

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1550

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Geoffroy PETIT

Le 14 septembre 2015

Immunothérapie orale chez l'enfant allergique
aux protéines de lait de vache IgE médiée :
Expérience toulousaine

Directeur de thèse : Dr Audrey MARTIN-BLONDEL

JURY

Monsieur le Professeur Jean Pierre OLIVES

Président

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Assesseur

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Assesseur

Madame le Docteur Audrey MARTIN-BLONDEL

Assesseur

Madame le Docteur Anne BROUE-CHABBERT

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, add
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STŌWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Olives

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pédiatrie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, et je vous en remercie.

Je garde un très bon souvenir de mon stage dans votre service de Gastro entérologie pédiatrique. Votre dévouement pour le métier de pédiatre, votre gentillesse et la façon de partager vos connaissances avec humour restent des modèles pour moi.

Je vous prie de croire à ma gratitude et à mon profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Audrey Martin-Blondel

Praticien Hospitalier

Pédiatre

Quand je t'ai demandé de m'aider à trouver mon sujet de thèse et d'en prendre la direction, tu as dit oui de suite.

Tu as toujours été là pour moi dans mes moments difficiles, depuis le début de mon internat jusqu'à ce travail de thèse.

Tes conseils et tes critiques ont toujours été constructifs, et m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui.

Je ne te remercierai jamais assez.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Alain Didier

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pneumo-allergologue

Vous avez accepté avec gentillesse de juger ce travail, et je vous en remercie.
Je ne pouvais me passer de votre œil expert pour ce sujet d'allergologie.
Je vous prie de croire à mon profond respect.

Monsieur le Professeur Yves Chaix

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pédiatre

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail sur un sujet qui n'est pas votre prédilection. J'ai pu apprécier au cours de mon stage en neurologie pédiatrique la qualité de votre enseignement, de votre expérience de pédiatre et de votre humanisme. Je tiens à vous exprimer mon estime et mon profond respect.

Madame le Docteur Anne Broué-Chabbert

Praticien Hospitalier
Pédiatre

Tu me fais le plaisir de participer au jury de ma thèse. Je voulais te remercier d'avoir partagé ton expérience d'allergologue et de pédiatre, ainsi que ta bonne humeur contagieuse, au cours de mes stages dans le service.

Remerciements particuliers

Au Docteur Adeline Gallini, assistante hospitalo-universitaire, et à Rebecca Billette de Villemur, interne, du service d'épidémiologie, Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche du CHU de Toulouse, pour leur compétence, leur aide et leur disponibilité.

Aux équipes de B2, E2, des urgences et de Réa-néonatal de l'hôpital des enfants de Toulouse pour les moments de joies partagés !

A toutes les secrétaires qui m'ont accompagné au cours de mes stages, particulièrement à Claudine pour son aide précieuse.

A l'équipe médicale de pneumologie pédiatrie, notamment à François Brémont pour son aide, sa gentillesse et pour son dévouement professionnel.

A Fabienne Rancé pour sa gentillesse et sa passion pour l'allergologie, partie trop vite.

A tous mes chefs de clinique et praticiens hospitaliers qui m'ont appris leur métier de pédiatre et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de l'hôpital de Rodez pour leur gentillesse et leur accueil.

A Pascal et Julie pour leur aide et leur soutien.

Enfin à tous mes co internes, notamment mes sœurs de promotion : Catie, Caro, Dodie, Céline, Auré, Eloïse, Marie (avec tous mes vœux de bonheur) et Lieselot.

A mes proches, merci

A ma mère Sylvie et mon père Gérard, pour mon enfance heureuse au cours de laquelle je n'ai manqué de rien et qui m'ont aidé à construire ma vie d'adulte.

A ma sœur Amandine et son mari Yohann, qui ont une bonne raison de ne pas être présents puisqu'ils font de moi un tonton comblé grâce au petit Maël.

A ma grand-mère Huguette et mes grands-parents Josiane et René, merci pour le soutien et l'amour qu'ils me portent.

A mon parrain, marraine, oncles et tantes, cousins et cousines pour tous les bons moments passés à vos côtés.

A mes amis proches de la faculté de médecine de Reims : Tieu, Nico et François.

Enfin à doudou Nelly pour m'avoir supporté ces derniers mois (et depuis 2 ans !), et pour m'avoir toujours soutenu. Pour tous les moments passés, présents et futurs à tes côtés. Je te suivrai au bout du monde !

Table des matières

1. Introduction	16
1.1 Histoire naturelle de l'APLV	16
1.2 Physiopathologie	17
1.3 Méthodes diagnostiques	21
1.3.1 Anamnèse et symptomatologie	21
1.3.2 Tests cutanés et biologie	22
1.3.3 Test de provocation par voie orale	24
1.3.3.1 Principe.....	24
1.3.3.2 Modalités	25
1.3.3.3 « l'effet matrice »	27
1.4 Prise en charge thérapeutique	28
1.4.1 Eviction et éducation thérapeutique.....	28
1.4.2 Immunothérapie spécifique	29
1.4.2.1 Différentes approches.....	29
1.4.2.2 l'immunothérapie orale sur le CHU de Toulouse	33
1.5 Hypothèse	35
2. Matériel et Méthodes	36
2.1 Population	36
2.1.1 critères d'inclusion.....	36
2.1.2 répartition des patients	36
2.1.3 critères de non inclusion et d'exclusion	36
2.2 Recueil de données	37
2.3 Déroulement de l'étude	38
2.4 Critère de jugement.....	40
2.5 Analyse statistique	40
3. Résultats	41
3.1 Caractéristiques de la population.....	41
3.1.1 Analyse quantitative	43
3.1.2 Analyse qualitative	43

3.2	Acquisition de la tolérance	46
3.2.1	A 12 mois	46
3.2.2	A 18 et 24 mois	47
3.3	Désensibilisation	49
3.4	Facteurs de persistance d'allergie	52
3.4.1	Choix du test de provocation par voie orale.....	52
3.4.2	Taux initial d'IgE spécifiques à la caséine	53
3.4.3	Age de l'enfant	54
4.	Discussion	56
4.1	Population	56
4.1.1	Profil de sévérité	57
4.1.2	Age de guérison	57
4.2	Acquisition de tolérance	58
4.3	Désensibilisation	59
4.4	Effets indésirables au cours de l'ITO	60
4.4.1	Dans le groupe « petit beurre »	60
4.4.2	Dans le groupe « réactogène »	60
4.4.3	Dans le groupe « ITSL »	61
4.4.4	Dans la littérature	61
4.5	Facteurs associés à une « non tolérance »	62
4.6	Réflexions	63
4.7	Evolution des pratiques.....	64
5.	Conclusion.....	66
6.	Bibliographie.....	67
7.	Annexes	74
8.	Résumé	78

Table des illustrations

Figures :

<u>Figure 1</u> :	classification des allergies alimentaires adaptée d'après <i>Johansson</i> ...	17
<u>Figure 2</u> :	rôle des lymphocytes T régulateurs, d'après <i>Romagnani</i> , adapté par <i>A. Martin-Blondel</i>	18
<u>Figure 3</u> :	cascade immunologique Th1 et Th2 après exposition allergénique. <i>Extrait eallergo.net</i>	19
<u>Figure 4</u> :	mécanismes des différentes formes d'immunothérapie en allergie alimentaire	32
<u>Figure 5</u> :	mise en place du protocole TPO-ITO	34
<u>Figure 6</u> :	répartition des patients	41
<u>Figure 7a</u> :	histogramme de l'acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois pour le groupe « TPO petit beurre »	48
<u>Figure 7b</u> :	histogramme de l'acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois pour le groupe « TPO réactogène »	48
<u>Figure 8</u> :	histogramme des doses en PLV consommées quotidiennement, à l'inclusion (t0), 12, 18 et 24 mois.	
	8a : pour l'ensemble de la population	50
	8b : pour le groupe TPO réactogène	50
	8c : pour le groupe TPO petit beurre	51
	8d : pour le groupe ITSL	51

Tableaux :

<u>Tableau 1</u> :	caractéristiques de la population.....	42
<u>Tableau 2</u> :	acquisition de la tolérance chez les 52 sujets inclus	46
<u>Tableau 3</u> :	acquisition de la tolérance à 12 mois	46
<u>Tableau 4a</u> :	acquisition de la tolérance à 18 mois pour les 3 groupes.....	47
<u>Tableau 4b</u> :	acquisition de la tolérance à 24 mois pour les 3 groupes.....	47
<u>Tableau 5</u> :	doses de PLV consommées quotidiennement sans réaction au cours du suivi, en millilitres.....	49
<u>Tableau 6a</u> :	acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois entre les patients du groupe « réactogène » et « petit beurre » avec un taux IgE spécifique à la caséine initial inférieur à 13 kUI/L.....	53
<u>Tableau 6b</u> :	acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois entre les patients du groupe « réactogène » et « petit beurre » avec un taux IgE spécifique à la caséine initiale \geq à 13 kUI/L.....	53
<u>Tableau 7</u> :	taux d'IgE spécifique à la caséine exprimé en médiane avec le 1 ^{er} et 3 ^e quartile, en fonction du taux de guérison à 12 mois.....	53
<u>Tableau 8</u> :	acquisition de la tolérance à 12 mois en fonction du taux d'IgE spécifique à la caséine.....	54
<u>Tableau 9</u> :	âge de l'enfant exprimé en années avec la médiane, le 1 ^{er} et 3 ^e quartile, en fonction de la tolérance à 12 mois.....	54
<u>Tableau 10</u> :	acquisition de la tolérance à 12 mois en fonction de l'âge de l'enfant.....	55

Abréviations

AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens

APLV : allergie aux protéines de lait de vache

DEMM 25-75 : débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée.

DCR : dose cumulée réactogène

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

Foxp3 : Forkhead box P3

GALT : Gastro-intestinal Associated Lymphoid Tissue

IgE : Immunoglobulines E

IgG : Immunoglobulines G

IL : Interleukine

ITO : Immunothérapie orale/induction de tolérance orale

ITSL : Immunothérapie par voie sublinguale

LT reg : Lymphocytes T régulateurs

PLV : protéines de lait de vache

TCA : tests cutanés d'allergie

Th : T helper cell

TPO : test de provocation par voie orale

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

1. Introduction

1.1 Histoire naturelle de l'allergie aux protéines de lait de vache

L'allergie alimentaire est un problème de santé publique dans les pays industrialisés. L'incidence est estimée à 4 % pour la population adulte et 8 % pour les enfants (1). Elle a doublé sur les 10 dernières années (2).

Parmi les 170 allergènes alimentaires identifiés, les protéines de lait de vache (PLV) sont les premières responsables d'allergie alimentaire chez l'enfant en âge préscolaire.

Le diagnostic d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est largement rapporté mais plus rarement confirmé. Une méta analyse européenne a estimé la prévalence de l'APLV en pédiatrie (0-17 ans) entre 2000 et 2012 : le diagnostic suspecté sur la seule clinique est reporté chez 17.3 % des sujets, contre 3,6 % en y associant la biologie (dosage des IgE spécifiques aux protéines de lait de vache), pour 1 à 2.6 % de TPO au lait de vache positif (3). L'organisation mondiale de l'allergie relève une prévalence entre 0.6 et 2.5% pour 2010 dans la population des pays industrialisés (4).

Les protéines de lait de vache sont les premiers allergènes auxquels le nourrisson est exposé. Le retentissement clinique est précoce dans les premiers mois de vie.

Le taux de guérison pour l'APLV est plutôt favorable par rapport aux autres allergènes. La tolérance peut apparaître à partir de 9 à 12 mois de vie, avec une médiane aux alentours de 3 à 5 ans, pour atteindre un taux de 80% à 8 ans (2).

Au delà de 10 ans l'acquisition d'une tolérance est beaucoup plus rare (3) (4).

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que l'APLV guérit plus tardivement qu'antérieurement décrit avec 90% de guérison en âge préscolaire (5). *Skripak et al* ont retrouvé des taux de guérison plus tardifs et moins favorables avec respectivement 19% d'enfants tolérants à 4 ans, 42% à 8 ans, 64% à 12 ans et 79% à 16 ans (6).

Ces auteurs ont souligné qu'une tolérance pouvait s'acquérir à tout âge jusqu'à 16 ans. Cependant ces résultats doivent prendre en compte que ces patients sont issus d'un centre de référence en allergologie avec des patients allergiques sévères.

Plusieurs facteurs prédictifs de persistance de l'APLV ont été identifiés dans ces études :

Parmi ces facteurs de « mauvais pronostics » : un antécédent de réaction anaphylactique ou une faible dose réactogène, un asthme et/ou rhinite allergiques associés (6). Et au niveau paraclinique : une forte sensibilisation à la caséine en test cutané d'allergie (TCA) et en biologie, ainsi qu'un taux d'IgE spécifiques au lait de vache supérieur à 15 kUI/l (6). On retrouve aussi avec une significativité variable selon les études une dermatite atopique dans les 2 premières années de vie.

Le sexe, la présence d'autres allergies alimentaires ou les antécédents familiaux ne sont pas reconnus comme facteurs péjoratifs dans l'APLV.

1.2 Physiopathologie

Les allergènes du lait de vache correspondent à différentes protéines : les caséines (80%), et les protéines du lactosérum (20%).

Les caséines sont des allergènes majeurs, thermorésistantes et plus fréquemment rencontrées dans les allergies persistantes et sévères. Elles vont s'organiser en complexes globulaires en suspension dans le lactosérum, avec une couche hydrophile périphérique et un cœur hydrophobe. Pendant la digestion, sous l'effet des protéases et exopeptidases, des sites allergéniques hydrophobes masqués seront découverts.

L'APLV se déclare majoritairement chez le nourrisson, au sevrage de l'allaitement maternel. Les manifestations cliniques sont variées et dépendent du caractère immunologique ou non de l'allergie (*cf figure 1*).

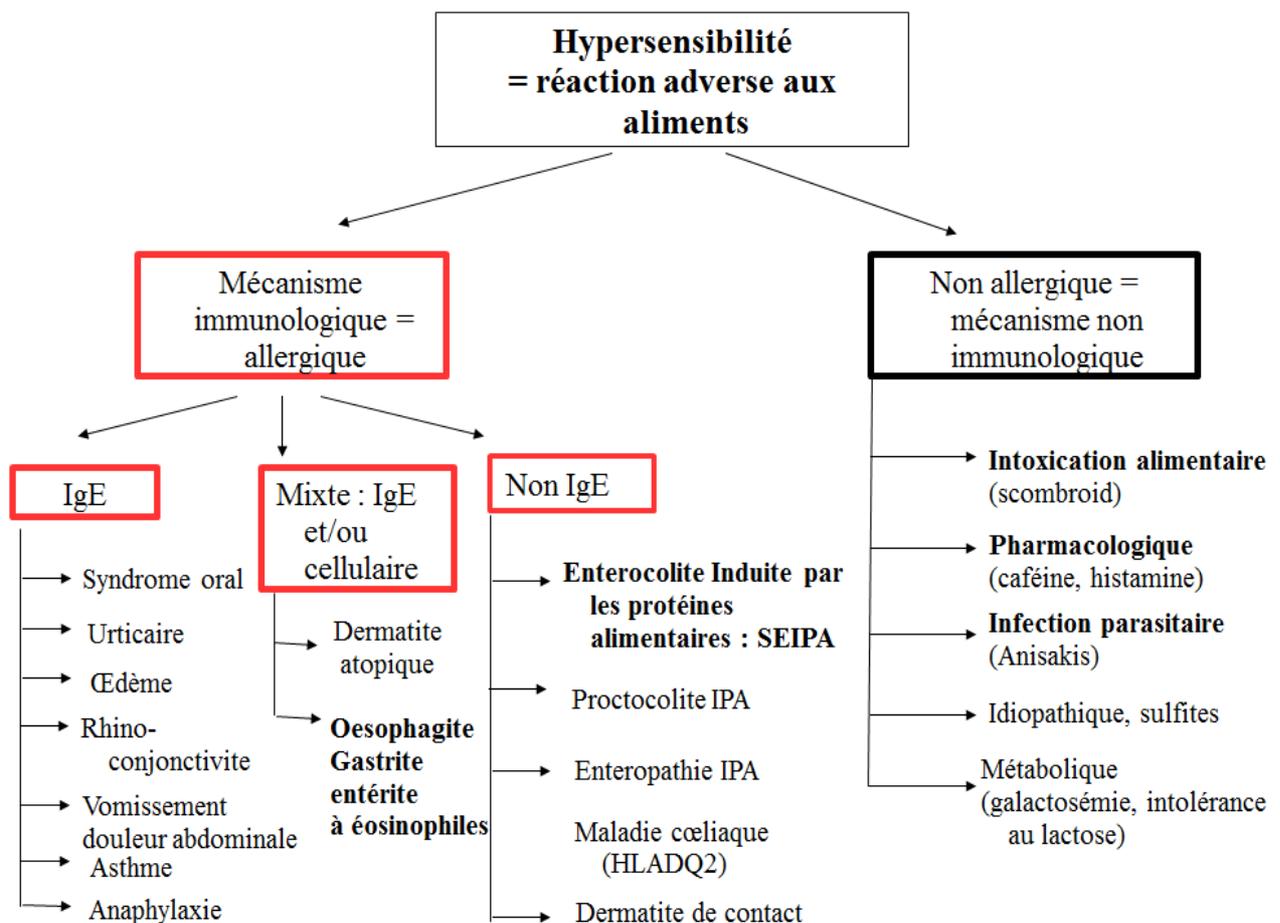


Figure 1 : classification des allergies alimentaires adaptée d'après Johansson (7).

L'APLV est définie par l'absence de tolérance orale vis-à-vis des PLV.

Les formes immunologiques dites « IgE médiées », correspondant à l'hypersensibilité de type 1 de la classification Gell et Coombs, représentent les formes les plus sévères.

La tolérance orale des aliments, antigènes exogènes, chez l'individu non allergique, siège localement au niveau du tube digestif, dans les tissus lymphoïdes du GALT. Elle résulte de l'interaction entre l'immunité innée et adaptative.

