

|         |                                                                           |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|
| APLV    | Allergie aux Protéines de Lait de Vache                                   |
| CNIL    | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés                    |
| ESPGHAN | European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition |
| GALT    | Gut Associated Lymphoid Tissue                                            |
| GNEDS   | Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé                      |
| IOT     | Immunothérapie orale                                                      |
| PLV     | Protéines de Lait de Vache                                                |
| SFP     | Société Française de Pédiatrie                                            |
| RAST    | RadioAllergoSorbent Test                                                  |
| TPO     | Test de Provocation Oral                                                  |

## 1. INTRODUCTION

L'allergie se définit comme des lésions tissulaires secondaires à une activation du système immunitaire par ce qu'il perçoit comme une « menace », mais qui ne représente aucun danger pour l'organisme (phanères d'animaux, pollens, aliments...). L'allergie alimentaire est fréquente chez l'enfant et l'un des principaux allergènes est le lait de vache. La réaction allergique est liée à une rupture de tolérance. Chaque allergène alimentaire (trophallergène), qu'il soit intact ou partiellement digéré, traverse la barrière intestinale et rencontre le tissu lymphoïde des intestins (GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue), dans lequel une « non-réponse » immunologique doit être mise en place : c'est la tolérance orale. Chez le jeune enfant, le GALT peut être immature et insuffisamment tolérant aux trophallergènes, une réponse immunologique débute de façon non appropriée : c'est l'allergie.

La prise en charge d'un enfant diagnostiqué allergique aux protéines de lait de vache (après un bilan allergologique se basant sur des tests cutanés, des examens biologiques et/ou un test d'éviction/réintroduction en fonction de la clinique) débute par un régime d'exclusion strict des protéines de lait de vache (recommandations ESPGHAN 2012 (2)). Selon les recommandations de la Société Française de Pédiatrie (SFP) de 2011 (3), les alternatives au lait de vache sont soit la reprise de l'allaitement maternel exclusif, soit un hydrolysât extensif de protéines de lait de vache ou de protéines de riz, et en cas d'échec les acides aminés de synthèse, dont l'efficacité a été démontrée (4). La diversification de l'enfant sera débutée au même âge que les enfants non allergiques (entre 4 mois et 6 mois révolus), tout en maintenant l'éviction des protéines de lait de vache.

La réintroduction classique sera menée entre 9 et 15 mois en moyenne, selon la clinique et les examens complémentaires, propres à chaque enfant. Un test de provocation oral est initié en milieu hospitalier ou à domicile selon des modalités discutées au cas par cas.

Selon l'étude de Høst et al. (5), menée en 2002, les taux de guérison sont de 56% à 1 an, 60 à 77% à 2 ans et 87% à 3 ans, 92% entre 5 et 10 ans et 97% à 15ans. Les principaux facteurs de risque de forme persistante d'APLV sont : les formes IgE médiées chez les nourrissons, une maladie atopique familiale intense, un délai important entre la consommation de protéines de lait de vache et l'apparition des symptômes, les polyallergies alimentaires et les maladies allergiques associées, la sensibilisation à la caséine (plus qu'aux protéines solubles). Plusieurs études montrent que la guérison sera plus difficile à obtenir pour les formes IgE médiées, de façon proportionnelle au taux d'IgE (6, 7, 8).

En cas d'échec de réintroduction, de nouvelles pratiques se mettent en place depuis quelques années : ce sont les protocoles d'induction de tolérance (9), ou immunothérapie orale, qui consiste à « forcer » une tolérance insuffisante aux protéines de lait de vache, en commençant par de très faibles doses, qui seront ensuite augmentées très progressivement pour induire une désensibilisation. Il n'existe pas pour le moment de protocole d'immunothérapie bien définie et plusieurs études ont été réalisées avec des résultats très variables (10,11). Une étude Cochrane réalisée en 2012 (12) relève peu d'études fiables et avec un faible niveau de preuve. Cinq études sont incluses, soit 196 patients : 106 sujets et 90 témoins. 62% de l'ensemble des sujets avaient acquis une tolérance (>200ml de lait) contre 8% dans le groupe contrôle ; 25% étaient partiellement tolérants (10 à 184ml de lait), contre aucun dans le groupe contrôle. Une étude réalisée en 2015, aux CHU de Tours et Angers (13), conclut à un succès de 40%.

Notons que de nouvelles études, très récemment publiées, permettent d'avoir des résultats plus précis :

- aux Etats-Unis, une étude menée en 2015, retrouve 71,4% de tolérants à 24 mois du début du protocole (14)
- en Israël : 61,5% de tolérants (15)
- en Finlande : 72% de tolérants (16)
- en Tunisie : 44% de tolérants (17).