Les cellules présentatrices d'antigènes de la lamina propria, représentées par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), CD103+ dites « tolérogènes », captent l'antigène par leur récepteur aux chemokines (CCR7), migrent vers les nœuds lymphatiques mésentériques et le présentent aux LT naïfs. *Hadis* suggère que c'est le cumul de plusieurs mécanismes (rôle de certaines molécules d'adhésion et de dérivés de l'acide rétinoïque, vitamine A, produites par les pDC) qui va favoriser la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs (LT reg) par l'induction de l'expression du facteur de transcription Forkhead box P3 (Foxp3) (8). Ces LT reg inhibent la sensibilisation vis à vis des aliments : effet supprimeur en particulier sur les LT Th2, les plasmocytes, les mastocytes et basophiles, et sur l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de co-stimulation exprimées par les cellules dendritiques. (cf figure 2)

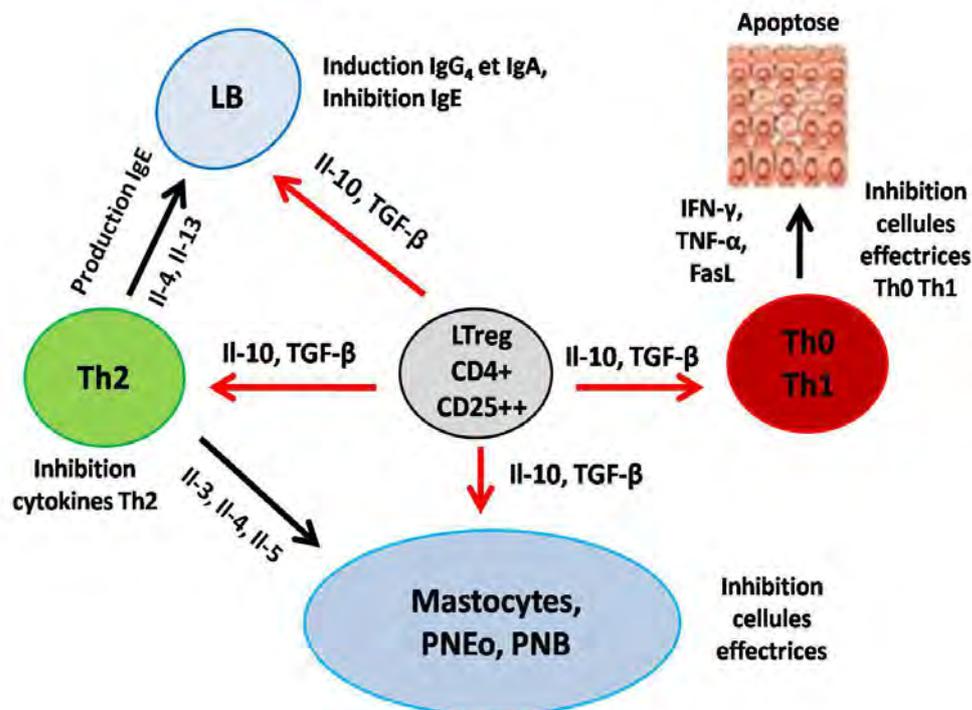


Figure 2 : rôle des lymphocytes T régulateurs, d'après Romagnani (9), adapté par A. Martin-Blondel (10)

Dans l'APLV IgE médiée, la tolérance orale n'a pas pu se développer normalement lors du premier contact. Les allergènes sont présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes T naïfs, qui, dans un environnement cytokinique Th2 (IL4), vont se différencier en CD4 Th2 activés (8). Ceux-ci vont à leur tour activer les lymphocytes B, entraînant une induction de leur différenciation terminale en plasmocytes sécréteurs d'IgE spécifiques d'allergène. (cf figure 3)

Ces IgE vont se fixer sur leur récepteur spécifique FcεRI sur les mastocytes et basophiles. Lors du deuxième contact, les allergènes se fixent sur les IgE, elles mêmes fixées sur leur récepteur spécifique, et le pontage de deux IgE délivre un signal d'activation à la cellule cible qui pourra libérer ses médiateurs responsables des symptômes de l'allergie.

Les réactions allergiques IgE médiées seront donc immédiates, et pourront toucher la peau (angioedème, urticaire), les muqueuses ORL, respiratoires et digestives.

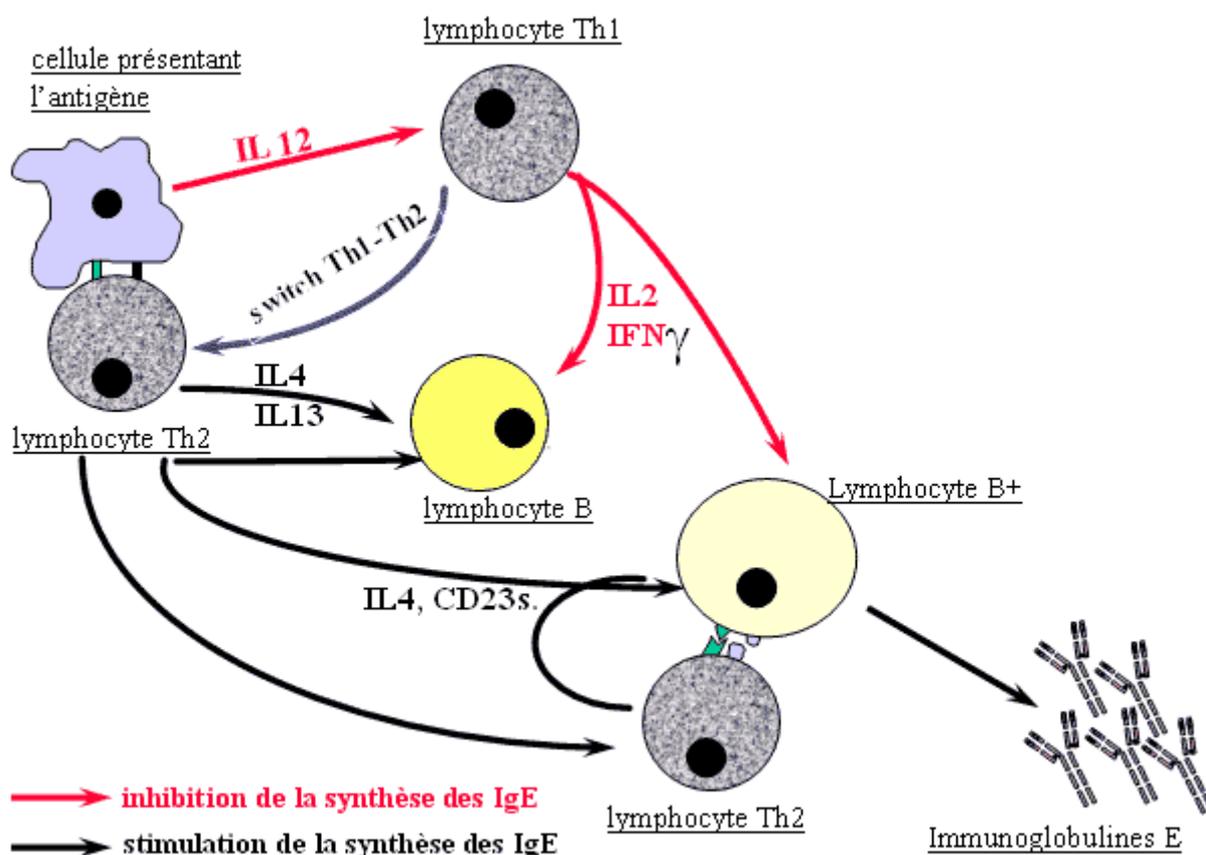


Figure 3 : cascade immunologique Th1et Th2 après exposition allergénique.
Extrait eallergo.net

Des facteurs favorisant l'allergie alimentaire sont connus. D'une part des facteurs liés à l'hôte, avec en premier lieu la prédisposition génétique. L'eczéma est en effet responsable de dommages de la barrière épithéliale cutanée augmentant le risque de sensibilisation par voie épicutanée. Certaines mutations avec perte de fonction de la filaggrine retrouvées dans l'eczéma, peuvent contribuer à l'augmentation du risque d'allergie alimentaire (11). D'autres gènes candidats sont à l'étude.

Deuxièmement, les mécanismes épigénétiques, régulant l'expression des gènes, pouvant être combinés à des facteurs environnementaux, émergent largement depuis quelques années. *Martino* et *Hadis* par exemple, suggèrent que la méthylation de l'ADN de LT CD4+, et en particulier du promoteur du gène de *Foxp3*, inhibe la différenciation du LT CD4+ naïf en LT reg (8)(12).

D'autre part des facteurs de risque environnementaux ont été décrits. Certains pouvant favoriser la méthylation de l'ADN : carence en vitamine A, excès de folates, mais aussi le stress (12).

D'autres sont habituellement cités comme les facteurs nutritionnels : une carence en vitamine D, l'absence d'allaitement maternel, ou d'une durée trop courte (moins de 4 mois), un âge d'exposition tardif (importance de la « fenêtre » de diversification alimentaire), et l'importance de la flore commensale ou exogène (11).

Enfin de multiples autres mécanismes sont à l'étude : activateurs de l'immunité innée, un *Platelet Activating factor* sérique (PAF) bas, d'autres sources d'IL4 induisant une réponse Th2 tels les basophiles (13), le rôle des cellules lymphoïdes innées de type 2 GATA-3+ producteurs d'IL4, 5 et 13 (14), le rôle de sphingolipides du lait pouvant activer directement des cellules Natural Killer T (*invariant NKT*) sécrétrices d'IL4 et 13 (15).

Les autres mécanismes allergiques immunologiques rencontrés dans l'APLV peuvent être « mixtes » ou « non IgE médiés ».

Les cas de dermatite atopique ou œsophagite/gastrite/entérite à éosinophiles sont classés dans les formes mixtes, avec une présentation clinique chronique.

Concernant les formes non IgE médiées, on va retrouver le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires. Ce syndrome peut mimer les réactions IgE médiées : après un diagnostic « d'intolérance digestive » aux PLV, et une période d'éviction, la réintroduction peut entraîner un tableau sévère de déshydratation aigue sur vomissement/diarrhée avec choc hypovolémique. Ces symptômes seront plus retardés que dans les réactions IgE médiées, avec un intervalle de 2 à 10h après ingestion.

Enfin les réactions de mécanismes non immunologiques constituent un diagnostic différentiel de l'allergie. Notamment l'intolérance au lactose pour l'APLV.

1.3 Méthodes diagnostiques

1.3.1 Anamnèse et symptomatologie

Le diagnostic d'APLV est suspecté sur l'histoire clinique.

L'APLV IgE médiée va se manifester classiquement chez le nourrisson au sevrage de l'allaitement maternel, ou après un temps d'exposition aux protéines de lait de vache.

Les principaux symptômes retrouvés sont cutanés (50 à 85%), digestifs (46 à 60%), puis respiratoires (14% à 30%) et ORL (6%) (5)(6).

Les signes cutanés peuvent être immédiats : urticaire, angioedème, œdème des extrémités, éruption érythémateuse non spécifique, prurit généralisé ou touchant les extrémités particulièrement dans les formes sévères. Les signes cutanés chroniques sont représentés par l'eczéma.

Un tiers des dermatites atopiques mèneront au diagnostic d'APLV, notamment en cas de pharmaco-résistance. Et 50% des nourrissons APLV de moins d'un an présentent un eczéma atopique (4).

Les signes digestifs sont moins spécifiques. De survenue immédiate comme les vomissements, diarrhées, dégoût ou syndrome oral chez le plus grand enfant. Les symptômes chroniques se manifestent par une dénutrition avec cassure staturo-pondérale.

Des signes plus subjectifs comme le reflux gastro-œsophagien, les douleurs abdominales ou la constipation peuvent être au premier plan.

Les signes de l'atteinte des voies aériennes supérieures sont spécifiques et objectifs : rhinite, obstruction nasale, éternuement, conjonctivite, atteinte laryngée (stridor, modification de la voix) ou dyspnée laryngée.

L'atteinte des voies aériennes basses est plutôt rencontrée chez le grand enfant avec : toux, bronchospasme, dyspnée, asthme aigu.

L'anaphylaxie, définie par *Sampson* (16) correspond à l'atteinte sévère d'au moins 2 organes (cutané, digestif, respiratoire) et/ou à l'apparition d'un collapsus avec hypotension, quelques minutes ou heures après l'exposition à l'allergène.

Les réactions anaphylactiques correspondent plus souvent à une réaction systémique sévère, et plus rarement un asthme ou un angioedème laryngé isolé.

Elles concernent davantage les grands enfants au delà de 5 ans, mais les malaises avec hypotension peuvent être parfois inauguraux chez le nourrisson.

Les dernières données du réseau d'allergo-vigilance de juin 2015 regroupant les cas d'anaphylaxie déclarés en 2014 retrouvent une incidence de 8% pour les PLV après arachide 25%, fruits à coque 23%, légumineuses 10%, et devant l'œuf 5,5% (17).

Si l'on suspecte une APLV IgE médiée devant des symptômes immédiats et objectifs, une confirmation paraclinique sera nécessaire.

Devant des symptômes évoquant une APLV non IgE médiée, comme la dermatite atopique, une épreuve d'éviction (4 à 6 semaines) et réintroduction va permettre de confirmer ce diagnostic. Le cas échéant le test de provocation sera le test diagnostique de référence.

1.3.2 Tests cutanés et biologie

Les premiers examens pour l'exploration d'une hypersensibilité immédiate sont les TCA et le dosage des IgE spécifiques sériques.

Les TCA sont réalisés selon la méthode des prick tests.

Ils consistent à mettre en contact un allergène au niveau du derme avec les mastocytes qui possèdent à leur surface des IgE spécifiques : l'interaction provoque la dégranulation du mastocyte, le signe clinique observé correspond à la triade de Lewis : œdème, érythème et prurit.

Il est préférable d'utiliser des extraits natifs : le lait de vache, le beurre. La caséine peut être testée à l'aide d'un extrait commercial.

Les traitements anti allergiques (anti histaminique/corticoïdes) peuvent être responsables de faux négatifs.

Une goutte d'extrait de lait de vache est déposée en peau saine. Une piqûre par lancette standardisée est réalisée à travers la goutte. Les TCA sont lus 20 mn après, comparés à un témoin négatif (solution salée) et un témoin positif à base d'histamine ou de codéine. Le TCA est positif si le diamètre de la papule est supérieur à 3mm et à plus de 50% du témoin positif.

Le TCA à un extrait natif a une excellente valeur prédictive négative, et permet presque toujours d'infirmier une APLV IgE médiée.

Certaines études ont montré que le TCA au lait de vache peut avoir une bonne valeur prédictive positive pour un test de réintroduction : 95% pour un TCA > 5mm pour *Eigenmann et al* (18) ; 99% pour une valeur > 8mm pour *Sporik* (19) et 95% pour un TCA au lait de vache frais > 15mm pour *Calvani* (20).

Cependant ces valeurs sont variables entre les différentes études. La sensibilité des TCA reste faible et ils ne peuvent servir seuls pour le diagnostic d'APLV (2).

Le dosage biologique des IgE spécifiques est réalisé par des méthodes immuno-enzymatiques (Immulite) ou Fluoro-immuno-enzymatiques (ImmunoCAP de ThermoFisher, utilisé au CHU Toulouse). Leur limite de détection est de 0,1kUI/L, le seuil possible de significativité clinique est de 0,35 kUI/L.

Des valeurs prédictives positives de 95% ont été retrouvées pour des seuils d'IgE spécifiques au lait de vache de 5 kUI/l pour *Garcia-Ara* (21), à 15 kUI/l (22) ou 32 kUI/l (23) pour *Sampson* et 88.8 kUI/l pour *Celik Bilgili* (24).

L'utilisation de valeurs seuils, étant donné leur grande variabilité selon l'âge et la population, n'est pas recommandée en routine.

Notre équipe avait mis en évidence une stratégie combinée lors d'une étude préliminaire en 2008. La combinaison des TCA à l'extrait natif de lait de vache au seuil de 3mm, et à l'extrait de caséine au seuil de 4mm, associée au dosage des IgE spécifiques anti caséine au seuil de 10,6 kUI/L avait une valeur prédictive positive et une spécificité de 100% (10).

Ces dosages biologiques d'IgE ou prick tests au lait de vache et caséine ne suffisent pas, seuls, à préjuger de la sévérité de l'APLV en termes de réactions cliniques.

Un dosage persistant d'IgE spécifique à la caséine élevé a été décrit comme marqueur de « non tolérance ». Aucune valeur seuil de mauvais pronostic n'a pas été établie.

Par contre, une diminution de ce taux sur 12 mois est considérée comme favorable pour l'acquisition d'une tolérance avec 30% de chance de guérison en cas de chute de 50% et jusqu'au 94% en cas de diminution de 99% (4) (10).

Les tests épicutanés ou patch tests ne sont pas recommandés pour le diagnostic de l'APLV IgE médiée. Ils explorent les hypersensibilités retardées.

Enfin de nouvelles méthodes diagnostiques progressent en allergologie moléculaire. L'immunoCAP ISAC permet un immuno-dosage via une puce microarray. Celui-ci semble intéressant pour certains allergènes alimentaires, notamment en cas de réaction croisée. Dans l'APLV, la sensibilité est estimée à 60% pour une spécificité à 84% (4). Cette technique n'est pas donc recommandée en pratique.

Le test d'activation des basophiles semble une méthode diagnostique prometteuse. Ce test *in vitro* va permettre de calculer le pourcentage de basophiles activés (estimé à 6% pour l'APLV). Celui-ci, associé au calcul de la quantité minimale d'allergène engendrant une dégranulation de 50% des basophiles, pourrait prédire la positivité d'un TPO. Une étude de 2013 a retrouvé une valeur prédictive positive de 96% (25). Des explorations sont encore en cours, et pour le moment ce test onéreux n'est pas recommandé dans l'APLV.

Le diagnostic d'APLV est posé devant l'association d'une histoire clinique convaincante et la positivité des TCA et des IgE spécifiques.

En cas de doute, le test de provocation sous surveillance médicale est indispensable.

1.3.3 Test de provocation par voie orale

1.3.3.1 Principe

Le TPO ou test de réintroduction par voie orale est «l'étalon d'or» pour le diagnostic de l'APLV.

Il consiste en l'ingestion de doses croissantes d'un aliment suspect d'être à l'origine d'une allergie. Il a pour but de reproduire les symptômes de l'allergie avec une sensibilité et spécificité de 100% en théorie. On peut cependant observer des faux positifs et faux négatifs.

L'interprétation d'un TPO n'est pas toujours simple. Les raisons d'un TPO faussement négatif sont nombreuses : l'oubli d'un traitement anti histaminique ou par glucocorticoïdes, la mauvaise interprétation des symptômes, une forme différente de l'aliment responsable (cuisson, préparation), une dose cumulée totale inférieure à la quantité habituellement consommée (26) (27), une surveillance trop courte au décours (symptômes retardés), et enfin l'absence des facteurs aggravants ou cofacteurs (activité physique) (28) (29).

Les faux positifs peuvent s'observer le plus souvent devant la survenue de symptômes subjectifs (refus, nausées, dégoût, douleurs abdominales) et parfois en cas d'erreurs de préparation de l'aliment.

L'interprétation du test va dépendre du jugement de l'observateur. Une étude a demandé à 3 observateurs spécialisés en allergologie de définir la positivité d'un TPO, sans se concerter. On retrouve dans 25% un désaccord entre eux. Ceci s'observe surtout pour les symptômes modérés et subjectifs comme le syndrome oral, les douleurs abdominales ou les vomissements (30).

Le TPO est standardisé en milieu spécialisé et sûr : aucun décès n'a été décrit depuis les premiers tests en 1976. Le taux de réaction sévère dans les TPO au lait de vache est faible par rapport aux autres allergènes. En 2012, *Calvani* a retrouvé une incidence de 3% de réactions sévères et 0.4% d'utilisation d'adrénaline sur les 167 TPO au lait de vache étudiés (31). Depuis la mise en place courante de l'ITO, des patients plus sévères bénéficient de TPO. *Noone* décrit en 2015 une augmentation croissante d'utilisation d'adrénaline dans les TPO, avec 39% pour son groupe à risque (mise en place d'une ITO), versus 9 à 11% décrit (32). Ceci justifie la nécessité de réaliser les TPO dans un milieu hospitalier avec des équipes entraînées à reconnaître et à traiter les symptômes précoces d'anaphylaxie.

1.3.3.2 Modalités

Les indications du TPO ont évolué avec le temps et le développement des explorations allergiques non invasives (prick tests et IgE spécifiques).

Les 3 indications principales du TPO sont :

- confirmer ou infirmer l'allergie : chez des patients avec une histoire clinique évocatrice de réaction immédiate, retardée ou chronique suspecte
- démontrer la tolérance chez des patients antérieurement allergiques (guérison), ou chez des patients sensibilisés, ou pour un mode de préparation particulier de l'aliment en cause.
- pour le diagnostic de sévérité : déterminer la dose réactogène au cas par cas et évaluer le degré d'éviction, ou dans l'optique des protocoles d'ITO.

Les IgE spécifiques sont une aide au diagnostic et au suivi : un taux élevé n'est plus sensé annuler l'indication du TPO, mais va faire éventuellement moduler la technique et les doses du TPO.

Le TPO doit être réalisé dans une structure hospitalière adaptée pour permettre une surveillance rapprochée et pour pouvoir traiter rapidement une réaction allergique.

La prise en charge doit être faite par une équipe entraînée, à proximité d'une réanimation. Le consentement éclairé de la famille et si possible de l'enfant est indispensable.

Les conditions préalables sont : un examen clinique normal sans signe d'exacerbation de maladie chronique (asthme ou eczéma), sans infection en cours ou traitements susceptibles de modifier le seuil de réactivité, en l'absence de réaction récente sévère pour l'aliment à tester en vue de sa réintroduction, et enfin avec un abord veineux s'il existe un risque de réaction sévère (selon le patient et selon l'aliment).

Le premier TPO peut être proposé dès l'âge de 9 à 12 mois, avec une période d'éviction aux PLV d'au moins 6 mois.

Le TPO se déroule en donnant à l'enfant des doses progressivement croissantes en PLV, en débutant à 0.1 ml. Les premières doses peuvent être données dans un « véhicule » n'altérant pas le caractère allergénique (compote de pomme ou purée).

La progression des doses peut se faire selon un schéma logarithmique ou en doublant les doses, toutes les 15 à 30mn. Aucune étude comparative n'a prouvé le bénéfice d'un schéma de progression par rapport à un autre.

La dose cumulée d'un TPO aux PLV doit correspondre à un biberon de lait soit environ 200ml. Après la dernière dose, l'enfant est gardé en surveillance au moins 4h. Le test doit donc durer au minimum 8h.

Le TPO est arrêté en cas d'apparition de symptômes objectifs ou sévères ou reproductibles ou persistants.

Le TPO peut être « ouvert » ou réalisé en simple ou double aveugle.

Le TPO en double aveugle consiste à masquer le lait (par un hydrolysate poussé ou une formule d'acides aminés, aromatisés) au médecin et à l'enfant.

Celui-ci sera recommandé en cas de réaction retardée, de symptômes subjectifs présentés par l'enfant (notamment l'adolescent), ou pour la recherche clinique et la sélection des cas.

Le TPO en double aveugle est difficile à mettre en œuvre car chronophage et onéreux.

Le TPO ouvert reste donc la règle pour confirmer une APLV et juger d'une tolérance acquise ou non.

A l'issue du TPO, des consignes adaptées doivent être données à la famille par le médecin. En cas de TPO négatif, des conseils sont donnés à la famille pour réintroduire progressivement les PLV dans l'alimentation de l'enfant, en insistant sur la nécessité d'une consommation régulière.

Cette réintroduction n'est pas toujours aisée, d'autant plus que l'éviction a été prolongée, et que les symptômes initiaux ont été sévères.

Une étude hollandaise s'est intéressée à la réintroduction des aliments suite à un TPO négatif. Celle-ci retrouve pour les PLV une réintroduction normale pour 68% des enfants, partielle pour 22% et nulle pour 10%. Les causes d'échecs retrouvées sont la récurrence de réaction allergiques dans 25%, le dégoût de l'aliment et l'anxiété (33). Ces résultats doivent prendre en compte que les doses cumulées en PLV au cours du TPO sont inférieures à 65ml et ceci expose à des faux négatifs.

Devant un TPO positif, en fonction de la dose cumulée réactogène (DCR) une prise en charge thérapeutique est proposée.

Si elle est inférieure à 200mg de PLV (soit 6ml) une éviction est recommandée. La prescription d'adrénaline dans une trousse d'urgence avec le projet d'accueil individualisé est préconisée.

Pour les DCR supérieures à 200mg, un protocole d'immunothérapie orale peut être envisagé. Cependant, l'ITO n'est actuellement pas recommandée en pratique clinique.

Une étude de l'académie européenne d'allergologie retrouve que 15% des enfants APLV ont un TPO positif pour des doses inférieures à 5ml (26).

Pour ces enfants, à qui aucune prise en charge thérapeutique autre que l'éviction n'est proposée, la connaissance de la modification de l'allergénicité des PLV a ouvert de nouvelles perspectives : la réalisation de TPO avec de faibles doses de PLV cuit avec du blé.

1.3.3.3 « l'effet matrice »

L'effet matrice correspond à la diminution de l'allergénicité de l'aliment cuit avec du blé. Cet effet est recherché chez des patients allergiques persistants, chez qui une réintroduction partielle de l'aliment sous cette forme, permet non seulement de restreindre le régime d'éviction, et donc d'améliorer sa qualité de vie, mais aussi, dans certains centres, de réaliser une ITO avec l'objectif d'une guérison future.

La réaction de Maillard et l'effet matrice ont bien été étudiés pour les allergies à l'œuf.

Sous l'effet de la chaleur, la glycation de protéines thermolabiles (comme l'ovalbumine) va diminuer l'allergénicité. *Lemon-Mulé et al* ont démontré que 70% des allergiques à l'œuf pouvaient supporter l'œuf cuit sous forme de gâteau (muffins) (34).

L'ovomucoïde est une protéine résistante à la chaleur. C'est donc la cuisson de l'œuf mélangée à la farine de blé qui va entraîner une polymérisation de l'ovomucoïde avec le gluten. Cette agrégation rend insoluble l'ovomucoïde (35)(36).

La caséine est aussi une protéine résistante à la chaleur. Elle reste stable après 2h à 100° alors que les protéines du lactosérum disparaissent après 30 mn (37).

Nowak et al ont démontré que 75% des enfants APLV toléraient le lait de vache cuit avec du blé (38). Ces enfants présentaient une diminution de la papule au prick test, avec augmentation du taux d'IgG4 et des lymphocytes T régulateurs. Le taux d'IgE spécifiques restait stable.

L'hypothèse serait la formation de ponts disulfures entre les β lactoglobulines et d'autres protéines de la matrice résultant en une moindre disponibilité des épitopes.

D'autres auteurs ont retrouvé que 58% des enfants APLV toléraient le parmesan (39). Ceci pouvant s'expliquer par une digestion préliminaire de la caséine pendant la maturation du parmesan, facilitant une perte de l'allergénicité durant la digestion intestinale.

Kim et al ont retrouvé chez ces enfants tolérant le lait cuit et en consommant régulièrement, une acquisition de tolérance au lait de vache cru dans 60% des cas contre seulement 9% pour les enfants ne tolérant pas le lait cuit initialement (40).

1.4 Prise en charge thérapeutique

1.4.1 Eviction et éducation thérapeutique

Le seul traitement recommandé de l'allergie aux protéines de lait de vache reste l'éviction, avec une éducation thérapeutique indispensable auprès de la famille.

Le principe de l'éducation débutera par l'aspect diététique. En fonction de la sévérité de l'APLV l'éviction pourra être totale ou partielle. L'éviction partielle consistera à autoriser l'ingestion de traces de PLV ou la consommation de lait cuit.

L'éviction totale, rarement préconisée, est nécessaire en cas de réaction anaphylactique à très faible dose. Elle entraîne un retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et sa famille.

Les familles d'enfants allergiques vont présenter une anxiété vis à vis de l'alimentation.

Une étude américaine a demandé à des parents d'enfants allergiques de retrouver des « aliments cachés » : seulement 7% des parents ont correctement identifié tous les produits contenant des protéines de lait de vache (2).

On va retrouver aussi chez ces familles une limitation des activités sociales, notamment en cas d'antécédents de réaction anaphylactique (41) (42). La majeure partie des réactions anaphylactiques et des décès ont lieu à distance du domicile (43).

Une éducation auprès d'un diététicien spécialisé en allergologie a comme objectif la reconnaissance des allergènes cachés et la prévention des réactions allergiques (44).

Pendant la période d'éviction, l'enfant recevra un hydrolysat poussé en protéines de lait de vache, ou une formule à base d'acides aminés si nécessaire.

Les protéines de lait de brebis/chèvre sont à éviter, tout comme le lait d'autres animaux et les jus végétaux.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative nutritionnelle entre les enfants APLV et les enfants consommant des PLV.

Deux études ont retrouvé cependant une consommation plus faible en calcium et une différence staturale (- 0.6 DS vs 0.2 DS) (45) (46).

L'autre partie de l'éducation sera axée sur la reconnaissance des signes précurseurs d'allergie sévère et l'utilisation de la trousse d'urgence notamment de l'adrénaline intra musculaire.

Malgré ces précautions, une étude a estimé que sur 12 mois, 40% des patients feront une réaction allergique suite à une ingestion accidentelle, dont 15% avec manifestation anaphylactique (47).

1.4.2 Immunothérapie spécifique

1.4.2.1 Différentes approches

L'efficacité de la stratégie préventive qu'est l'éviction a été remise en question pour des allergènes avec un faible taux de guérison comme l'arachide.

L'éviction stricte s'associe à un risque plus élevé de réaction allergique sévère, en particulier lors d'une consommation accidentelle d'aliment contenant des PLV (48). Enfin, l'éviction prolongée altère la qualité de vie du patient et de sa famille, et a un coût économique.

C'est pourquoi, de nouvelles approches thérapeutiques, autres que l'éviction, ont été explorées.

Après les réussites de désensibilisation pour les pneumallergènes, des essais d'immunothérapie spécifique d'allergènes en allergie alimentaire ont débuté avec l'arachide.

La première méthode utilisée pour la désensibilisation alimentaire a été l'immunothérapie spécifique par voie sous cutanée. Cette technique a été abandonnée devant les réactions anaphylactiques engendrées avec l'arachide et un décès dans le groupe placebo d'un patient ayant reçu par erreur un extrait d'arachide.

De nouveaux essais avec l'utilisation de concentrés hypoallergiques de poisson et d'arachide sont à l'étude. Ces derniers semblent mieux tolérés chez le modèle murin (49).

L'immunothérapie par voie sublinguale, utilisée pour les pneumallergènes, a montré quelques résultats positifs pour les allergies alimentaires.

Cette technique est basée sur de faibles quantités d'allergènes à mettre en contact avec la muqueuse buccale. L'allergène sera mis en contact avec les cellules de Langerhans présentes dans la muqueuse buccale. S'ensuit une immunomodulation via les cellules dendritiques et les lymphocytes T régulateurs.

L'ITSL est sûre avec des effets indésirables principalement locaux (syndrome oral). Quelques études retrouvent une augmentation du seuil de tolérance notamment pour le lait de vache (50), l'arachide et les fruits (kiwi, pêche).

Hélas, les doses cumulées dans l'ITSL sont 140 fois moins importantes que dans l'ITO. Donner des doses plus importantes a été essayé sans succès : des risques d'inhalation ont été reportés. Quant à augmenter la fréquence des doses journalières, cela s'avère plus efficace mais fastidieux et plus difficile à mettre en place chez l'enfant en pratique (51).

L'ITSL n'est donc pas recommandée en pratique pour l'APLV (52).

Après quelques expériences ponctuelles, l'immunothérapie spécifique par voie orale se développe réellement au début des années 2000.

L'allergène est donc directement ingéré et mis en contact avec les cellules dendritiques du GALT, permettant une immunomodulation.

Sa physiopathologie n'est pas parfaitement connue, divers mécanismes ont été proposés comme : le rôle d'anticorps IgG bloquants spécifiques d'antigène, une déviation de la réponse Th2 vers la réponse Th1 avec augmentation de la production d'IFN- γ , la diminution des IgE, une moindre réactivité des lymphocytes T CD4 effecteurs, mais surtout l'induction de cellules Treg. *Syed et al* ont démontré que l'hypométhylation des îlots CpG du locus Foxp3 induit des « antigen induced » Treg (ai Treg) au cours de l'ITO (53).

L'ITO a montré une efficacité pour le lait de vache, l'œuf, l'arachide, noisettes et noix (52).

Une revue de la littérature Cochrane a retrouvé sur 5 études une tolérance chez 62% des enfants APLV (versus 8% pour le groupe contrôle) et 25% de désensibilisation avec des quantités partielles tolérées (54).

Les effets indésirables sont plus fréquents et sont souvent la cause de l'arrêt de l'ITO par le patient. Ceux-ci sont majoritairement modérés, calmés sans traitement ou sous anti histaminiques seuls.

On note cependant 8% de réactions anaphylactiques nécessitant de l'adrénaline injectable (54). On retrouve 11 fois plus de réactions anaphylactiques que dans l'ITSL (51).

Les réactions sont plus fréquentes en cas de co facteurs associés : une infection intercurrente notamment digestive, la fièvre, une canicule, un asthme non contrôlé, une activité physique, une prise d'AINS ou d'alcool, la période de menstruations.

La physiopathologie de chaque facteur aggravant n'est pas connue, mais il est probable que l'augmentation de la perméabilité digestive, et donc le passage de l'allergène accru, soit un des mécanismes en cause.

Les différents protocoles d'ITO ont dans l'ensemble le même schéma en trois phases :

- 1/ escalade rapide ou « rush », correspondant au TPO qui, en plus de confirmer l'allergie, permet d'établir le seuil de réactivité.
- 2/ construction ou induction avec augmentation des doses toutes les 1 à 2 semaines.
- 3/ stabilisation ou consolidation avec maintien d'une dose journalière sur au moins 12 mois.

L'ITO a montré une efficacité supérieure par rapport à l'ITSL dans une étude de *Keet et al* avec seul un enfant sur 10 tolérant après une période d'ITSL seule versus 8/10 avec l'ITO (51). Dans cette étude, il est intéressant de noter que 6 des 15 enfants avec TPO négatifs à la fin de la période d'immunothérapie ont « perdu leur tolérance » après une période d'exclusion de 6 semaines sans PLV.

Ces protocoles d'ITO sont assez récents, avec peu d'études disponibles évaluant l'efficacité à long terme.

La distinction doit être faite entre la désensibilisation qui correspond à l'absence de symptôme mais à condition d'une consommation régulière, et la tolérance qui est la libre consommation sans risque, même après un arrêt prolongé.

Enfin, une immunothérapie spécifique par voie épicutanée s'est développée ces dernières années. Celle-ci consiste à appliquer l'allergène en contact avec la peau et les cellules langerhansiennes de l'épiderme.

Concernant les PLV, un protocole a été proposé par *Dupont et al.* Il consiste en l'application de patch avec des PLV pendant 48h sur le dos, 3 fois par semaine, pendant 3 mois. Les premiers résultats de cette étude pilote retrouvent une augmentation des doses cumulées (x10), avec des effets indésirables uniquement cutanés (55).

Cette immunothérapie épicutanée semble prometteuse, notamment pour les APLV sévères ou comme première étape avant l'ITO. Des études avec de grands échantillons sont nécessaires pour mieux juger de l'efficacité.

Parmi ces diverses immunothérapies, l'ITO est la plus avancée en terme de publications. Néanmoins elle n'est pas encore recommandée en pratique clinique par l'académie européenne d'allergologie et immunologie clinique.

Cette technique est dite prometteuse, mais non sans risque et insuffisamment évaluée par des études de grande échelle.

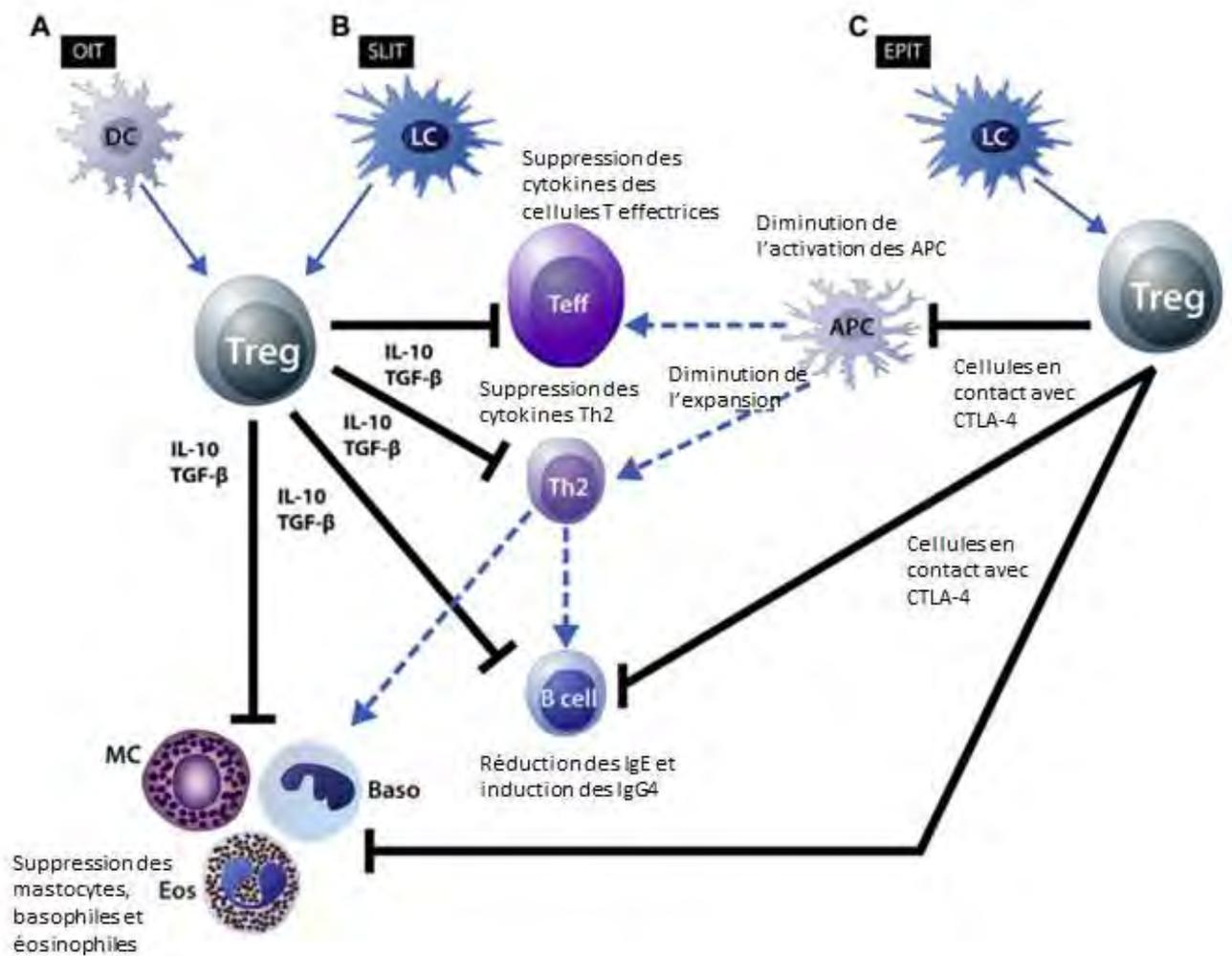


Figure 4 : mécanismes des différentes formes d'immunothérapie en allergie alimentaire (52).

A : Immunothérapie orale, l'allergène rentre en contact avec les cellules dendritiques du GALT, entraînant une modulation cellulaire.

B : immunothérapie sublinguale, interaction de l'allergène avec les cellules de Langerhans de la muqueuse buccale

C : Immunothérapie épicutanée, l'allergène est capté par les cellules de Langerhans de l'épiderme, puis migre vers les nœuds lymphatiques régionaux.

APC : cellules présentatrices d'antigènes ; Baso : basophiles ; DC : cellules dendritiques ; Eos : éosinophile ; LC : cellules de Langerhans ; MC : mastocytes ; Teff : cellule T effectrice ; CTLA-4 : lymphocytes T cytotoxiques associés à la protéine 4.

1.4.2.2 l'immunothérapie orale sur le CHU de Toulouse

Même si l'ITO n'est pas recommandée en pratique, elle est actuellement prescrite couramment par de nombreuses équipes d'allergologie, notamment en France et au CHU de Toulouse.

Avant la mise en place de l'immunothérapie spécifique, parmi les patients diagnostiqués APLV de type IgE médiée, soit devant une symptomatologie évocatrice, confortée par des TCA et/ou la biologie, soit à distance d'un TPO au lait de vache positif, on ne proposait un test de provocation au lait à visée diagnostique que dans certaines conditions :

- profil biologique ou TCA en décroissance, en dessous des seuils
- âge concordant avec l'âge connu de guérison selon l'histoire naturelle de l'APLV
- en l'absence de réaction anaphylactique récente au lait.