Etant donné cette pratique nouvelle et le peu d'études publiées pour le moment nous avons décidé d'évaluer ces protocoles d'induction de tolérance dans nos centres hospitaliers (Nantes et Angers).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux de succès du protocole d'acquisition de tolérance dans le temps.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'association entre les facteurs de risques sous cités et la réussite de l'acquisition de tolérance au lait de vache.

## 2. MATERIELS ET METHODES

### 2.1. POPULATION ETUDIEE

Cette étude épidémiologique, analytique, multicentrique, rétrospective avec recueil prospectif des données, a été menée entre septembre et novembre 2015, et a inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un protocole d'acquisition de tolérance dans les CHU d'Angers et Nantes. Elle a été soumise au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNDES).

Le recrutement a été réalisé par l'analyse des fichiers patients, chaque centre ayant une base de données propre, permettant de retrouver les protocoles réalisés. Ont été inclus les patients :

- Suivis en allergologie pédiatrique des CHU d'Angers et Nantes.
- Ayant une APLV IgE médiée
- Ayant bénéficié d'un protocole d'induction de tolérance aux PLV.

Les enfants dont les parents ont formulé une opposition à l'étude lors de l'appel téléphonique ont été exclus.

### 2.2. METHODE

Le protocole d'acquisition de tolérance généralement appliqué était le suivant :

- phase d'induction en hôpital de jour ou de semaine avec augmentation progressive des doses :
  - première dose à 0,01ml
  - après 40 minutes de surveillance : dose de 0,1ml (dose cumulée 0,11ml)
  - après 40 minutes de surveillance : dose de 0,5ml (dose cumulée 0,61ml)
  - après 40 minutes de surveillance : dose de 1ml (dose cumulée 1,61ml)
- phase d'augmentation progressive à domicile sur 25 semaines (cf tableau 1 en annexe)
  - semaine 1 : 1ml par jour
  - semaine 2 : 1,5ml par jour

- semaine 3 : 2ml par jour
- semaine 4 : 3ml par jour
- semaine 5 : 5ml par jour
- semaine 6 : 7ml par jour
- semaine 7 : 10ml par jour
- semaine 8 : 15ml par jour
- semaine 9 : 20ml par jour, puis augmentation de 10ml par jour toutes les 2 semaines, jusqu'à la dose de 100ml à la semaine 25. L'augmentation était ensuite plus rapide, adaptée à chaque enfant, jusqu'à l'obtention d'une tolérance.

Le critère de jugement principal était la tolérance de plus de 200ml de lait de vache, ainsi que le délai par rapport au début du protocole d'induction de tolérance.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- Age au diagnostic
- Sexe
- Durée de l'allaitement maternel initial
- Réaction initiale :
  - réaction cutanée immédiate de type angio-oedème profond ou urticaire
  - anaphylaxie sévère : association d'une réaction cutanée immédiate et d'une atteinte d'organe profond (crise d'asthme, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements)
  - choc anaphylactique, défini par une atteinte circulatoire (hypotensions, collapsus)
  - dermatite atopique sévère, résistante aux traitements par dermocorticoïdes
  - forme retardée digestive avec diarrhées chroniques, cassure de la courbe de poids, reflux gastro-oesophagien persistant.

- Dosage des IgE spécifiques au diagnostic : IgE spécifiques définis comme : IgE lait de vache, IgE bêta-lactoglobuline, IgE alpha-lactalbumine, IgE caséine
- Taille des tests cutanés au lait de vache (si réalisés) au diagnostic
- Lait utilisé pendant le régime d'éviction : hydrolysât poussé de protéines de lait de vache, hydrolysât extensif de protéines de riz, préparation à base d'acides aminés
- Réaction lors du TPO :
  - réaction cutanée immédiate de type angio-oedème profond ou urticaire
  - anaphylaxie sévère
  - choc anaphylactique

Antécédent personnel d'atopie (atopie définie comme : dermatite atopique, asthme, rhinite ou conjonctivite allergique, autres allergies alimentaires)

Antécédents familiaux au premier degré (parents, fratrie) d'atopie

Dosage des IgE spécifiques au début de l'induction de tolérance

Les informations ont tout d'abord été recueillies dans les dossiers médicaux des patients sélectionnés. Si des informations manquaient, les familles ont été contactées par téléphone pour compléter les données. Une table de correspondance a été créée mais de façon très provisoire : le fichier a été détruit dès que les patients ont été contactés. Les informations ont alors été anonymisées et codées.