Le problème était le même chez les patients sensibilisés, n'ayant jamais consommé ni fait de réaction allergique au lait de vache, mais dont le régime d'éviction avait été mis en place suite à l'exploration d'une dermatite atopique sévère dans les premiers mois de vie. Le TPO était réfuté si le profil biologique et/ou cutané était en faveur d'une trop forte sensibilisation, qui faisait craindre la future positivité du TPO.

Le service d'allergologie de l'hôpital des enfants de Toulouse a participé au protocole LACTAIDE suite à l'étude préliminaire de *De Boissieu* (50). Cette étude prometteuse avait retrouvé une acquisition de tolérance aux PLV chez 4 des 8 enfants inclus, après 6 mois d'ITSL, sans effet indésirable majeur.

Les résultats du protocole LACTAIDE ont été décevants et n'ont pas confirmé ceux de l'étude préliminaire : élévation partielle des seuils de réactivité ne permettant pas l'acquisition de tolérance. Les revues comparant l'efficacité de l'ITO et celle de l'ITSL étant en défaveur de l'ITSL, les études se sont détournées majoritairement vers l'ITO (51)(54).

Mais cette étude a eu l'intérêt majeur de faire réaliser des TPO aux patients quelque soit leur profil biologique.

Des patients, qui n'auraient jamais été testés avant, ont fait des TPO sans réaction et ont pu, contre toute attente réintroduire les PLV, en quantité limitée ou non.

En mars 2012, dans le contexte général d'un intérêt croissant pour l'ITO, la mise en place du TPO "petit beurre" a été effective. Ce TPO au lait cuit associé à la farine de blé avait pour objectif d'introduire de petites quantités de lait, sous une forme moins allergisante, de façon à développer, très progressivement l'acquisition d'une tolérance vis à vis du lait.

Ce TPO à faible dose n'avait pas comme objectif principal de démontrer l'allergie (positivité du TPO). Il avait l'ambition d'éviter une réaction sévère à dose plus élevée souvent ressentie comme anxiogène et de permettre ainsi la mise en place d'une ITO, mieux acceptée et mieux suivie par le patient.

Actuellement au CHU de Toulouse, une ITO est proposée aux familles après un premier TPO pouvant être positif dit « réactogène » ou à faible dose dit « petit beurre ».

Après une première période d'ITO d'une durée minimale de 6 mois, un deuxième TPO classique est réalisé pour adapter les doses pour une deuxième période d'ITO. (cf figure 5)

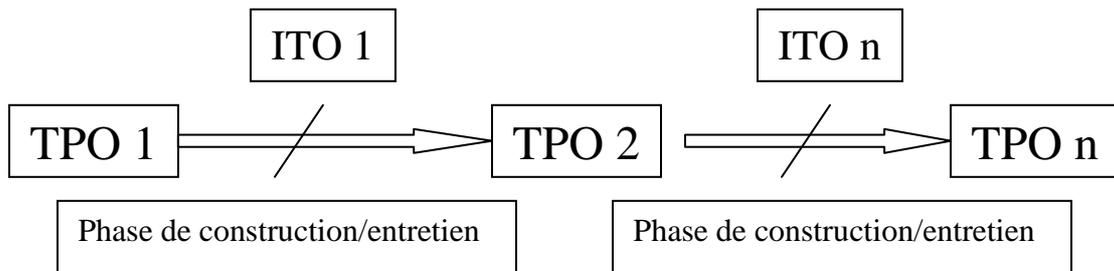


Figure 5 : mise en place du protocole TPO-ITO.

Après un TPO négatif, des conseils sont donnés à la famille pour une réintroduction quotidienne progressive en PLV. Une fois la quantité équivalente à 200 ml par jour acquise et bien tolérée, une consommation régulière, au moins pluri-hebdomadaire était recommandée, comme démontré par *Pajno* : une consommation quotidienne de 200ml de lait avait une efficacité comparable pour le maintien d'une tolérance avec une prise bi hebdomadaire (56).

1.5 Hypothèse

Les risques de réactions sévères au cours de l'ITO, l'incertitude du maintien de la tolérance lorsque l'aliment n'est plus consommé, et le nombre insuffisant d'études à grande échelle sont les trois principaux obstacles à la recommandation de l'ITO en pratique clinique.

L'acquisition d'une tolérance ou plutôt d'une guérison a été démontrée dans plusieurs études comparatives avec sélection de cas (54).

Cependant, le suivi des patients au cours de ces études étant très strict, rapproché et fastidieux, il serait trop chronophage et difficile à appliquer en pratique clinique.

Devant cette contradiction entre les recommandations et la diffusion de l'ITO au lait, notamment dans notre service d'allergologie au CHU de Toulouse, nous avons voulu dans ce travail de thèse évaluer nos pratiques.

Objectif principal :

Comparer l'efficacité de l'ITO dans l'APLV IgE médiée chez l'enfant en estimant la proportion de sujets tolérants à 12 mois, en fonction du TPO initial réalisé.

Objectifs secondaires :

- Comparer l'efficacité de l'ITO en estimant la proportion de sujets tolérants à 18 mois et 24 mois, en fonction du TPO initial réalisé.
- Evaluer l'évolution des quantités de PLV consommées sans réaction, pour tous les enfants au cours de leur ITO.
- Analyser les facteurs influençant la réponse à l'ITO.

2. Matériel et Méthodes

Cette étude de cohorte est rétrospective, monocentrique, et descriptive.

2.1 Population

2.1.1 Critères d'inclusion

Tous les enfants ayant bénéficié entre mai 2011 et janvier 2014 de la mise en place d'une immunothérapie orale au décours d'un TPO aux protéines de lait de vache dans le cadre d'une APLV IgE médiée au CHU de Toulouse.

2.1.2 Répartition des patients

Les patients inclus ont été répartis en 3 groupes.

En fonction du TPO initial permettant la mise en place de l'ITO : «réactogène » ou «petit beurre ».

Et un 3^e groupe correspondant aux patients ayant bénéficié d'une immunothérapie par voie sublinguale (dans le cadre pour la plupart du protocole LACTAIDE) avant l'immunothérapie par voie orale : « patients ITSL ».

2.1.3 Critères de non inclusion et d'exclusion

Les critères de non inclusion étaient les patients APLV non IgE médiées, et ceux sans critères convaincants d'APLV : signes subjectifs, TCA et/ou biologie négatifs.

Les patients du groupe ITSL n'ont pas été inclus dans les résultats de l'objectif principal de l'étude car nous avons estimé que leur passé d'ITSL aurait certainement un impact sur leur réponse immunologique d'autant que certains continuaient à consommer des quantités minimales occasionnelles (équivalent à quelques millilitres). Cette population a été décrite avec les 2 autres groupes pour la progression des doses tolérées au cours de l'ITO.

2.2 Recueil de données

Les enfants ont été inclus à partir du cahier d'entrée d'hospitalisation de jour d'allergologie pédiatrique du CHU de Toulouse.

Le temps d'inclusion s'est étendu du 01/05/11 au 01/01/14.

Les caractéristiques de la population ont été recueillies à partir :

- du logiciel informatique ORBIS du CHU de Toulouse,
- des comptes rendus de consultations allergologiques au cabinet pédiatrique de Tournefeuille,
- de consultations téléphoniques auprès des familles.

Les données collectées comprenaient :

- Les signes cliniques au diagnostic notamment une réaction anaphylactique,
- l'âge de l'enfant au premier TPO permettant de débiter l'ITO,
- le sexe,
- une désensibilisation sublinguale précédente,
- une polysensibilisation si au moins une autre allergie alimentaire était associée,
- la présence d'asthme et les valeurs en pourcentage par rapport à la normale du VEMS et du DEMM25/75,
- les valeurs des prick tests pour le lait de vache et la caséine en millimètre d'induration, avant et après la période d'ITO,
- les valeurs des IgE spécifiques pour le lait de vache et la caséine en kUI/l avant et après la période d'ITO,
- la dose réactogène lors de chaque TPO,
- les symptômes cliniques allergiques pendant le TPO ou la période d'ITO, cotés selon les grades de sévérité adaptés d'après *Rolinck-Werninghaus (annexe 1)*,
- le traitement par antihistaminiques pendant la période d'ITO,
- les doses en PLV tolérées par l'enfant à 12, 18 et 24 mois du début de l'ITO.

2.3 Déroutement de l'étude

Le diagnostic d'APLV IgE médiée était posé sur :

- La positivité d'un TPO aux PLV, selon le schéma classique pour les patients des groupes réactogènes et ITSL, ou selon le schéma du TPO à faible dose pour les enfants du groupe « petit beurre » réagissant. Il pouvait s'agir lors de leur inclusion d'un premier TPO ou non.
- L'association d'une réaction clinique sévère ou évocatrice à l'ingestion de PLV rapportée par la famille et le médecin adressant l'enfant, et la positivité du bilan allergologique comprenant TCA et IgE spécifiques au lait de vache et caséine pour le groupe « petit beurre ».

Les TCA étaient réalisés selon la méthode des prick tests avec un extrait natif de lait de vache et un extrait commercial de caséine. Le seuil de positivité était de 3mm d'induration et plus de 50% du témoin positif.

Le dosage des IgE spécifiques pour le lait de vache et la caséine était réalisé selon la méthode ImmunoCAP de ThermoFisher. Le seuil de significativité clinique retenu était de 0,35 kUI/L.

Le TPO « petit beurre » était proposé aux enfants avec :

- un profil biologique d'IgE spécifiques à la caséine >10 kUI/l et >15 kUI/l pour le lait de vache, avec un antécédent de réaction clinique fortement évocatrice d'APLV, mais pas obligatoirement anaphylactique.
- un antécédent de réaction anaphylactique initiale au diagnostic ou au décours lors d'accidents ou de tests de réintroduction avec TCA et IgE spécifiques positifs, mais pas obligatoirement pour des IgE spécifiques >10 kUI/l pour la caséine et > 15 kUI/L pour le lait de vache.

Il consistait en l'administration de 5 doses à 20 min d'intervalle pour une dose totale cumulée équivalente à 4,96ml correspondant à 4 « petits beures » soit 0.16 g de PLV (*cf annexe 2*).

Après un TPO négatif, une ITO a été mise en place à doses progressives en débutant par 1 « petit beurre » jusqu'à 4 par jour. Cette prise était poursuivie quotidiennement jusqu'au prochain TPO de progression classique, effectué au minimum 6 mois après.

Si le TPO « petit beurre » était positif à la dernière dose, pour une réaction légère à modérée, une ITO était proposée en débutant à 1 « petit-beurre », jusqu'au maximum de la moitié de la dose cumulée réactogène, soit 2 « petits-beurre » en pratique.

Si le TPO était positif plus précocement, ou en cas de réaction anaphylactique, l'ITO n'était pas proposée en général, sauf cas particulier.

À la suite du deuxième TPO la quantité de lait consommée quotidiennement dans le cadre de l'ITO était adaptée selon le schéma : atteindre 1/10^{ème} de la DCR puis progressivement augmenter si possible jusqu'à la moitié de la DCR, à maintenir en plateau jusqu'au prochain TPO.

Le TPO « réactogène » consistait en l'administration de doses de lait de vache cru toutes les 20mn, selon le schéma habituel : 0.1-0.5-1-2.5-5-10-25-50-100 ml. Soit une dose totale cumulée de 194 ml de lait demi écrémé correspondant à 6.4g de PLV.

Après un TPO positif au terme duquel la dose cumulée dépassait 5 ml, une ITO était proposée. La dose initiale de lait ou équivalente en PLV (lait cuit ou autre laitage) correspondait à 1/10^{ème} de la DCR. L'augmentation des doses était prescrite de façon à atteindre progressivement au maximum la moitié de la DCR, ceci jusqu'au prochain TPO, 6 mois après au plus tôt.

L'ITO a été expliquée à la famille en présence de l'allergologue référent de l'enfant et de la diététicienne du service.

Une feuille d'information et de consentement est remise à la famille (*cf annexe 3*), ainsi que les adresses électroniques du médecin référent et de la diététicienne spécialisés en allergologie.

En cas d'événement intercurrent, et en particulier en présence de facteurs aggravants (épisode infectieux notamment digestif, fièvre, effort important, canicule, exacerbation d'asthme, allergie aiguë autre, prise d'AINS), la dose ingérée était réduite de 50% le temps des symptômes.

En cas de mauvaise tolérance clinique ou d'interruption de l'ITO, il était fortement recommandé de contacter son allergologue référent pour la conduite à tenir et pour le schéma de reprise de l'ITO.

Ce cycle « TPO-ITO-TPO » se poursuivait jusqu'à ce qu'un TPO soit négatif pour une dose cumulée de 194ml. Une consommation libre quotidienne en protéines de lait de vache était ensuite proposée à la famille.

Si la consommation quotidienne en PLV était supérieure à la dose cumulée d'un TPO, l'enfant était considéré comme guéri sans nécessité de réaliser un TPO en milieu hospitalier.

Pour tous les patients guéris, il a été vérifié, soit en consultation allergologique soit en consultation téléphonique, que la tolérance était acquise et que l'ingestion de protéines de lait de vache était possible librement sans symptôme au 1^{er} janvier 2015.

2.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la tolérance en PLV à 12 mois, après la mise en place de l'ITO, pour les groupes « TPO réactogène » et « TPO petit beurre ».

La tolérance est définie par une prise quotidienne de 194 ml ou plus de protéines de lait de vache sans réaction allergique et/ou la consommation libre de PLV, même occasionnelle, sans symptôme.

Les critères de jugement secondaire sont :

- la tolérance acquise à 18 et 24 mois
- le seuil de désensibilisation dans les groupes TPO réactogène et TPO « petit beurre » à 12, 18 et 24 mois d'ITO.

Le seuil de désensibilisation est défini par la quantité de lait ingérée quotidiennement dans le cadre de l'ITO, sans symptôme, à condition que cette prise soit régulière.

2.5 Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA Version 11.2 (*Stata Statistical Software : Release 11. College Station, TX : StataCorp LP*).

Les tests utilisés étaient :

1. des tests du chi2 pour comparer deux variables qualitatives, ou des tests de Fisher pour deux variables qualitatives quand le test du chi2 n'était pas applicable
2. tests de Mann Whitney pour comparer une variable quantitative à une variable qualitative.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population

Cinquante-deux patients, ayant suivi une ITO après un TPO au CHU de Toulouse pour une APLV IgE médiée, ont été inclus.

Ces patients ont été répartis en 3 groupes : 24 enfants dans le groupe « TPO petit beurre », 16 enfants pour le groupe « TPO réactogène » et 12 dans le groupe « ITSL ».

Parmi les patients « ITSL » 4 enfants ont bénéficié d'un TPO petit beurre et 8 d'un TPO réactogène. (cf figure 6)

Trois enfants du groupe ITSL ont été perdus de vue au cours de la période d'ITO : 1 TPO petit beurre et 2 TPO réactogènes.

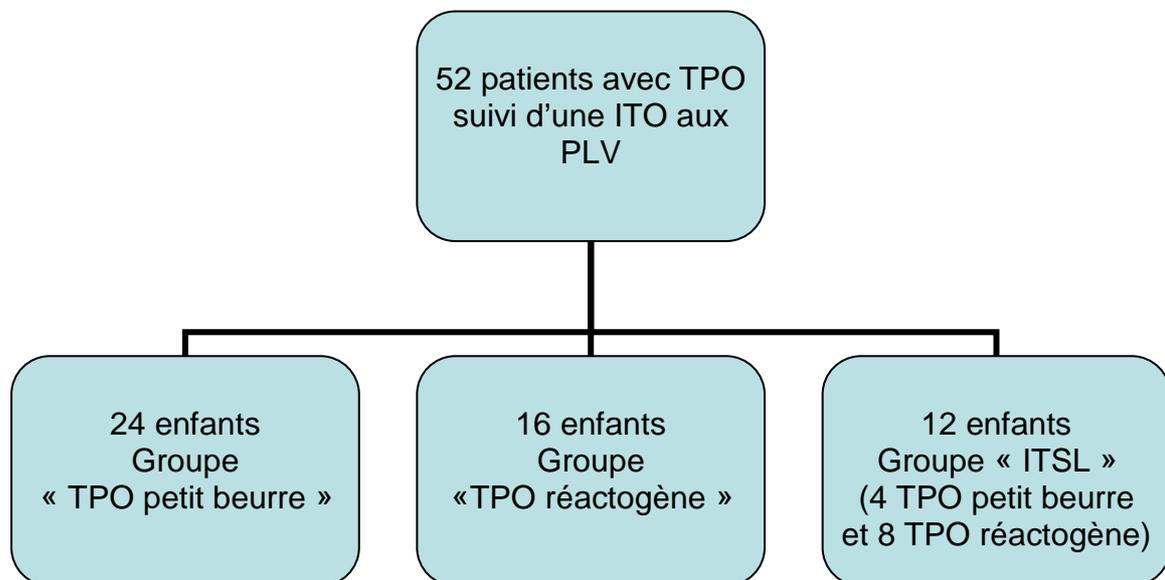


Figure 6 : répartition des patients

Les caractéristiques de la population ont été décrites dans le tableau 1.

Les 52 patients inclus ont eu un suivi d'au moins 12 mois après le 1^{er} TPO.

Quarante neuf enfants ont eu un suivi d'au moins 18 mois et 41 d'au moins 24 mois.

Pour le groupe « TPO petit beurre », on a observé un recul de 18 mois ou plus après le premier TPO pour 21 enfants, et 17 pour 24 mois ou plus sur les 24 inclus.

Les patients du groupe « TPO réactogène » ont tous été suivis sur une période d'au moins 24 mois.

Tous les enfants du groupe « ITSL » ont été suivis au moins 18 mois, et 8 sur les 12 inclus ont été suivis au moins 24 mois.

Tableau 1 : caractéristiques de la population.

	TPO réactogène	TPO petit beurre	Groupe ITSL	Total
Nombre (%)	16 (31%)	24 (46%)	12 (23%)	52 (100%)
Age en années	3 (2.5-5)	4.5 (3-7)	8.5 (7-12.5)	5 (3-5)
Sexe				
- masculin (%)	11 (69%)	15 (62%)	8 (67%)	34 (65%)
- féminin (%)	5 (31%)	9 (38%)	4 (33%)	18 (35%)
Score clinique T0*				
Moyenne (IC95%)	2.3 (+/- 0.56)	2.5 (+/- 0.42)	2.3 (+/- 1.54)	2.4 (+/- 0.31)
TCA (mm)				
- lait de vache	6.5 (4.5-9)	13 (10-16)	10 (5-12)	10.5 (8-14)
- caséine	4 (2-5)	10 (8-14)	9 (8-10)	9 (6.5-11)
IgE spé (kUI/l)				
- lait de vache	18.5 (4.1-28)	45 (19.5-63)	77.5 (30-99.5)	33.5 (14-76)
- caséine	9 (1.6-24)	42 (16-74)	80 (32.5-95.5)	26 (11-76)
Asthme (%)	8 (50%)	15 (62%)	11 (92%)	34 (65%)
- VEMS en %	100 (80-134)	100 (88-100)	100 (95-119)	100 (89-100)
- DEMM25/75 en %	80 (61-145)	98 (70-100)	89 (71-100)	89 (70-100)
Polysensibilisé (%)	11 (69%)	16 (67%)	10 (83%)	37 (71%)
Score TPO 1				
- 0 : nombre (%)	0 (0%)	19 (79%)	3 (25%)	22 (42%)
- 1	5 (31%)	4 (17%)	3 (25%)	12 (23%)
- 2	3 (19%)	0 (0%)	3 (25%)	6 (12%)
- 3	4 (25%)	0 (0%)	1 (8%)	5 (10%)
- 4	4 (25%)	1 (4%)	2 (17%)	7 (13%)
- 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DCR en ml	19 (10-46.5)	3.1 (2.5-5)	19 (19-44)	19 (9-44)
EI pendant ITO**				
- 0 : nombre (%)	27 (75%)	37 (72%)	24 (59%)	88 (72%)
- 1	4 (11%)	8 (15%)	8 (33%)	20 (16%)
- 2	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (2%)
- 3	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)
- 4	2 (6%)	7 (13%)	0 (0%)	9 (7%)
- 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Antihistaminiques	3 (19%)	6 (25%)	8 (73%)	17 (33%)
Age de guérison en années	4 (3.5-6.5)	5.5 (4-7)	9 (9-15)	6 (3.5-7.5)

- Les variables quantitatives (âge, TCA, IgE spécifiques, VEMS, DEMM 25-75, DCR et l'âge de guérison) sont présentées par la médiane, accompagnées entre parenthèses de l'intervalle interquartile (1^{er} - 3^e quartiles) comprenant 50% des valeurs.

- Les valeurs de TCA, IgE spécifiques, VEMS et DEMM25/75 sont celles au début de l'inclusion.

* Le score clinique T0 correspond à la réaction clinique de l'enfant au moment du diagnostic d'APLV, selon le score de sévérité adapté d'après *Rolinck-Werninghaus*.

** EI : nombre d'effets indésirables sur la durée totale de l'ITO, en fonction du score de sévérité adapté d'après *Rolinck-Werninghaus*.

3.1.1 Analyse quantitative

L'âge médian dans notre population était de 5 ans, allant de 1 an à 16 ans. Les enfants du groupe ITSL étaient plus âgés (médiane de 8.5 ans).

Les TCA à l'inclusion étaient plus élevés dans les groupes TPO petit beurre et ITSL par rapport au groupe TPO réactogène. Les taux d'IgE spécifiques à l'inclusion étaient également supérieurs dans le groupe TPO petit beurre. Respectivement 45 kUI/l et 42 kUI/l pour le lait de vache et la caséine pour les enfants « TPO petit beurre » versus 18.5 kUI/l et 9 kUI/l pour les enfants « réactogènes ».

La dose cumulée réactogène médiane pour le groupe TPO réactogène était de 19ml.

Enfin l'âge médian de guérison au 1^{er} janvier 2015 était de 6 ans (intervalle interquartile 3.5-7.5 ans) pour les 3 groupes, avec 23 enfants sur 52. Pour les différents groupes, l'âge médian était de 4 ans (intervalle interquartile 3,5-6,5) pour les 12 patients du groupe réactogène, 5,5 ans (4-7) pour les 9 patients du groupe petit beurre, et 9 ans (9-15) pour les 2 patients du groupe ITSL.

3.1.2 Analyse qualitative

On retrouve une nette prédominance de garçons dans notre population (2 enfants sur 3) et ceci dans les 3 groupes.

Une majorité de la population était polysensibilisée (71%) et avait un asthme associé (65%). La répartition des enfants avec plusieurs allergies alimentaires était équivalente entre les 3 groupes. On a retrouvé plus d'enfants asthmatiques dans le groupe ITSL (92%).

Au moment de l'inclusion les enfants asthmatiques avaient aux EFR un VEMS et un DEMM 25/75 normaux.

Un tiers de la population a bénéficié d'un traitement par anti histaminique au cours de L'ITO, avec une majorité pour le groupe « ITSL » (73%).

La moyenne du score de sévérité clinique pour le diagnostic d'APLV dans notre population était de 2.4 (+/- 0.31). Il était de 2.5 (+/- 0.42) pour le groupe TPO « petit beurre » et 2.3 (+/- 0.56) pour le groupe TPO « réactogène ».

Sur les 52 enfants inclus, 10 avaient un antécédent de réaction anaphylactique avant l'inclusion : 5 enfants du groupe « petit beurre », 2 du groupe « réactogène » et 3 pour le groupe ITSL. Sur les 3 enfants du groupe ITSL, 1 a bénéficié d'un TPO petit beurre et 2 d'un TPO classique.

La majorité des TPO « petit beurre » a été proposée sur un profil biologique sévère : 19/24 pour les enfants du groupe « petit beurre » et 3/4 pour le groupe ITSL.

Au cours du premier TPO, 7 enfants (13%) ont fait une réaction sévère (score ≥ 4) avec nécessité d'adrénaline injectable et d'hospitalisation. Aucun enfant n'a eu besoin d'une hospitalisation en soins intensifs.

C'est dans le groupe réactogène que l'on observe les réactions les plus sévères avec respectivement 25% des enfants avec un score à 3 et à 4.

Les réactions étaient modérées (score ≤ 2) dans la majorité des cas : 50% des enfants « TPO réactogènes », 75% des enfants « ITSL » et 96% des enfants « TPO petit beurre ».

Dans le groupe « TPO petit beurre » dit non réactogène, 5 des 24 patients ont réagi. Quatre ont eu une réaction modérée (score 1) et un enfant a eu une réaction anaphylactique sévère (score à 4) à la dernière dose.

Au cours des périodes d'ITO, on a retrouvé 9 réactions anaphylactiques sévères nécessitant de l'adrénaline injectable (score à 4). Il n'y a pas eu d'hospitalisation en soins intensifs.

Dans le sous-groupe « petit beurre », au cours de la première période d'ITO, 79% des patients ne décrivent aucun événement, mais 8,3%, soit 2 enfants, ont présenté une réaction sévère (score à 4) :

- Un garçon de 2 ans (à l'inclusion), après un TPO négatif, a présenté une réaction sévère au décours d'une prise d'AINS.

- Un adolescent de 16 ans, après un TPO négatif, a présenté une réaction anaphylactique au lait cuit (gâteau) sans facteur déclenchant retrouvé. Après un second TPO petit beurre négatif, il va présenter au cours de sa deuxième période d'ITO une réaction sévère au décours d'une activité physique, entraînant un arrêt définitif de l'ITO avec éviction totale en PLV.

Lors de la deuxième période d'ITO, 4 patients du groupe « petit beurre » ont présenté un événement sévère. En plus du patient précédemment décrit, on retrouve :

- Un garçon de 11 ans, qui après un premier TPO négatif et une ITO bien tolérée avec 2ml d'équivalence en PLV, a bénéficié d'un deuxième TPO « petit beurre » négatif permettant une adaptation des doses de lait cuit. Il va présenter une réaction sévère sur une possible prise excessive de PLV, mais va poursuivre l'ITO. Au cours du 3^e TPO classique, il va réagir à une dose cumulée de 19 ml (score à 4) entraînant une anxiété et une interruption de l'ITO.

- Une fille de 4 ans qui, après un premier cycle TPO/ITO sans particularité, a réagi au cours du deuxième TPO classique à une dose cumulée de 94 ml (score à 3). Durant cette seconde période d'ITO, elle va présenter une réaction sévère sans facteur déclenchant identifié, entraînant une phobie et un arrêt de l'ITO.

- Une fille de 3 ans qui a réagi à son premier TPO (score à 1) mais a bien toléré la première période d'ITO avec 2ml de lait cuit. Le second TPO de forme classique a été positif à 44ml (score à 3). La seconde période d'ITO a été marquée par une réaction sévère au décours d'une varicelle avec asthme non contrôlé, entraînant un arrêt définitif de l'ITO.

Sur la troisième période seul un patient du groupe « petit beurre » a présenté une réaction sévère. Il avait jusque là bien toléré l'ITO à chaque progression de dose, mais il avait présenté une réaction anaphylactique lors du 2^{ème} TPO à la dose cumulée de 94ml et une réaction sévère (score à 3) lors du troisième TPO à la dose cumulée de 194ml. Il a finalement atteint en ITO une dose quotidienne de 100ml.

Dans le sous-groupe réactogène, les événements indésirables sont moins nombreux. En première période d'ITO, 81% n'ont présenté aucun effet secondaire, aucun n'a présenté de réaction sévère (score à 4), et un enfant (6,2%) a présenté des symptômes de classe 3.

- Il s'agissait d'un nourrisson de 12 mois à l'inclusion, avec un TPO réactogène pour une dose cumulée de 49ml (score 3). Au cours de la première période d'ITO il a présenté une réaction au décours d'une virose, amenant à reprendre l'éviction. Le deuxième TPO sous forme « petit beurre » a permis de reprendre l'ITO avec du lait cuit. Cette deuxième période d'ITO a été marquée par une réaction anaphylactique, sans facteur déclenchant identifié. L'enfant n'a pas interrompu le protocole et après le cinquième TPO (positif à 9ml avec un score à 3), l'ITO est poursuivie à 10ml par jour bien tolérée.

- Un autre enfant du groupe réactogène (garçon de 2 ans) a présenté une réaction sévère au cours de la seconde période d'ITO, sans facteur déclenchant. Après un premier TPO réactogène à une dose cumulée de 9 ml (score 3) et une ITO à 2ml par jour bien tolérée, le second TPO a été positif à 13 ml (score 3). Suite à cette réaction sévère, l'ITO a été interrompue.

- Deux enfants ont présenté un événement de classe 3 pendant la deuxième ITO. Un adolescent de 16 ans qui a fini par tolérer 200ml de lait après 24 mois d'ITO, et un garçon de 2 ans dont la famille a refusé de poursuivre le protocole après cette réaction. Cet enfant avait déjà stoppé l'ITO par anxiété parentale après un premier TPO positif à 8ml (score 4).

Dans le sous-groupe ITSL, aucun patient, quelque soit la période, n'a présenté d'événement sévère, mais seuls 66% n'avaient décrit aucun effet secondaire.

Onze enfants ont donc abandonné l'ITO :

- 4 enfants dans le groupe « petit beurre », après une réaction sévère. Deux de ces enfants ont repris l'éviction totale, et les 2 autres consomment 5ml de lait cuit sans réaction.

- 3 enfants dans le groupe « réactogène », deux suite à une réaction allergique, et un garçon de 10 ans qui a refusé de poursuivre l'ITO après un 3^e TPO positif à 194 ml avec un score à 3. Ces 3 enfants ont repris une éviction totale.

- 4 enfants dans le groupe ITSL, 3 « perdus de vue » au cours de la période d'ITO, et un adolescent de 15 ans refusant de poursuivre sa première période d'ITO, reprenant une éviction totale en PLV. Sur les 3 enfants perdus de vue, 2 avaient une consommation respectivement de 5 et 15ml sans réaction.

3.2 Acquisition de la tolérance

L'acquisition d'une tolérance aux PLV ou « guérison » correspondait à la capacité d'ingérer 194ml ou plus d'équivalent de PLV sans réaction, et/ou la consommation libre de PLV, même occasionnelle, sans symptôme.

La tolérance partielle correspondait à une augmentation du seuil réactogène par rapport à l'inclusion.

Enfin, l'échec correspondait à l'absence de progression des doses ingérées sans réaction et à la poursuite de l'éviction des PLV, en tolérant malgré tout les traces.

Ces données ont été observées à 12, 18 et 24 mois après le 1^{er} TPO.

Les valeurs pour l'ensemble de la population sont reportées dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : acquisition de la tolérance chez les 52 sujets inclus.

tous les sujets						
	t12		t18		t24	
	n	%	n	%	n	%
Echec	4	7.69	8	16.33	5	12.20
guérison	11	21.15	16	32.65	20	48.78
Partiel	37	71.15	25	51.02	16	39.02

3.2.1 A 12 mois

L'acquisition d'une tolérance à 12 mois du 1^{er} TPO a été obtenue chez 11 des 52 enfants inclus (21%). Cinq pour le groupe « TPO réactogène » et le groupe « TPO petit beurre », pour un enfant du groupe « ITSL ».

Tableau 3 : acquisition de la tolérance à 12 mois

	TPO réactogène		TPO petit beurre	
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage
Guérison	5	31 %	5	21 %
Tolérance partielle	9	56 %	18	75 %
Echec	2	13 %	1	4 %

Il n'y a pas de différence significative entre la guérison à 12 mois après un TPO réactogène (31%) et après un TPO petit beurre (21%) (p=0.482)

3.2.2 A 18 et 24 mois

Le nombre d'enfants considérés comme « guéris » à 18 et 24 mois était respectivement de 16 et 20 enfants sur les 52 inclus.

A 18 mois, 8 enfants du groupe « petit beurre » (38%) et 7 enfants du groupe « réactogène » (44%) ont acquis une tolérance, contre 1 seul pour le groupe « ITSL » (8%).

A 24 mois, on a retrouvé 8 enfants du groupe « petit beurre » (47%), 10 du groupe « réactogène » (62.5%) et 2 du groupe « ITSL » (25%).

Tableau 4a : acquisition de la tolérance à 18 mois pour les 3 groupes.

	TPO réactogène		TPO petit beurre		Patients ITSL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Guérison	7	44 %	8	38 %	1	8 %
Partielle	7	44 %	8	38 %	10	84 %
Echec	2	12 %	5	24 %	1	8 %

Tableau 4b : acquisition de la tolérance à 24 mois pour les 3 groupes.

	TPO réactogène		TPO petit beurre		Patients ITSL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Guérison	10	62.5 %	8	47 %	2	25 %
Partielle	4	25 %	7	41 %	5	62.5 %
Echec	2	12.5 %	2	12 %	1	12.5 %

Il n'y a pas de différence significative pour l'acquisition d'une tolérance à 18 et 24 mois entre les groupes TPO « réactogènes » et « petit beurre ».

La progression de l'acquisition de tolérance pour les enfants des groupes « réactogènes » et « petit beurre » est schématisée sur les *figures 7a et 7b*.

Au delà des 24 mois, il faut noter que dans le groupe réactogène, 2 patients supplémentaires guérissent à plus de trois ans d'ITO (un garçon de 6 ans et une fille de 7 ans).

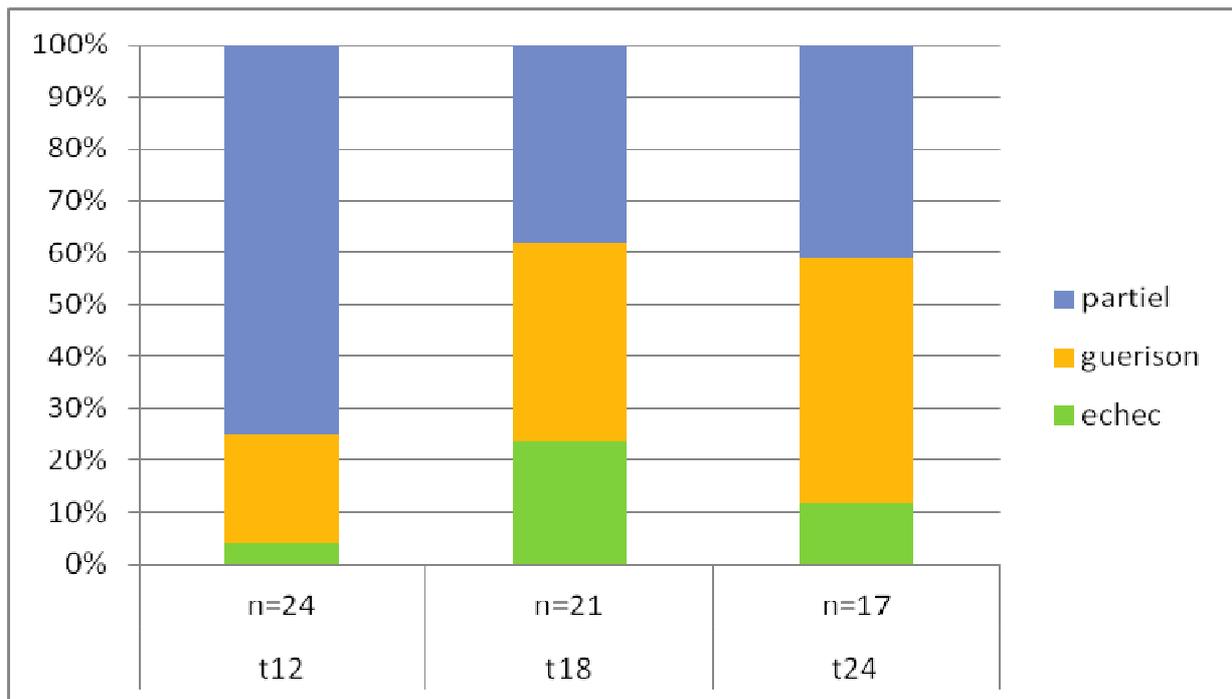


Figure 7a : histogramme de l'acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois pour le groupe « TPO petit beurre »

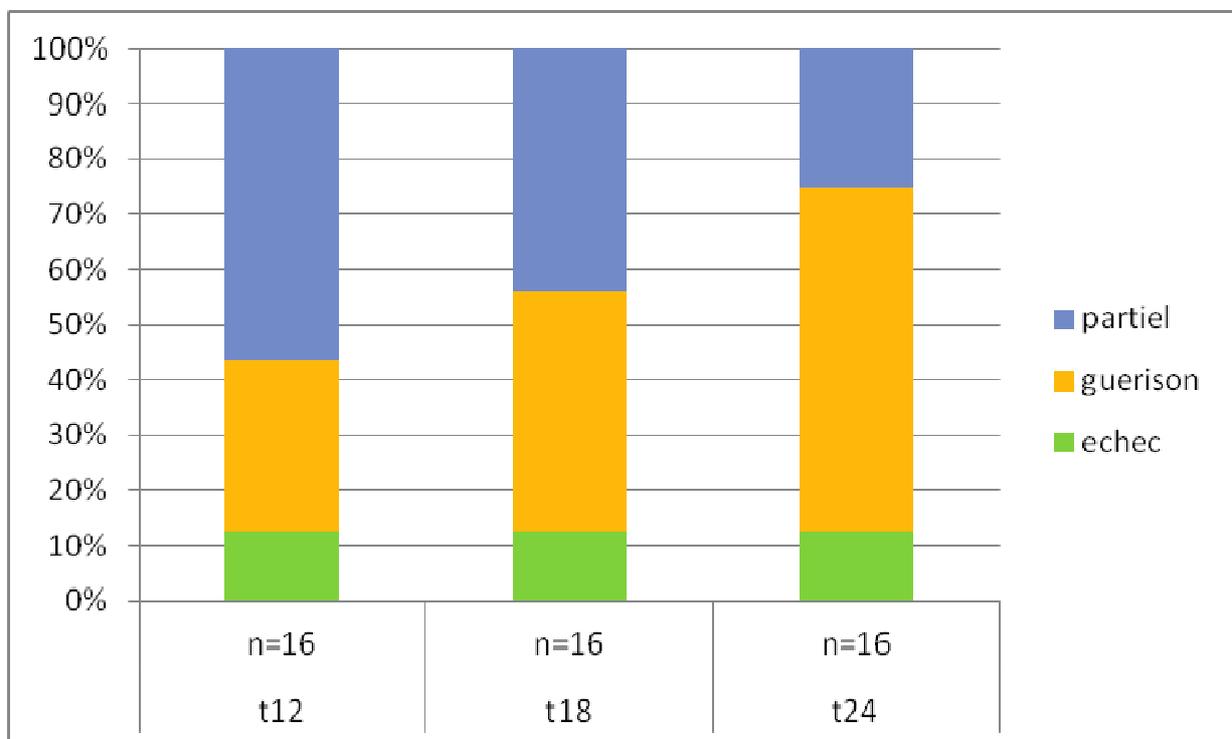


Figure 7b : histogramme de l'acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois pour le groupe « TPO réactogène »

3.3 Désensibilisation

Pour mieux définir la désensibilisation ou « tolérance partielle », nous avons décrit la progression de la consommation journalière en PLV entre les différents groupes.

Les « valeurs brutes » des doses consommées quotidiennement sont reportées dans le tableau 5.

Tableau 5 : doses de PLV consommées quotidiennement sans réaction au cours du suivi, en millilitres.