### 2.3. ANALYSES STATISTIQUES

La description des variables quantitatives comprendra le minimum, maximum, quartiles, médiane, moyenne et écart-type.

La description des variables qualitatives comprendra les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

Une analyse univariée sera réalisée pour chacun des critères de l'objectif principal, suivie d'une analyse multivariée si besoin.

Une courbe de survie de type Kaplan Meyer présentera l'évolution de l'acquisition de tolérance dans le temps.

Un  $p < 0.05$  sera considéré comme significatif.

### 3. RESULTATS

#### 3.1. POPULATION ÉTUDIÉE

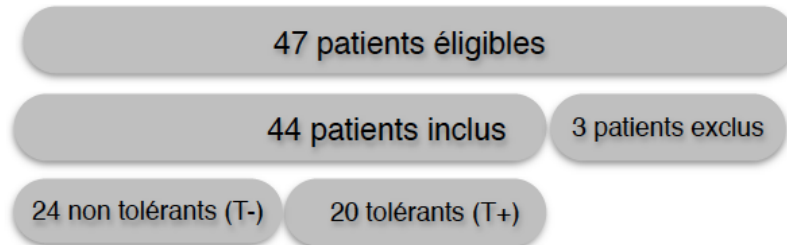


Figure 1 : Flow chart

Quarante quatre patients ont été inclus dans l'étude dont 31 garçons (70%), et trois ont été exclus : 2 perdus de vue et 1 en cours de protocole. L'âge médian au diagnostic d'allergie aux PLV était de 4 mois (2 - 6,25 mois), le sexe ratio de 2,38. L'âge médian au début du protocole était de 4 ans (2,67 - 7,37 ans).

#### 3.2. TAUX DE SUCCÈS DU PROTOCOLE D'ACQUISITION DE TOLÉRANCE DANS LE TEMPS

Vingt patients soit 45,5% ont acquis une tolérance aux protéines de lait de vache, après une durée maximale de 66 mois, contre vingt quatre patients (54,5%) qui sont restés intolérants. Après 6 mois de protocole, 13 patients avaient acquis une tolérance soit 29,5% de la population totale ce qui correspond à 65% des enfants tolérants à la fin de l'étude.

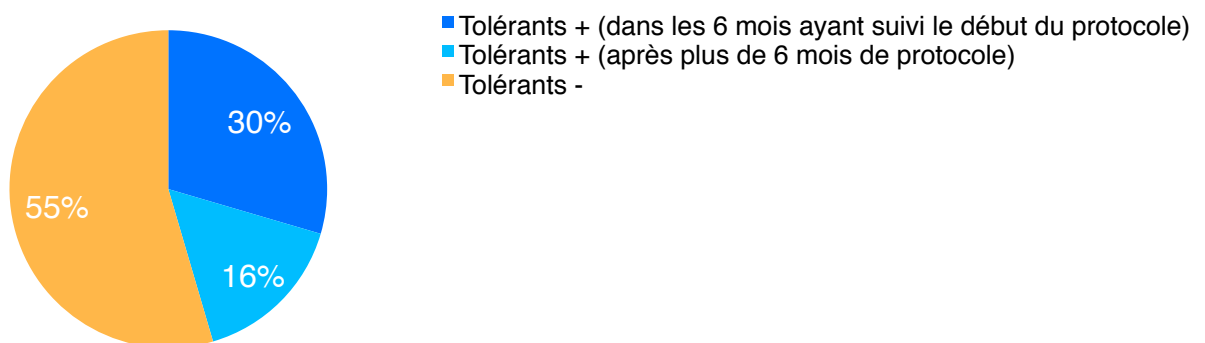


Figure 2 : Répartition de la population en fonction de leur acquisition de tolérance dans le temps

Parmi les vingt patients ayant acquis une tolérance, la durée médiane avant cette acquisition était de 6 mois (5,75 - 9,25 mois).

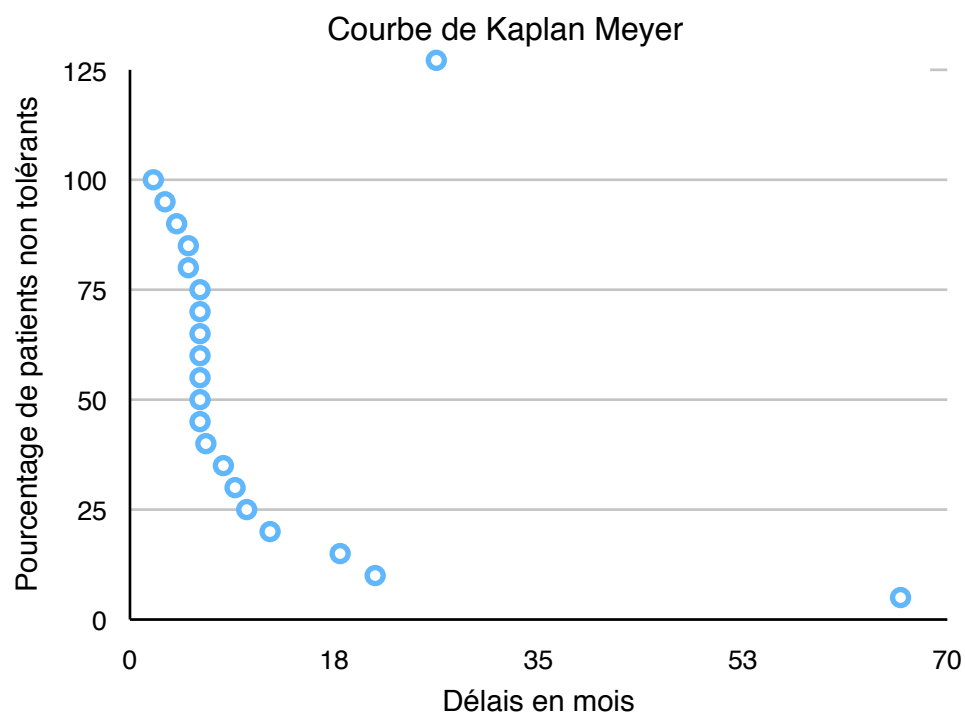


Figure 3 : Courbe de Kaplan Meyer : délais d'obtention d'une tolérance chez les patients tolérants

Parmi les patients n'ayant pas acquis de tolérance, la réaction retrouvée était dans 69,5% des cas (IC 90% 53 ; 86%) une réaction cutanée (type urticaire ou angio-oedème profond) et/ou une anaphylaxie sévère 39% (IC 90% 22 ; 56%) et/ou une dermatite atopique réactivée 30% (IC 90% 14 ; 46%). La quantité médiane de lait ingérée quotidiennement avant arrêt du protocole était de 2ml (1 - 22,5ml).

### 3.3. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE

L'ensemble des données est dans le tableau 1.

Tableau 1 : Descriptif de la population étudiée et résultats de l'analyse univariée