	TPO réactogène	TPO petit beurre	Groupe ITSL	Patients inclus
T0	0*	0*	0*	0*
T12	14 (4.5-200)	17.5 (5-85)	4.5 (4-15)	10 (4-85)
T18	22.5 (5.5-200)	100 (10-200)	12.5 (7.5-44)	25 (6-200)
T24	200 (4.5-200)	100 (8-200)	85 (5.5-190)	180 (8-200)

- T0 : inclusion. T12/18/24 : consommation à 12/18/24 mois après le 1^{er} TPO.
- Valeur exprimée par la médiane avec entre parenthèse le 1^{er} et 3^e quartile
- 0* : éviction totale ou consommation de traces < 5ml de PLV

Devant la grande variabilité des doses consommées en fonction des enfants, nous avons séparé les doses consommées à T0, T12, T18 et T24 en 6 catégories.

Soit le nombre de sujets consommant moins de 5mL, de 5 à 10mL, de 10 à 20mL, de 20 à 50mL, de 50mL à 100mL et plus de 100mL par jour en PLV.

La progression des doses en PLV ingérées quotidiennement par l'ensemble de la population et pour les 3 groupes est reportée sur les figures 8a, 8b, 8c, 8d.

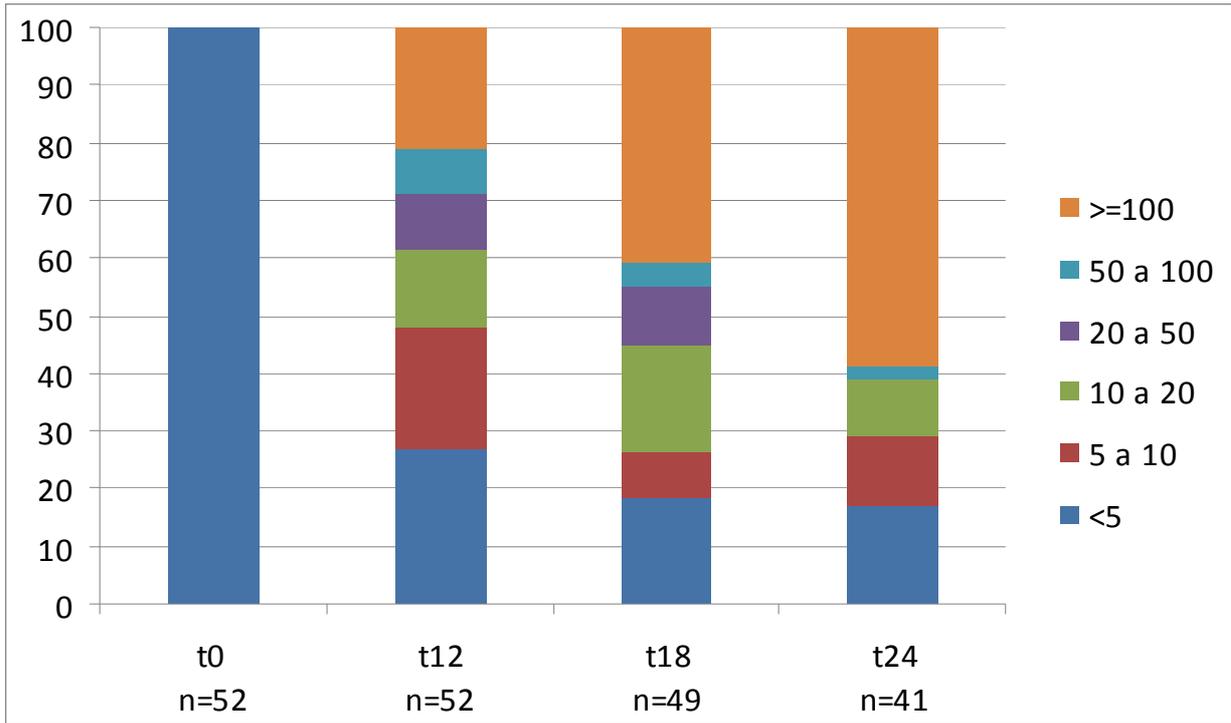


Figure 8a : histogramme des doses en PLV consommées quotidiennement, à l'inclusion (t0), 12, 18 et 24 mois pour l'ensemble de la population.

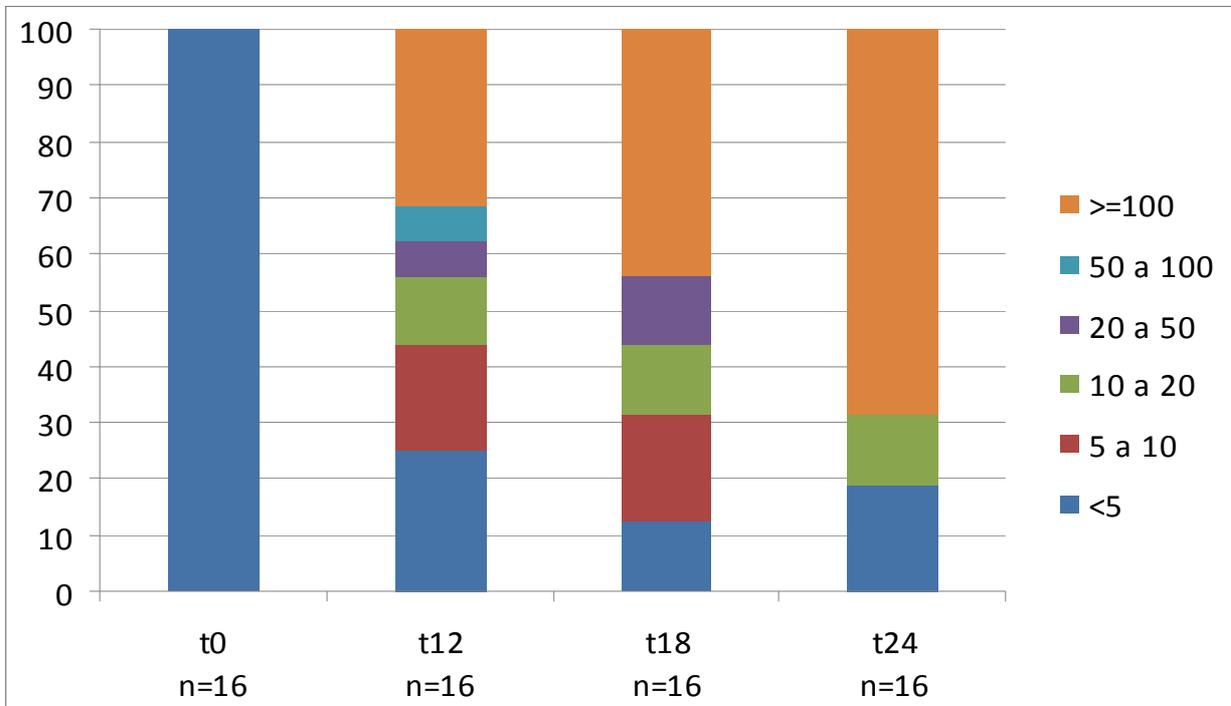


Figure 8b : histogramme des doses en PLV consommées quotidiennement, à l'inclusion (t0), 12, 18 et 24 mois pour le groupe TPO réactogène.

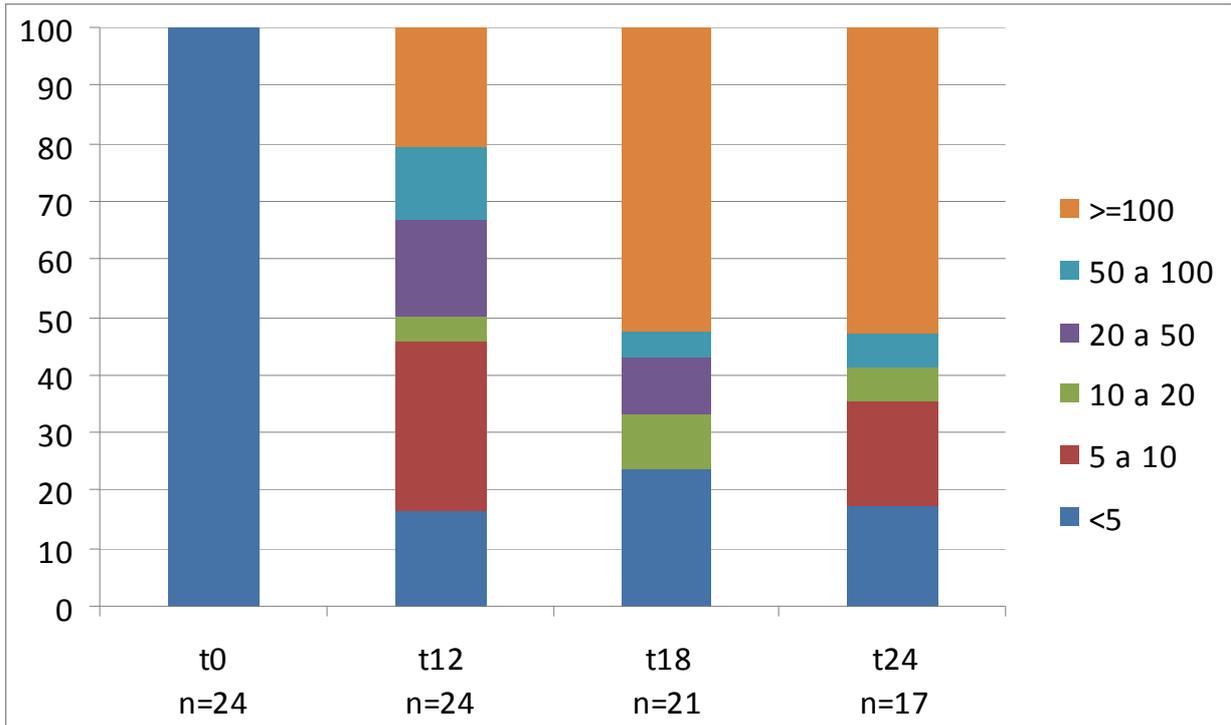


Figure 8c : histogramme des doses en PLV consommées quotidiennement, à l'inclusion (t0), 12, 18 et 24 mois pour le **groupe TPO petit beurre**.

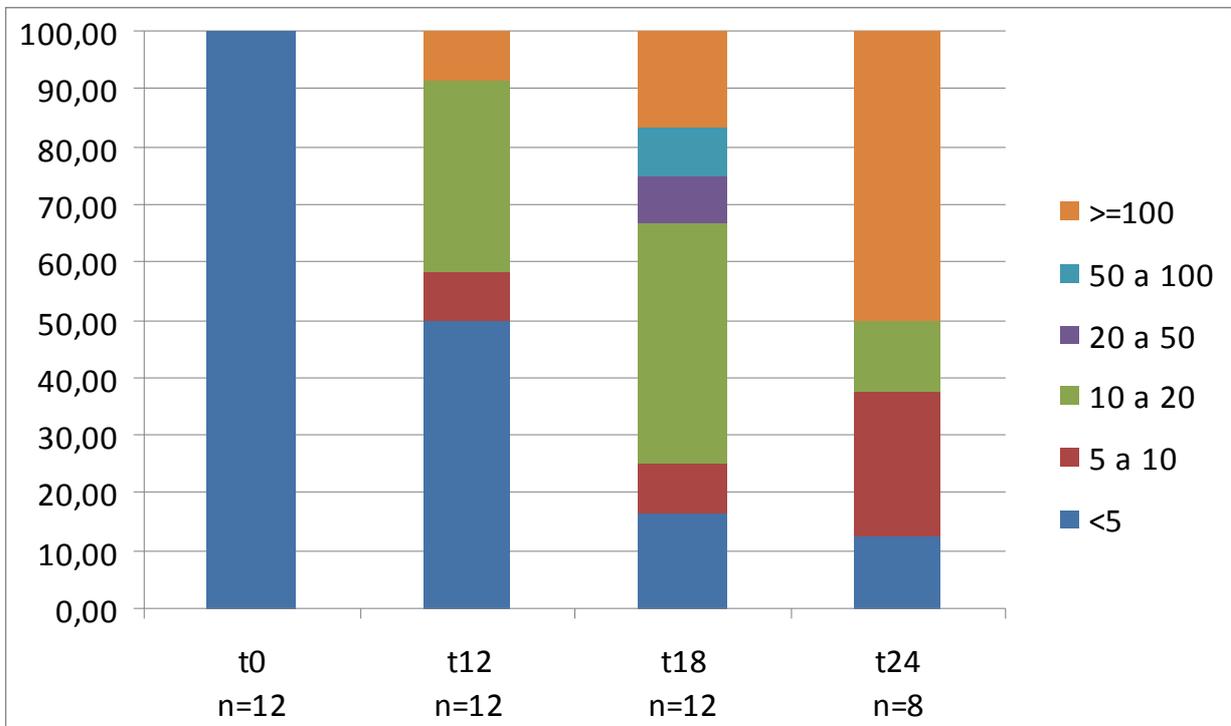


Figure 8d : histogramme des doses en PLV consommées quotidiennement, à l'inclusion (t0), 12, 18 et 24 mois pour le **groupe ITSL**.

3.4 Facteurs de persistance d'allergie

En raison du faible nombre de patients, seule une analyse bivariée était possible. Ainsi une variable tolérance était définie par « guérison » ou « échec partiel ou total » à 12, 18 et 24 mois.

Les facteurs influençant la réponse à l'ITO ont été étudiés pour les groupes « TPO réactogène » et « petit beurre ». Les patients du groupe ITSL n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Concernant l'asthme, la polysensibilisation ou un traitement par anti histaminique pendant l'ITO, il n'a pas été démontré de différence significative pour l'acquisition de tolérance à 12 mois.

Trois facteurs ont été détaillés : la méthode de TPO pour la mise en place de l'ITO, le taux d'IgE spécifiques pour la caséine à l'inclusion et l'âge de l'enfant.

3.4.1 Choix du test de provocation par voie orale

La relation entre le type de TPO conditionnant le schéma de l'ITO et la réponse à l'ITO a été étudiée.

Parmi les patients ayant fait un TPO « petit beurre », 20,8% (n=5) ont guéri contre 31,2% (n=5) des patients du groupe TPO « réactogène ». (cf *tableau 2*)

A 12 mois, il n'y a pas de différence significative sur la réponse entre les deux groupes « TPO petit beurre » et « TPO réactogène » (p=0.482, test exact de Fisher).

Il n'y a pas non plus de différence significative pour l'acquisition de tolérance à 18 mois avec 38.1% (n=8) de guérison pour le « TPO petit beurre » versus 43.7% (n=7) pour le « TPO réactogène » (p=0.729) ; ni à 24 mois avec respectivement 47% (n=8) et 62.5% (n=10) de guérison (p=0.373).

(cf *tableau 3 et 4*).

Nous avons voulu étudier l'influence de ce premier TPO sur la réponse à l'ITO, indépendamment du taux initial d'IgE spécifiques à la caséine.

Deux sous-groupes ont été créés : un sous-groupe avec un taux d'IgE spécifiques à la caséine < 13 kUI/L et un avec un taux \geq 13 kUI/L. (cf *tableau 6a et 6b*)

Tableau 6a : acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois entre les patients du groupe « réactogène » et « petit beurre » avec un taux IgE spécifiques à la caséine initial inférieur à 13 kUI/L

	TPO « réactogène »			TPO « petit beurre »		
	M12	M18	M24	M12	M18	M24
Guérison	4 (50%)	6 (75%)	6 (75%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (100%)
Echec ou partielle	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (66%)	1 (33%)	0 (0%)
Total	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	1 (100%)

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes à 12 mois ($p=1.000$), 18 mois ($p=1.000$) et 24 mois ($p=1.000$).

Tableau 6b : acquisition de tolérance à 12, 18 et 24 mois entre les patients du groupe « réactogène » et « petit beurre » avec un taux IgE spécifiques à la caséine initiale \geq à 13 kUI/L

	TPO « réactogène »			TPO « petit beurre »		
	M12	M18	M24	M12	M18	M24
Guérison	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (50%)	4 (19%)	6 (33%)	7 (44%)
Echec ou partielle	7 (87.5%)	7 (87.5%)	4 (50%)	17 (81%)	12 (67%)	9 (56%)
Total	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	21 (100%)	18 (100%)	16 (100%)

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes à 12 mois ($p=1.000$), 18 mois ($p=0.375$) et 24 mois ($p=1.000$).

3.4.2 Taux initial d'IgE spécifiques à la caséine

Pour analyser l'influence du taux d'IgE spécifiques à la caséine sur la réponse à l'ITO à 12 mois, ce facteur a été étudié comme variable continue numérique et comme variable « dichotomique » : < 13 kUI/L et ≥ 13 kUI/L.

Le taux d'IgE spécifiques à la caséine défini comme variable continue, en fonction de la tolérance à 12 mois a été reporté dans le tableau 7.

Tableau 7 : Taux d'IgE spécifiques à la caséine exprimé en médiane avec le 1^{er} et 3^e quartile, en fonction du taux de guérison à 12 mois.

M12 :	nombre	p25	médiane	p75
Guérison	10	2.6	9	18
Echec ou partielle	28	15.5	29.5	62.5

- nombre : nombre de valeurs d'IgE spécifiques à la caséine à l'inclusion
- p25/p75 : 1^{er}/3^e quartile exprimé en kUI/L
- médiane exprimée en kUI/L

Parmi les sujets ayant guéri à 12 mois, la médiane du taux d'IgE spécifiques à la caséine à l'inclusion était de 9 kUI/L alors qu'elle était de 29,5 kUI/L dans le groupe des sujets avec une réponse partielle ou un échec.

Cette différence est statistiquement significative ($p=0.021$).

Le taux d'IgE spécifiques à la caséine utilisé en tant que variable dichotomisée, en fonction de la tolérance à 12 mois a été reporté dans le tableau 8.

Tableau 8 : Acquisition de la tolérance à 12 mois en fonction du taux d'IgE spécifiques à la caséine

IgE caséine	Guérison	Echec ou partielle	Total
< 13 kUI/L	5	6	11
≥ 13 kUI/L	5	24	29
Total	10	30	40

Parmi les 11 sujets avec des IgE spécifiques à la caséine < 13 kUI/L à l'inclusion, 45,4% (n=5) ont guéri à 12 mois contre 17,2% (n=5) des 29 sujets qui avaient un taux d'IgE spécifiques à la caséine ≥ 13 kUI/L à l'inclusion.

Il existe une tendance vers une association statistiquement significative entre la guérison à 12 mois et le taux d'IgE caséine à l'inclusion ($p=0.103$).

3.4.3 Age de l'enfant

L'âge de l'enfant a été étudié de 2 manières : comme une variable continue et par tranches d'âge. Un âge < ou ≥ à 8 ans a été retenu afin d'avoir un effectif le plus conséquent possible des sujets les plus âgés.

L'âge défini comme variable continue a été décrit dans le tableau 9, et comme variable dichotomisée dans le tableau 10.

Tableau 9 : âge de l'enfant exprimé en années avec la médiane, le 1er et 3e quartile, en fonction de la tolérance à 12 mois

Tolérance M12	nombre	p25	Médiane	p75
Guérison	10	2	3.5	6
Echec ou partielle	30	3	4	6

Parmi les sujets ayant guéri à 12 mois, la médiane de l'âge à l'inclusion était de 3,5 ans alors qu'elle était de 4 ans dans le groupe des sujets avec une réponse partielle ou un échec. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.670$).

Tableau 10 : acquisition de la tolérance à 12 mois en fonction de l'âge de l'enfant.