| Variable                                                    | Non tolérants<br>n = 24 | Tolérants<br>n = 20  | Pop. totale<br>n = 44 | p            |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| Nombre de patients (%)                                      | 54,5 {42 ; 67}          | 45,5 {33 ; 58}       |                       |              |
| Age au diagnostic APLV (mois)                               | 4,5 {2 ; 7,25}          | 3,5 {2 ; 6}          | 4 {2 ; 6,25}          | 0,56         |
| Sexe Ratio (H/F)                                            | 5                       | 1,22                 | 2,38                  |              |
| Antécédents familiaux d'atopie : - dermatite atopique (%)   | 25 {14 ; 36}            | 42 {29 ; 55}         | 32,5 {20 ; 45}        | 0,235        |
| - asthme (%)                                                | 25 {14 ; 36}            | 37 {25 ; 49}         | 30 {18 ; 42}          | 0,401        |
| - rhinoconjonctivite (%)                                    | 58 {45 ; 71}            | 68 {56 ; 80}         | 63 {51 ; 75}          | 0,497        |
| - autres allergies alimentaires (%)                         | 21 {11 ; 31}            | 26 {15 ; 37}         | 23 {12 ; 34}          | 0,673        |
| Antécédents personnels d'atopie : - dermatite atopique (%)  | 79 {0,69 ; 0,89}        | 75 {64 ; 86}         | 77 {66 ; 86}          | 0,743        |
| - asthme (%)                                                | 83 {0,73 ; 0,93}        | 60 {48 ; 72}         | 73 {62 ; 84}          | 0,084        |
| - rhinoconjonctivite (%)                                    | 50 {37 ; 63}            | 50 {37 ; 63}         | 50 {37 ; 63}          | 1            |
| - autres allergies alimentaires (%)                         | 87,5 {79 ; 96}          | 80 {0,70 - 0,90}     | 84 {75 ; 93}          | 0,498        |
| Durée de l'allaitement maternel (mois)                      | 3 {0,87 ; 7}            | 3 {2 ; 4,5}          | 3 {1,25 ; 6}          | 0,44         |
| Réaction initiale : - cutanée (%)                           | 57 {44 ; 70}            | 40 {28 ; 52}         | 50 {37 ; 63}          | 0            |
| - anaphylaxie sévère (%)                                    | <b>50 {37 ; 63}</b>     | <b>20 {10 ; 30}</b>  | <b>36 {24 ; 48}</b>   | <b>0,039</b> |
| - choc anaphylactique (%)                                   | 8,3 {1 ; 15}            | 5 {0 ; 11}           | 7 {1 ; 13}            | 0,662        |
| - dermatite atopique (%)                                    | 54 {41 ; 67}            | 50 {37 ; 63}         | 52 {39 ; 65}          |              |
| - forme digestive retardée (%)                              | 29 {17 ; 41}            | 20 {10 ; 30}         | 25 {14 ; 36}          |              |
| Dosage des IgE au lait de vache au diagnostic (kUI/l)       | 4,43 {1,69 ; 8,84}      | 19,65 {4,68 ; 40,87} | 7 {2,01 ; 31,22}      | 0,24         |
| Lait pendant régime d'éviction : - allaitement maternel (%) | 30 {18 ; 42}            | 26 {15 ; 37}         | 29 {17 ; 41}          | 0,769        |
| - hydrolysate PLV (%)                                       | 56 {43 ; 69}            | 53 {40 ; 66}         | 55 {42 ; 68}          | 0,801        |
| - hydrolysate de protéines de riz (%)                       | 17 {7 ; 27}             | 32 {20 ; 44}         | 24 {13 ; 35}          | 0,283        |
| - AA de synthèse (%)                                        | 17 {7 ; 27}             | 32 {20 ; 44}         | 24 {13 ; 35}          | 0,283        |
| Réaction au test de provocation oral : - cutanée (%)        | 83 {73 ; 93}            | 65 {53 ; 77}         | 75 {64 ; 86}          |              |
| - anaphylaxie sévère (%)                                    | 50 {37 ; 63}            | 50 {37 ; 63}         | 50 {37 ; 63}          |              |
| - choc anaphylactique (%)                                   | 1 {0 ; 4}               | 0                    | 2,2 {0 ; 6}           |              |
| Age au début du protocole d'accoutumance (années)           | 4,58 {3,45 ; 7,67}      | 3,5 {2,25 ; 5,95}    | 4 {2,67 ; 7,37}       | 0,13         |
| Dosage des IgE au début du protocole d'accoutumance :       |                         |                      |                       |              |
| - lait de vache (kUI/l)                                     | 17,1 {6,11 ; 52,48}     | 9,23 {5,35 ; 39,5}   | 16,5 {5,35 ; 42,8}    | 0,73         |
| - bêta lactoglobuline (kUI/l)                               | 2,89 {9,46 ; 6,60}      | 1,04 {0,60 ; 34,28}  | 2,8 {0,52 ; 10,52}    | 0,70         |
| - alpha lactalbumine(kUI/l)                                 | 8,27 {2,23 ; 14,13}     | 9,36 {1,48 ; 38,25}  | 8,23 {1,7 ; 16,9}     | 0,43         |
| - caséine (kUI/l)                                           | 17,1 {8,05 ; 25,85}     | 14,1 {1,82 ; 32,5}   | 16,47 {6,12 - 30,1}   | 0,40         |

## DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent que le taux de réussite du protocole d'acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache est de 45,5 % (IC 90% 33 ; 58%), avec une durée médiane avant cette acquisition de 6 mois (5,75 - 9,25 mois).

Ces données concordent avec une étude française (13) menée en 2014, qui retrouve un taux de réussite de 46% au CHU de Tours et 34% au CHU d'Angers, de même qu'avec une étude menée en Tunisie (17) en 2015 (44% de réussite), mais qui ne portait que sur 9 patients. Cependant, ces taux sont beaucoup moins bons que ceux retrouvés dans des études menées dans d'autres pays.

Une première étude, dirigée aux Etats-Unis en 2015 (14), incluant 57 sujets, divisés en un groupe «omaluzimab» et un groupe «placebo» retrouve 71,4% de tolérants dans le groupe placebo (n=20). Bien que l'omaluzimab n'ait pas permis de différence significative en terme d'acquisition de tolérance (88,9% de tolérants dans le groupe omaluzimab,  $p=0,18$ ), il existe une diminution significative des réactions secondaires (2,1% vs 16,1% ;  $p=0,0005$ ) ainsi que des réactions secondaires nécessitant un traitement (0% vs 3,8% ;  $p=0,0008$ ). Ce traitement pourrait peut-être dans l'avenir être proposé aux enfants présentant des réactions allergiques sévères lors des protocoles d'induction de tolérance.

Une autre étude, réalisée en Finlande en 2015 (16), cherchant à évaluer si le taux d'IgE au début du protocole d'induction de tolérance était un facteur pronostic, retrouve 72% de tolérants à 24 mois du début du protocole, cette étude incluait 77 enfants de plus de 5 ans.

Enfin, une étude menée en Israël, toujours en 2015 (15) et cherchant à identifier des facteurs pronostics de succès du protocole d'acquisition de tolérance retrouve 61,5% de tolérants, après avoir inclus 260 enfants de plus de 4 ans.

Ces différences de résultats pourraient s'expliquer par les hypothèses suivantes :

- Différences en terme d'ethnie : l'environnement module les allergies et, bien que cela ne soit pas encore complètement explicité, des phénotypes allergiques différents existent. Les allergènes moléculaires du lait de vache (Bos d4, d5, d6, d Lactoferrine, d8) expliquent déjà la tolérance ou non au lait cuit : la sensibilisation aux épitopes séquentiels, thermostables, rend les patients allergiques au lait cru comme cuit, alors que la sensibilisation aux épitopes conformationnels, dénaturés par la chaleur, permet aux patients de consommer du lait cuit (19). Les études sur les allergènes moléculaires de l'arachide ont montré des profils phénotypiques différents en fonction des régions d'origine des patients (20). On pourrait alors penser que ces différences existent également pour le lait de vache, avec un profil plus résistant en France qu'en Israël. D'autres études françaises nous éclaireraient sur ce point.
- Différences de protocole : il n'y a, pour le moment, pas d'uniformisation des protocoles en l'absence de consensus quelconque, cette pratique étant encore très récente. L'une des différences possibles ayant un impact important (non détaillé dans les publications) est le type de lait utilisé pour la réintroduction : lait cru, lait chauffé, lait cuit ou cuisiné. Or, comme nous venons de le voir, l'allergénécité du lait cuit est moindre par rapport au lait cru (21) en raison de la modification de la structure de certains épitopes à la chaleur. Une autre différence importante est la dose de départ ainsi que la vitesse d'augmentation : il est intéressant de découvrir que le protocole de l'étude israélienne (18) débute par un test de provocation oral permettant de mesurer le seuil de réactivité, c'est à dire la dernière dose de lait donnée au patient qui a provoqué une réaction allergique. Suite à cette mesure, la première dose de lait proposée dans le protocole d'induction de tolérance est adaptée, en général 1/10ème du seuil de réactivité. La recherche de facteurs pronostics dans cette étude montre (en analyse multivariée) qu'une dose initiale supérieure à 30mg de lait (soit 1ml) est un facteur pronostic favorable à une bonne réponse à l'immunothérapie orale (OR 4,6,  $p < 0,001$ ). Or, cela n'a pas été étudié

dans notre étude puisque cette pratique n'est pas courante aux CHU de Nantes et Angers. Parmi les 24 patients n'ayant pas acquis de tolérance, 11 ont présenté des réactions pour des quantités de lait inférieures ou égales à 1ml. Dans nos protocoles d'induction de tolérance, nous avons fait le choix d'aller jusqu'à une dose de 1ml sans atteindre le seuil réactogène afin d'éviter une réaction allergique sévère chez nos patients et ainsi pouvoir débiter la phase d'augmentation de doses à domicile avec le moins de stress possible chez l'enfant et ses parents.

- Différences en terme d'âge des patients inclus : les différentes études actuellement publiées sur le sujet et suscitées n'incluent que des enfants d'âge supérieur à 4 ans (âge minimum selon les études : 4 à 7 ans). Pourtant, l'objectif secondaire de notre étude était de déterminer l'existence d'éventuels facteurs pronostics de la réussite du protocole de tolérance et l'âge de l'enfant au début du protocole n'a pas été identifié parmi ces facteurs. Notre étude ne montre pas de différence significative liée à l'âge de l'enfant au début du protocole d'induction de tolérance ( $p=0,13$ ), et il ne semble pas raisonnable d'exclure cette partie de la population, tant le risque, pour eux, est élevé puisque la conscience du risque et les notions de présence du lait dans certains aliments ne sont pas encore acquises chez le jeune enfant. Notons que cela n'est pas une pratique isolée à nos 2 CHU mais bien une généralité en France, comme le montre le travail de Menet et Lamireau (22) qui retrouve un âge médian de 2 ans et demi pour la proposition d'un protocole de désensibilisation orale (étude réalisée sur 278 centres d'allergologie en France, CHU et CHG avec taux de réponse de 26,8%).