Age	Guérison	Echec ou partielle	Total
< 8 ans	9	24	33
≥ 8 ans	1	6	7
Total	10	30	40

Parmi les 33 enfants de moins de 8 ans à l'inclusion, 27% (n = 9) ont guéri à 12 mois contre 14% des 7 enfants de plus de 8 ans. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0.656)

4. Discussion

L'allergie aux protéines de lait de vache est une des allergies alimentaires dont le pronostic est le meilleur, contrairement à l'arachide et aux fruits à coque. Néanmoins, la littérature récente met en évidence le recul de l'âge de guérison des allergies au lait de vache, et une prévalence croissante de patients allergiques persistants et sévères, présentant des risques certains d'anaphylaxie et de décès (57). Chez les patients dont la guérison n'est pas spontanée, l'immunothérapie orale apporte de grands espoirs. D'une part pour leur apporter une chance de guérison. D'autre part, pour les protéger contre des réactions sévères causées par des allergènes masqués, ceci en leur faisant tolérer de petites quantités de protéines de lait de vache.

Nous avons voulu dans ce travail de thèse analyser notre pratique d'ITO dans notre service d'allergologie pédiatrique de l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. Nous avons analysé l'évolution de la tolérance au lait de vache chez 52 patients APLV, pratiquant une ITO au décours d'un TPO. Cette analyse s'est faite de façon rétrospective, entre un an au plus tôt, jusqu'à 3 ans et demi au plus tard, après le début de l'ITO.

4.1 Population

Les caractéristiques de notre population APLV sont proches de celles retrouvées dans la littérature.

L'âge tout d'abord de nos patients varie entre un et 16 ans, avec une médiane de 5 ans. Notre cohorte est en effet hétérogène : elle comprend des enfants dont le diagnostic est récent, naïfs de thérapeutiques autres que l'éviction. Et à l'opposé, elle comprend des patients adolescents, allergiques persistants, au profil clinique et biologique particulièrement sévère, chez qui une ITSL pour certains d'entre eux, à toutes petites doses avait échoué quelques temps plus tôt.

Par ailleurs, la majorité de nos patients est de sexe masculin (65%) : il est en effet classiquement retrouvé une prédominance du sexe masculin chez les allergiques alimentaires (4).

Dans leurs antécédents sont retrouvés des comorbidités, telles une polysensibilisation alimentaire dans 71% des cas, et un asthme dans 65% des cas.

4.1.1 Profil de sévérité.

Le profil de sévérité est, comme la répartition de l'âge, hétérogène entre les 52 patients mais aussi au sein de chaque groupe. Nous avons fait le choix de les répartir en deux groupes « réactogène » et « petit beurre » en fonction de la technique du TPO de départ, conditionnant ensuite le schéma de progression de l'ITO. L'ITO du groupe « petit beurre » s'est fait systématiquement avec du lait cuit avec du blé, tandis que l'ITO du groupe « réactogène » s'est fait plus souvent avec du lait cru et, en cas d'échec, de laitages ou de lait cuit. Néanmoins ce choix de répartition des patients est critiquable et constitue une faiblesse de notre étude rétrospective.

En effet, le groupe « petit beurre » comprend des patients théoriquement plus sévères. Mais ce profil de sévérité, défini par le score clinique élevé au diagnostic, ou par les taux d'IgE élevés, est possiblement exagéré pour certains patients.

Dans notre recueil, 19 des 24 enfants (79%) ont bénéficié de ce TPO devant leur profil biologique, alors qu'ils n'avaient pas eu de réaction anaphylactique au diagnostic. Ceci explique que le score moyen de sévérité au diagnostic soit à peine plus haut que celui du groupe « réactogène ». Toutefois, ce score clinique de gravité est peu informatif car il ne prend pas en compte la quantité de lait ayant provoqué les symptômes au diagnostic. Mais une faible dose réactogène est un critère de gravité connu (6).

Le groupe « réactogène » comprend des patients théoriquement moins sévères. La majorité avait des dosages d'IgE spécifiques au lait et à la caséine moins élevés que le groupe « petit beurre ». Mais la moyenne du score clinique de sévérité au diagnostic n'est pas un bon reflet du groupe. Il est en effet haussé par la présence de deux patients qui ont eu un TPO classique, alors qu'ils avaient un antécédent de réaction anaphylactique au diagnostic. Le TPO « petit beurre » n'étant pas protocolisé avant 2012. L'un des deux patients a interrompu son ITO, et a continué à tolérer une quantité faible de 2ml sans réaction ; l'autre a guéri. Nous avons choisi de conserver ces patients, car ils avaient un réel intérêt pour l'analyse de nos pratiques.

Le dernier groupe, « ITSL » (patients non inclus) comprend des patients au profil allergique sévère et persistant, pour lesquels une ITSL avait échoué, qui ont pu débuter une ITO soit au décours d'un TPO « petit beurre » soit d'un TPO « réactogène » selon l'avis du médecin référent. Les échecs de l'ITO sont classiquement retrouvés en pratique pour ce profil de patients, adolescents, dont l'observance est difficile, ayant un long passé d'éviction, chez qui l'ITO est très anxiogène.

4.1.2 Age de guérison

L'âge de guérison médian est de 6 ans (3,5-7,5) pour 49% des patients de notre cohorte. Dans la littérature, on retrouve un retard de l'âge de guérison, avec 19% seulement des patients guéris à l'âge de 4 ans, et un taux qui augmente graduellement jusqu'à l'adolescence avec 79% des patients guéris à 16 ans (6).

Dans notre cohorte, nous retrouvons aussi certains patients qui guérissent tardivement l'un à 13 ans, l'autre à 15 ans. Ce suivi de cohorte ne nous permet pas cependant de déterminer un pourcentage de guérison selon l'âge, il nous faudrait en effet un suivi bien plus prolongé, et une cohorte plus grande.

Néanmoins, pour les 56% restant, il est probable que s'ils guérissent, l'âge de guérison sera plus tardif que dans la littérature. Ceci pour plusieurs raisons : tout d'abord le biais de recrutement de patients en CHU, représentant les cas les plus sévères de la région. Ensuite la guérison étant établie suite à la réalisation du TPO, il dépend des délais de rendez-vous en hospitalisation de jour, qui ces dernières années se sont sans cesse allongés, passant de 6 à 12 mois actuellement. Certains, à qui l'on a imposé au moins 6 mois d'ITO au lait cuit avec le blé, sur leur profil de sévérité clinique et/ou biologique, auraient peut-être guéri plus vite. Enfin, nous sommes tributaires des médecins qui nous adressent les enfants pour un bilan. Certains, devant des réactions graves au diagnostic, n'adressent l'enfant que des années plus tard, pensant que l'éviction est le seul traitement.

4.2 Acquisition de tolérance

Pour juger de l'efficacité de l'ITO pratiquée dans notre service, nous avons comparé en premier lieu la tolérance acquise aux protéines de lait de vache, selon le schéma choisi, dépendant du type de TPO initial.

De par la disparité de nos groupes, il a été décidé de ne pas inclure les patients « ITSL ». Nous avons estimé que leur expérience passée pouvait influencer leur réponse à l'ITO compte tenu de leur réponse immunologique et leur adhésion à une autre forme d'ITO, tout aussi astreignante, chez des enfants plus grands, voire adolescents. Le retrait de ces patients au profil sévère et persistant a certainement représenté un biais de sélection, modifiant le taux de réussite de l'ITO.

Le recrutement des patients du groupe « petit beurre » est lui aussi critiquable, puisqu'il correspond à notre pratique en situation réelle, conditionnée par la part éthique de notre prise en charge diagnostique et thérapeutique : « primum non nocere ». En effet, en recherche clinique, le TPO en double aveugle est la référence pour un diagnostic certain et l'inclusion d'un patient allergique. Or ici, sur les 24 patients du groupe, seuls 10 ont eu, au cours du suivi un TPO positif, en ouvert.

Nous avons donc voulu comparer entre les deux groupes « petit beurre » et « réactogène » l'acquisition de tolérance. Nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patients, selon le TPO initial déterminant l'ITO.

L'acquisition d'une tolérance à 12 mois était de 31% (5/16) pour le groupe « TPO réactogène » et 21% (5/24) pour le groupe « TPO petit beurre ».

Il n'y a pas non plus de différence significative entre les 2 groupes pour l'acquisition d'une guérison à 18 et 24 mois.

Alors que le profil de sévérité était théoriquement plus élevé dans le groupe « petit beurre », nous aurions pu nous attendre à une moindre acquisition de tolérance suite à l'ITO. Mais ce n'est pas le cas : la différence entre les deux groupes n'étant pas significative, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'ITO au lait cuit avec du blé, conditionnée par le TPO « petit beurre » permet de rattraper le taux de guérison de patients au phénotype moins sévère. Cette hypothèse nécessite d'être évaluée dans une étude prospective, en définissant plus strictement les critères de sélection des patients au profil « sévère ».

L'efficacité de l'ITO chez nos patients correspond au taux de guérison. Il est pour l'ensemble de la population (52 enfants inclus) de 21% à 12 mois, 33% à 18 mois et 49% à 24 mois. Ces valeurs sont inférieures aux taux de guérison après une ITO retrouvés dans la littérature. Une collaboration Cochrane a sélectionné 5 études sur l'ensemble des études s'intéressant à l'ITO dans l'APLV. Sur les 196 patients, le taux de guérison était de 62% (54). L'acquisition d'une tolérance est cependant disparate entre les études avec : 31% (4/13) pour *Skripak* ; 67% (10/15) pour *Pajno* ; et 78% (14/18) pour *Salmivesi*, 6 mois après le début de l'ITO. Et 37% (11/30) pour *Longo* ; 90% (27/30) pour *Martorell* à 12 mois du début de l'ITO. Il faut noter que dans la plupart des études, les patients ayant présenté des réactions anaphylactiques graves au diagnostic étaient exclus (6)(58).

4.3 Désensibilisation

Nous nous sommes intéressés à la progression des doses de lait consommées sans réaction, correspondant à la désensibilisation ou tolérance partielle. Celle-ci a été obtenue à 12 mois chez 71% de la population générale (37/52). Une augmentation des doses de PLV consommées sans réaction a été observée dans les 3 groupes. Même si le taux de « guérison stricte » est inférieur à celui attendu, la majorité de nos patients a pu augmenter sa consommation en PLV sans réaction, ce qui représente d'une part une amélioration de leur qualité de vie non négligeable, et d'autre part la soustraction au risque de réaction grave à des PLV masquées. Il est en effet rapporté dans la littérature qu'une éviction stricte peut retarder une guérison et expose l'enfant à des réactions sévères accidentelles (48).

Pour mieux estimer l'effet sur la qualité de vie, il aurait fallu la mesurer par le biais de questionnaires au moment des consultations. Ces estimations sont absentes de la plupart des études sur l'ITO (59).

Par ailleurs, pour certains patients, nous n'avons qu'un an de recul d'ITO, or, il faut s'attendre, comme pour les immunothérapies spécifiques sous cutanées pour les venins d'hyménoptères, qu'un traitement de plusieurs années (3 à 5 ans) soit nécessaire (51).

4.4 Effets indésirables au cours de l'ITO

Nous avons répertorié et analysé les effets adverses de l'ITO.

Les symptômes peu sévères, tels le syndrome oral, la sensation de picotement, le prurit des lèvres, une urticaire localisée, une douleur abdominale, une asthénie, le dégoût sont des symptômes classiquement retrouvés dans la « vraie vie » et dans la littérature (54). Alors que certains auteurs suggèrent qu'une œsophagite à éosinophiles peut apparaître au décours d'une ITO sans en connaître le mécanisme, nous n'en avons diagnostiquée aucune (60).

4.4.1 Dans le groupe « petit beurre »

Dans ce groupe de patients au phénotype sévère, durant la première période d'ITO à faible dose quotidienne de 5ml de lait cuit avec du blé, la majorité (près de 80%) n'a pas décrit d'effet secondaire, 12% (3 patients) ont décrit des symptômes modérés et 8% (2 patients) une réaction anaphylactique ayant nécessité l'adrénaline. En deuxième période, lors de l'augmentation des doses (en quantité de lait cuit avec du blé, souvent associée à des laitages sans blé) les effets adverses sont plus fréquents : 16,7% décrivent des symptômes modérés, et la même proportion une réaction anaphylactique, alors que 67% n'ont décrit aucun effet adverse.

4.4.2 Dans le groupe « réactogène »

Dans ce groupe de patients au phénotype moins sévère, réalisant une ITO dont la montée de doses est plus rapide en première période, on décrit 12,5% (2 patients) d'effets modérés, 6% (1 patient) de réaction anaphylactique à domicile ayant nécessité l'adrénaline, et 81% de patients asymptomatiques. En deuxième période, les effets adverses augmentent aussi : 12,5% (2 patients) ont présenté une réaction sévère (bronchospasme) et 12,5% une réaction anaphylactique, tandis que 75% étaient asymptomatiques.

4.4.3 Dans le groupe « ITSL »

Dans le groupe de patients ayant déjà réalisé une ITSL antérieurement, au phénotype plus sévère, les effets aduerses étaient plus fréquents mais peu sévères, 25% durant la première période et 41% durant la deuxième période.

4.4.4 Dans la littérature

Les effets aduerses peu sévères sont bien plus fréquents dans la littérature : *Pajno* retrouve 60% d'effets aduerses légers, 20% de réactions sévères, 20% de patients asymptomatiques (61) ; *Skripak* décrit 35% d'effets légers à modérés et 9% de réactions sévères (6) ; *Longo* décrit 100% d'effets aduerses légers et locaux, et 17% de réactions anaphylactiques (62) ; enfin *Martorell* décrit 80% d'effets aduerses légers et 37% de réactions multi systémiques (58).

Si les effets aduerses légers ont été peu notés dans cette étude, le recueil rétrospectif à partir de courriers insuffisamment informatifs en est certainement la cause. Alors que les effets aduerses sévères nécessitent une prise en charge en urgence et une réévaluation rapide de leur ITO, avec donc plus de renseignements dans les comptes rendus.

Les effets aduerses légers à modérés ne sont pas à négliger. Ils conditionnent en effet la réussite de l'ITO, puisqu'ils modifient la qualité de vie, et peuvent être responsables d'une mauvaise observance voire de l'abandon du traitement. L'augmentation de leur fréquence au cours de la progression des doses d'ITO est intéressante à noter. Une ITO est un traitement long et la montée des doses doit se faire prudemment, et ce, malgré l'optimisme de la famille et du médecin, accompagnant souvent la première phase à petites doses. Trop d'emballement, associé au déni des réactions modérées, peuvent mener à des réactions plus graves à plus fortes doses, et à l'échec de l'ITO.

Les effets aduerses sévères quant à eux, sont responsables d'abandons fréquents d'ITO dans notre cohorte.

Toutefois, les risques provoqués par les effets aduerses devraient être comparés aux risques de l'éviction stricte (54).

4.5 Facteurs associés à une « non tolérance »

Dans nos objectifs secondaires, nous avons essayé de retrouver des facteurs associés à une persistance de l'APLV.

L'âge de l'enfant, la présence d'un asthme ou le contexte poly-allergique associé n'ont pas été retrouvés comme facteurs influençant la réponse de l'ITO dans notre étude.

Dans la littérature, l'asthme et la polyallergie alimentaire sont retrouvés chez la majeure partie des patients APLV persistants, à qui l'on propose l'ITO (6).

Nous avons comparé les enfants « guéris » aux enfants APLV qu'ils soient partiellement tolérants ou en échec d'ITO.

Le choix du TPO initiant l'ITO, qu'il soit classique au lait de vache cru dit « réactogène » ou à base de lait cuit mélangé à du blé sous forme de gâteau type « petit beurre », n'a pas influencé la réussite de l'ITO.

Par contre, le profil biologique, et en particulier le niveau des IgE spécifiques à la caséine influence la réussite de l'ITO. Les enfants du groupe « TPO petit beurre » ont un taux médian d'IgE spécifiques à la caséine plus élevé que les enfants du groupe « TPO réactogène » avec respectivement 42 kUI/L contre 9 kUI/L. Indépendamment du TPO initial, un taux élevé d'IgE spécifiques à la caséine à l'inclusion semble en lien avec la persistance d'une APLV. Parmi les sujets ayant guéri à 12 mois, la médiane du taux d'IgE caséine à l'inclusion était de 9 kUI/L alors qu'elle était de 29,5 kUI/L pour les sujets avec une réponse partielle ou un échec. Cette différence est statistiquement significative.

En reprenant la valeur seuil d'IgE spécifique à la caséine à 13 kUI/L, nous observons qu'à 12 mois : 5 des 11 enfants (45%) avec une valeur < 13 kUI/L ont guéri, contre 5 des 29 sujets avec un taux \geq 13. Cette différence n'est ici pas significative mais on retrouve dans la littérature cette « tendance » au mauvais pronostic devant des IgE spécifiques à la caséine élevées, sans pour autant qu'une valeur seuil pronostique soit établie (6)(63)(64).

Il n'a pas été possible dans notre étude rétrospective d'analyser la vélocité des IgE spécifiques à la caséine. Il existait en effet trop de données manquantes, non pas au diagnostic, mais durant le suivi. La tendance est effectivement celle d'une décroissance pour ceux qui guérissent, et d'une stabilité pour ceux qui restent allergiques. Il serait intéressant de suivre systématiquement les IgE spécifiques à la caséine, au lait de vache, les TCA, et éventuellement les IgG4 chez nos patients en cours d'ITO. Car s'il est fréquent que les IgE augmentent les premiers mois de l'ITO, par la suite l'absence de décroissance est de mauvais pronostic pour la réussite de l'ITO (63).

4.6 Réflexions

Cette étude a eu pour but d'analyser nos pratiques afin de faire progresser notre prise en charge thérapeutique des APLV sévères en particulier.

D'une part, l'efficacité de la technique de l'ITO à partir de lait cuit a été démontrée dans plusieurs études. *Nowak* a démontré en 2008 que 75% des enfants APLV pouvaient tolérer le lait cuit associé au blé (38). Par la suite, *Kim et al* (40) ont étudié chez 88 enfants APLV l'acquisition d'une tolérance aux PLV crues en fonction d'une éviction ou d'une consommation régulière de lait cuit sous forme de gâteaux ou pizza. Ces enfants consommant régulièrement du lait cuit ont 16 fois plus de chances de devenir tolérant au lait cru comparés à ceux qui sont en éviction stricte.

La mise en place d'une induction de tolérance au lait cuit a donc permis à des enfants allergiques sévères d'acquérir une tolérance plus rapidement.

Pourtant elle n'est pas efficace chez tous, puisque 25% des enfants ne tolèrent pas le lait cuit. Dans l'étude de *Kim* ceux-ci ont 28 fois moins de chance de guérir de leur allergie que les enfants tolérant le lait cuit.

Plus récemment, *Goldberg et al* ont voulu étudier l'efficacité d'une ITO au lait cuit chez 14 enfants APLV sévères avec un antécédent d'échec d'ITO.

Trois enfants ont progressé jusqu'à une consommation journalière de 1.3g d'équivalent de PLV après 12 mois. Sur les 11 enfants en situation « d'échec », 8 ont fait une réaction sévère pendant l'ITO (65).

D'autre part, notre pratique du TPO « petit beurre » constitue le point de départ de l'ITO au lait cuit. Sa mise en place nous a permis de proposer l'ITO à des patients sévères ou persistants, à qui antérieurement nous n'aurions pas fait de TPO.

L'objectif de ce TPO « petit beurre » n'est pas de démontrer l'allergie, mais de démontrer la tolérance à une dose de lait cuit, qui sera ensuite ingérée quotidiennement par le patient. Il a donc un intérêt pour rassurer la famille afin de mieux leur faire accepter l'ITO.

Néanmoins, ce n'est pas la pratique de tous les centres. En effet, la plupart considèrent que la réaction observée lors du TPO initial, n'est pas un obstacle à l'ITO. Il faudrait pouvoir comparer l'observance des patients pour leur ITO, lorsque celle-ci est débutée à la suite d'une réaction sévère lors d'un TPO, ou à la suite d'un TPO ne provoquant pas de réaction sévère. Ces deux cohortes devraient être comparables en terme de sévérité de la pathologie.