Dans notre étude, un seul facteur de risque d'échec est retrouvé : l'anaphylaxie sévère comme réaction initiale ( $p=0,039$ ). Pourtant cela ne semble pas se vérifier dans la littérature actuelle, cette donnée reste donc à considérer avec précautions et à réévaluer dans d'autres études.

Au contraire, parmi les facteurs de risque étudiés, l'antécédent personnel d'asthme ne semble pas statistiquement significatif, avec un  $p=0,084$ . Cependant, une étude menée en Israël (23) a montré que les patients présentant un asthme modéré ou sévère avaient un risque statistiquement significatif d'échec au protocole d'immunothérapie orale (51,5% vs 68,8%). Cette différence entre nos résultats peut sans doute être attribuée au manque de puissance de notre étude.

Cette étude est la première réalisée en France, et fait encore partie des premières réalisées sur le sujet. Elle a été réalisée en population, permettant de ne pas avoir de biais de sélection. Elle a en effet inclus tous les enfants suivis aux CHU de Nantes et Angers ayant bénéficié d'un protocole d'induction de tolérance. Seuls trois patients ont été perdus de vue.

C'est aussi la seule étude qui inclut des enfants de moins de 4 ans, bien qu'il n'existe pas de données actuellement faisant croire que les enfants de moins de 4 ans sont plus à risque que les plus âgés.

De plus, le critère de jugement principal choisi est un critère clair, précis, qui ne permet pas le doute. Certaines études ont choisi de faire la différence parmi les « tolérants » et les « tolérants partiels », c'est à dire pouvant ingérer une quantité de lait de moins de 200ml mais supérieure à un seuil, souvent 5ml, mais qui n'est pas défini de façon consensuelle. (24)

La limite de cette étude est son manque de puissance du fait de la faible population, bien que de nombreuses études sur le sujet aient inclus un nombre de patients moindre. Cela nous limite pour conclure sur les potentiels facteurs pronostics que l'on pourrait retrouver.

Une autre limite est le caractère subjectif des effets indésirables présentés par l'enfant au cours de son protocole : asthénie plus marquée, apparition d'une otite moyenne aigüe dans les semaines suivant le début du protocole... Bien que les conduites à tenir soient codifiées par les équipes des CHU auprès des parents (appel du référent, diminution d'un palier), le stress induit par le

protocole, notamment chez les enfants aux antécédents de réactions anaphylactiques sévères, amènent parfois à arrêter le protocole et à conclure à un échec, probablement de façon inappropriée. Ces protocoles sont donc pour l'instant réservés aux équipes entraînées à l'allergie alimentaire de l'enfant et capables d'initier, de suivre et d'évaluer la poursuite ou l'arrêt du protocole. En effet, il s'agit d'enfants à risque d'anaphylaxie sévère et cela nécessite une disponibilité journalière des équipes d'allergologie. (23)

Pour l'avenir, cette étude va se poursuivre afin de continuer à inclure des enfants, pour augmenter la puissance de nos résultats et trouver des facteurs de bon ou mauvais pronostic d'acquisition de tolérance. Nous espérons aussi pouvoir inclure prochainement les enfants de l'inter-région (Tours, Rennes, Brest, Poitiers...). Ceci permettra aussi sans doute d'améliorer nos pratiques, voire de proposer un protocole validé à tous les centres d'allergologie.

## **CONCLUSION**

Notre étude permet d'avoir une première notion des données françaises sur les protocoles de tolérance aux protéines de lait de vache. Elle ne met pas en évidence de facteurs pronostics spécifiques, permettant aux praticiens de proposer ces protocoles à une large population. L'acquisition de la tolérance permet une réelle augmentation de la qualité de vie chez ces patients.

Il sera intéressant de poursuivre notre étude afin d'inclure plus de patients, d'augmenter la puissance, de confirmer nos données, et d'explorer les déterminants possibles.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes ayant apporté leur aide dans la réalisation de cette thèse, tout particulièrement Madame le Docteur Hélène Colas, ma directrice de thèse, pour ses conseils avisés et sa disponibilité.

Je remercie également Madame le Docteur Martine Drouet et Madame le Docteur Anne Hoppe, ainsi que leur équipe, pour leur disponibilité et leur gentillesse sur le CHU d'Angers.

Je remercie Madame le Professeur Christèle Gras Leguen d'avoir accepté d'encadrer la soutenance de ma thèse ainsi que son attention à l'égard de l'ensemble des internes de pédiatrie.

Je remercie Madame le Docteur Elise Launay d'avoir accepté d'être présente à ma soutenance de thèse et pour son aide précieuse pour l'analyse statistique de mes résultats, ainsi que dans mes autres projets.

Je remercie Monsieur le Professeur Jean Christophe Rozé d'avoir accepté d'être présent à ma soutenance de thèse et de m'avoir fait découvrir la néonatalogie et la réanimation pédiatrique.

## REFERENCES

1. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 33–7.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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: 221–229
3. C. Dupont, Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache, *Archives de Pédiatrie*, 2011; 18: 79-94
4. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 808–22.
5. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15: 23–8.
6. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1597–603
7. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 869–75.
8. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 35–49
9. C. Feuillet-Dassonval, T. Baranes, E. Bidat et al. Induction de tolérance orale aux aliments chez l'enfant : aspects pratiques. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008; 48: 533–538

10. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980–7.
11. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343–7.
12. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J et al., Oral immunotherapy for milk allergy, *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14
13. Leuret O, Faure N, Hoarau C et al. Accoutumance au lait de vache, comparaison de l'expérience de deux CHU Français, *Revue Française d'Allergologie*, 2015: 220
14. Wood RA, Plaut M, Sampson HA et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2015
15. Levy MB, Nachson L, Katz Y et al. Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy, *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 112: 58 - 63.
16. Kuitunen M, Englund H, Mäkelä MJ et al. High IgE levels to alpha-lactalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy, *Allergy* 2015; 70: 955 - 62
17. Ben Saad S, Daghfous H, Tritar F et al. L'immunothérapie orale au lait de vache : résultats et complications, *Revue Française d'Allergologie*, 2015: 70
18. Feldman M, Andrex Bird J, Oral immunotherapy for food allergy, ready for prime time? Heated egg and milk, *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014; 14: 436
19. Kim JS, Moschier EL, Sampson HA et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-31
20. Nicolaou N, Custovic A, Molecular diagnosis of peanut and legume allergy, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011; 11: 222-8

- 21.Menet D, Lamireau T. Enquête sur les pratiques de réintroduction du lait dans l'allergie aux protéines de lait de vache dans les centres hospitaliers français, Archives de pédiatrie 2013: 1205-1211.
- 22.Luyt D, Ball H, Clark AT et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy, Clinical & Experimental Allergie, 2014: 44: 642-72
- 23.Elizur A, Nachshon L, Katz Y et al. Oral immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long term outcome according to asthma status, Ann Allergy Asthma Immunol. 2015: 114: 240-4
- 24.Tang MLK, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2013: 24: 512-52

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)

NOM : KEOGH

Prénom : Lucy

**Titre de Thèse :** Acquisition de tolérance aux protéines de lait de vache chez les enfants présentant une allergie IgE médiée : probabilité de succès et facteurs pronostics.

---

#### RESUME (10 lignes)

Le taux de guérison spontanée de l'APLV à l'âge de 3 ans est de 87%. En son absence, le protocole d'acquisition de tolérance permet de pouvoir consommer à nouveau des PLV. L'objectif de cette étude est de déterminer le taux de réussite de ces protocoles aux CHU de Nantes et Angers dans le temps.

Tous les patients suivis au CHU de Nantes et Angers pour une APLV IgE médiée à qui un protocole d'acquisition de tolérance a été proposé ont été inclus. La première phase du protocole avait lieu en hospitalisation (1,61ml PLV) puis la suite à domicile avec augmentation par paliers.

44 patients ont été inclus (3 perdus de vue), dont 20 étaient tolérants (45,5%) et 24 non tolérants. La durée médiane avant cette acquisition était de 6 mois (5,75 - 9,25 mois). Un seul facteur de risque d'échec a été identifié : une réaction initiale de type anaphylaxie sévère ( $p=0,039$ ).

Le taux de réussite du protocole retrouvé dans notre étude (45,5%) est inférieur à celui retrouvé dans d'autres études internationales. Cela peut s'expliquer par des différences entre les protocoles mais aussi entre les phénotypes patients.

---

#### MOTS-CLES

allergie alimentaire, lait, protéines de lait de vache, accoutumance, tolérance, enfant, immunothérapie orale, anaphylaxie, IgE