Cependant, grâce à notre expérience grandissante quant à la pratique de l'ITO pour le lait, l'œuf ou l'arachide, nous sommes convaincus de la place première de l'éducation thérapeutique pour une bonne observance et une meilleure efficacité de l'ITO. Et dans ce cadre, une réaction, d'autant plus sévère, constatée lors du TPO, permet de former concrètement et de façon plus marquante le patient et sa famille.

Il est même probable qu'une réaction sévère, bien expliquée, pour laquelle la thérapeutique par l'adrénaline aura pu rassurer la famille, ne soit pas un obstacle à l'efficacité de l'ITO.

Dans notre cohorte, parmi les 7 patients du groupe « petit beurre » ayant présenté une réaction sévère lors du TPO (un durant le TPO à faible dose, et 6 durant un TPO à schéma classique au cours du suivi), aucun n'a abandonné l'ITO. Un a même guéri, les autres tolèrent des doses variables entre 3 et 100ml par jour.

Dans le groupe « réactogène », aucun des 4 patients ayant présenté une réaction grave lors du TPO, n'a abandonné l'ITO. Trois ont guéri, dont 2 de façon tardive au-delà de 24 mois, et 1 consomme seulement 2ml par jour.

C'est pourquoi nous pourrions faire évoluer nos pratiques en débutant par le TPO « petit beurre » comme actuellement, TPO auquel nous ajouterions quelques doses progressives de lait, de façon à obtenir une dose réactogène. La positivité du TPO nous permettrait dans l'avenir d'inclure ces patients, au diagnostic positif certain, dans une nouvelle étude clinique à plus grande échelle. Cette dose réactogène, d'autant plus si elle était élevée, nous permettrait pour les patients les moins sévères de mener une ITO plus rapide puisque la dose de départ de l'ITO serait de 1/10ème de la dose réactive cumulée.

L'éducation thérapeutique a donc une place fondamentale dans le suivi d'une ITO. Car l'ITO se complique dans un nombre de cas non négligeable, de réactions sévères voire anaphylactiques à domicile, pas tant lors de la première phase à faible dose, mais surtout secondairement lors de la montée des doses.

C'est là que l'école des allergies alimentaires, les consultations rapprochées, avec éducation systématique à la reconnaissance et au traitement de l'anaphylaxie sont essentielles. Un lien de confiance doit être établi entre le médecin référent et la famille, avec disponibilité du médecin afin de gérer les réactions constatées et la progression des doses. Les facteurs aggravants, très souvent retrouvés en cas d'effets secondaires doivent être expliqués et répétés au patient, à sa famille et au médecin traitant. Enfin, l'ITO ne doit être proposée qu'à des patients dont le niveau de compréhension est adapté (ou celui de sa famille), conscients des risques, motivés, ceci dans un environnement stable, en l'absence de comorbidité instable (asthme non contrôlé par exemple).

4.7 Evolution des pratiques

A l'époque actuelle où les thérapeutiques d'avenir en allergologie sont des pistes prometteuses, certaines sont particulièrement attractives, comme l'immunothérapie par voie épicutanée et l'omalizumab.

Deux études se sont intéressées à un traitement adjuvant par des anticorps anti IgE : l'omalizumab (XOLAIR®) dans l'APLV.

Une première, réalisée en 2011 par *Nadeau et al*, a inclus 11 enfants APLV sévères avec un taux médian d'IgE spécifiques au lait de vache à 50 kUI/L (66). Ces enfants ont reçu un traitement par omalizumab 9 semaines avant le TPO initiant l'ITO, toutes les 2 à 4 semaines en fonction du taux d'IgE totales. Le traitement a été poursuivi pendant l'ITO sur 16 semaines, avant d'être stoppé, puis un TPO était réalisé 6 semaines après. Neuf des 11 patients ont eu un TPO négatif et ont pu consommer en quantités normales des PLV. Peu d'effets indésirables ont été notés au cours de l'étude.

Une seconde étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, a confirmé l'utilité de l'omalizumab pour faciliter une acquisition de tolérance aux PLV (67). Sur 57 patients inclus, avec un taux médian d'IgE spécifiques au lait de vache à 40 kUI/L, ceux ayant reçu le traitement par Omalizumab ont eu moins d'effets indésirables au cours de l'ITO (1 recours à l'adrénaline injectable versus 17 dans le groupe placebo) et ont acquis une tolérance plus rapidement (26 semaines versus 31).

Cependant des limites peuvent apparaître. Premièrement, ces études n'ont pas examiné une tolérance à long terme chez ces enfants en rémission. En effet, 6 mois après le début de l'ITO les IgE spécifiques au lait de vache restent élevées chez ces enfants, suggérant qu'une tolérance immunologique n'est pas acquise (68).

Ensuite le coût élevé de l'omalizumab peut freiner son utilisation, le limitant aux APLV les plus sévères, ceci d'autant plus qu'il n'y a pas d'AMM dans cette indication.

Par ailleurs, une immunothérapie spécifique par voie épicutanée semble prometteuse pour les APLV sévères. Une étude pilote chez des enfants APLV sévères, réalisée par *Dupont et al*, a consisté en l'application de patchs de PLV pendant 48h sur le dos, 3 fois par semaine, pendant 3 mois. A la fin des 3 mois ces enfants ont augmenté leur seuil réactogène en multipliant par 10 leur consommation en PLV. Les seuls effets indésirables décrits étaient cutanés avec des réactions locales et un prurit (55).

L'efficacité et la sécurité d'une immunothérapie par voie épicutanée sont démontrées dans le modèle murin pour l'arachide et le lait de vache.

Actuellement des études contre placebo sont en cours chez l'enfant pour évaluer les effets indésirables potentiellement systémiques de ces « patch de PLV » (Viaskin® milk). Des études de phases III sont nécessaires pour mieux apprécier l'efficacité de cette immunothérapie spécifique.

Nous pourrions alors envisager dans l'avenir, sous réserve de l'AMM de ces thérapeutiques, pour les patients les plus sévères, persistants, et réactifs pour de faibles doses, un schéma thérapeutique associant un traitement par omalizumab et une immunothérapie par voie épicutanée en phase initiale, suivi d'une ITO à base de lait cuit avec le blé, et secondairement de lait cru ou de laitages.

5. Conclusion

L'allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée lorsqu'elle est persistante, est souvent sévère et peut menacer le pronostic vital.

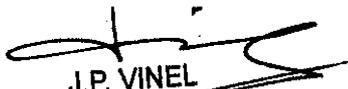
Chez les patients au phénotype sévère, l'immunothérapie par voie orale (ITO) évaluée dans notre population au moyen de lait cuit avec du blé, semble avoir une efficacité équivalente à celle pratiquée chez les patients au phénotype clinique moins sévère, et permet d'augmenter la dose ingérée tolérée sans réaction.

Les effets indésirables modérés ont été sous évalués, alors même qu'ils ont un retentissement fort sur l'observance et donc l'efficacité de ce traitement qui s'obtient à long terme. Les effets indésirables sévères existent et sont souvent responsables de l'arrêt de l'ITO. Il est donc essentiel qu'une éducation thérapeutique et un suivi rapproché par une équipe entraînée accompagnent l'ITO.

Une évolution de notre pratique est nécessaire dans l'avenir proche, afin de participer à des études à plus grande échelle et à plus long terme, afin de faire évoluer les recommandations actuelles de l'ITO.

Pour les patients en échec thérapeutique, les plus âgés ayant présenté des réactions anaphylactiques dont certaines au cours de l'ITO et avec un taux d'IgE spécifiques à la caséine plus élevé, une alternative thérapeutique ciblée, combinant éventuellement un traitement par des anticorps anti-IgE et l'immunothérapie par voie épicutanée pourrait être envisagée dans l'avenir, à l'heure du phénotypage des patients allergiques.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

Vu le Président du Jury


6. Bibliographie

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2014;133(2):291-307; quiz 308.
2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2010;126(6):S1-58.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* août 2014;69(8):1008-25.
4. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* avr 2010;3(4):57-161.
5. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5(5 Suppl):1-36.
6. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2007;120(5):1172-7.
7. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* sept 2001;56(9):813-24.
8. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity.* févr 2011;34(2):237-46.
9. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2004;113(3):395-400.
10. Martin-Blondel Audrey, née Dubarry. Stratégie diagnostique de l'allergie aux protéines de lait de vache IgE dépendante : apport de la combinaison des tests cutanés et du dosage des Ige spécifiques.- 70p.Th : Méd. : Toulouse III : 2007 ; 31541.
11. Ashley S, Dang T, Koplin J, Martino D, Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* juin 2015;15(3):237-42.

12. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease: Epigenetics in allergic disease. *Allergy*. janv 2010;65(1):7-15.
13. Caubet J-C, Masilamani M, Rivers NA, Mayer L, Sampson HA. Potential non-T cells source of interleukin-4 in food allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2014;25(3):243-9.
14. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2015;135(3):626-35.
15. Jyonouchi S, Abraham V, Orange JS, Spergel JM, Gober L, Dudek E, et al. Invariant natural killer T cells from children with versus without food allergy exhibit differential responsiveness to milk-derived sphingomyelin. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2011;128(1):102-9.e13.
16. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2003;111(2):S540-7.
17. Tscheiller S, Drouet M, Moneret-Vautrin A. Synthèse des 150 cas d'anaphylaxies alimentaires sévères déclarées en 2014 au Réseau d'Allergo-Vigilance. Juin 2015.
18. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 1998;9(4):186-91.
19. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. nov 2000;30(11):1540-6.
20. Calvani M, Mauro C, Alessandri C, Claudia A, Frediani T, Tullio F, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2007;18(7):583-8.
21. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2001;107(1):185-90.
22. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2001;107(5):891-6.

23. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* oct 1997;100(4):444-51.
24. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mars 2005;35(3):268-73.
25. Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, Saggio B, Albertini M, Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy.* janv 2011;66(1):92-100.
26. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* juill 2004;59(7):690-7.
27. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? : *Allergy.* janv 2010;65(1):2-6.
28. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2009;123(6):S365-83.
29. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* avr 2009;41(2):35-49.
30. van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, van der Ent CK. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):43.
31. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol.* déc 2012;23(8):754-60.
32. Noone S, Ross J, Sampson HA, Wang J. Epinephrine use in positive oral food challenges performed as a screening test for food allergy therapy trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2015;3(3):424-8.
33. van der Valk JPM, van Wijk RG, Vergouwe Y, de Jong NW. Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr [Internet].* 13 mars 2015 [cité 20 juin 2015]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-015-2504-x>

34. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2008;122(5):977-83.e1.
35. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem*. janv 2000;64(1):198-201.
36. Benhamou AH, Caubet J-C, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy*. mars 2010;65(3):283-9.
37. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. juin 2009;9(3):234-7.
38. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. août 2008;122(2):342-7, 347.e1-2.
39. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, Lambertini F, Paoella S, Zennaro D, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PloS One*. 2012;7(7):e40945.
40. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2011;128(1):125-31.e2.
41. Venter C, Sommer I, Moonesinghe H, Grundy J, Glasbey G, Patil V, et al. Health-Related Quality of Life in children with perceived and diagnosed food hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2015;26(2):126-32.
42. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BMJ, Dubois AEJ, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy*. mars 2010;40(3):476-85.
43. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2012;129(4):906-20.
44. Weber TK, Speridião P da GL, Sdepanian VL, Neto UF, de Moraes MB. The performance of parents of children receiving cow's milk free diets at identification of commercial food products with and without cow's milk. *J Pediatr (Rio J)*. oct 2007;83(5):459-64.

45. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc.* nov 2002;102(11):1648-51.
46. Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr.* août 1995;49(8):605-12.
47. 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.* avr 2009;123(4):883-8.
48. Toit G Du, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 26 févr 2015;372(9):803-13.
49. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, Neubauer A, Asturias J, Blom L, et al. FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):5.
50. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* oct 2006;61(10):1238-9.
51. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2012;129(2):448-55.e5.
52. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2014;133(2):318-23.
53. Syed A, Garcia MA, Lyu S-C, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol.* févr 2014;133(2):500-10.e11.
54. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 20 juin 2015]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009542.pub2>
55. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2010;125(5):1165-7.

56. Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, Crisafulli G, Aversa T, Messina MF, et al. Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* juin 2013;24(4):376-81.
57. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2005;116(4):869-75.
58. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 2011;41(9):1297-304.
59. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mars 2012;42(3):363-74.
60. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* déc 2014;113(6):624-9.
61. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2010;105(5):376-81.
62. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2008;121(2):343-7.
63. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Movérare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to α -lactalbumin, β -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy.* mai 2015;n/a - n/a.
64. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2013;131(1):222-4.e1-4.
65. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 17 juill 2015;
66. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2011;127(6):1622-4.

67. Kim JS, Wood RA, Lindblad R, Noone SA, Paterakis MN, Henning A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Omalizumab Combined with Oral Immunotherapy (OIT) in the Treatment of Cow's Milk Allergy (CMA): Safety of Dosing. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2014;133(2):AB403.
68. Umetsu DT. Targeting IgE to facilitate oral immunotherapy for food allergy: a potential new role for anti-IgE therapy? *Expert Rev Clin Immunol.* sept 2014;10(9):1125-8.
69. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy.* juill 2012;67(7):951-7.

7. Annexes

Annexe 1 : score de sévérité clinique adapté d'après *Rolinck-Werninghaus* (69)

- **Grade 0** : pas de réaction clinique
- **Grade 1** : symptômes cutanés (prurit, érythème, urticaire, angiodème localisés) ou symptômes digestifs (syndrome oral, « picotement » buccal, gonflement des lèvres modéré), cédant sans traitement.
- **Grade 2** : symptômes cutanés généralisés ou symptômes digestifs (nausées ou 1 épisode de vomissement) ou symptômes respiratoires (rhinite, éternuement), cédant sous traitement anti histaminique et/ou corticoïdes.
- **Grade 3** : atteinte de 2 organes avec symptômes cutanés, digestifs (vomissements répétés, diarrhée) ou pulmonaires (sensation de gêne pharyngée, toux), cédant sous traitement antihistaminique et/ou corticoïdes et/ou bronchodilatateurs.
- **Grade 4** : atteinte de 2 organes ou plus avec symptômes cutanés, digestifs ou respiratoires (quinte de toux, dyspnée, wheezing), cédant sous adrénaline injectable, avec hospitalisation en soins standards.
- **Grade 5** : réaction sévère anaphylactique avec atteinte de 2 organes ou plus, associée à des symptômes cardiovasculaires (hypotension) ou trouble de la conscience, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.

Annexe 2 :

TPO petit beurre

Les parents doivent apporter de « véritables petit beurre de Lu »

Schéma de progression pour
TPO petit beurre

1 petit beurre = 8,4 gr = 1,28 ml de lait $\frac{1}{2}$ écrémé

Progression	équivalence lait	lait cumulé	heure de prise
1/8 PB 1gr	0,16ml	0,16ml	
¼ PB 2,1 gr	0,32 ml	0,48 ml	
½ PB 4,2gr	0,64 ml	1,12 ml	
1PB	1,28 ml	2,40ml	
2PB	2,56 ml	4,96 ml	

Au total quasiment 4 « petit beurre » soit 5ml de lait

Dr A.Juchet ; Dr A. Chabbert-Broué

19/03/2012

Annexe 3 : documents remis à la famille pour la mise en place du protocole de l'ITO. Informations et feuille de consentement.

Nom de l'enfant

Date

Protocole d'immunothérapie orale ITO

Une immunothérapie orale (ITO) à _____ vient d'être proposée à votre enfant par le médecin et la diététicienne à la suite du test de provocation oral (TPO).

Cette ITO est un traitement qui a pour but de rendre votre enfant moins allergique à cet aliment et de le mettre à l'abri d'une réaction sévère lors d'une éventuelle ingestion accidentelle.

La durée de ce traitement sera d'au moins de 6 à 8 mois, à l'issue desquels un nouveau TPO sera réalisé à l'hôpital pour évaluer l'évolution de son allergie alimentaire.

Pour être efficace et bien tolérée, cette ITO doit être faite tous les jours. **Il ne faut jamais arrêter les prises quotidiennes.**

En cas d'arrêt de plus de 48 heures, il faut diminuer les doses de moitié et reprendre l'augmentation progressivement.

En cas d'arrêt de plus de 8 jours contacter rapidement le médecin ou la diététicienne

L'aliment doit être pris à heure fixe, de préférence à un moment de calme et à distance d'une activité physique intense (idéalement soit au goûter au retour de l'école soit le soir avant le dîner et au moins 1 heure avant le coucher).

Pendant la durée du traitement d'ITO, un certain nombre de précautions doivent être prises :

- Ne pas donner d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (Aspirine°, Advil° ou Nureflex°). En cas de douleurs ou de fièvre, utiliser plutôt le paracétamol (Doliprane, Efferalgan°Dafalgan°).

- En cas de gastroentérite ou maladie infectieuse fébrile diminuer les doses de moitié, puis quand l'infection est terminée, réaugmenter ensuite progressivement les doses sur quelques jours.

Un certain nombre de facteurs doivent amener à surveiller attentivement votre enfant ou à baisser les doses ingérées sans cependant arrêter les doses quotidiennes :

- La pratique sportive intense
- La saison des pollens pour les enfants allergiques aux pollens
- La prise d'alcool chez l'adolescent
- Les périodes de canicule

Vous devez toujours avoir à votre disposition la trousse d'urgence en cas de réaction allergique soit :

-
-
-
-

Assurez vous d'avoir bien compris les indications des divers traitements, et en cas de prescription d'Adrénaline, de bien connaître le maniement et les indications de l'injection du stylo.

Si une réaction survient pendant l'immunothérapie orale , vous devez :

- Appliquer le protocole d'urgence, en fonction de la gravité des signes présentés par votre enfant
- Prévenir le médecin qui a mis en place l'ITO pour discuter avec lui de la conduite à tenir
- Reprendre l'immunothérapie à dose plus basse comme vous l'indiquera votre médecin

Coordonnées du médecin ayant prescrit l'ITO : DR
Mail @chu-toulouse.fr

05 34 55 85 8

Coordonnées de la diététicienne : Mne Rachel PONTCHARRAUD, 05 34 55 86 02,
mail : pontcharraud.r@chu-toulouse.fr

Consentement des parents

Nous, soussignés :

Père :

Mère :

et de l'enfant :

Nous déclarons que le Docteur
Nous a pleinement informés de l'indication, des modalités et des risques inhérents au
protocole d'immunothérapie orale (ITO) et des conditions de sa réalisation.
Nous nous engageons à prendre l'aliment quotidiennement, sous la forme recommandée par la
diététicienne.

Toulouse, le.....

Signatures:

Père :

Mère :

Enfant :

8. Résumé

Introduction : l'allergie aux protéines de lait de vache, persistante et grave dans 20% des cas, est un problème de santé publique chez l'enfant. La stratégie de l'immunothérapie orale (ITO) au CHU de Toulouse diffère selon le profil de sévérité de l'allergie. La stratégie pour les patients les plus sévères est basée sur le lait cuit avec du blé au décours d'un test de provocation par voie orale (TPO) Petit Beurre®. Pour les moins sévères, l'ITO se fait à partir de lait dont la progression des doses dépend du résultat du TPO réactogène.

Le but de notre étude était d'évaluer nos pratiques professionnelles en comparant les taux de guérison des patients en fonction de la stratégie d'ITO, conditionnée par le choix du TPO initial.

Matériel et méthodes : étude rétrospective incluant tous les enfants allergiques aux protéines de lait de vache IgE médiée ayant bénéficié d'une immunothérapie orale au CHU de Toulouse entre le 1/5/11 et le 1/1/14.

Résultats : Parmi les 52 patients inclus, les taux de guérison à 12 mois, 18 mois et à 24 mois étaient respectivement de 21%, 33% et 49%. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux stratégies pour l'acquisition d'une tolérance à 12, 18 ou 24 mois.

L'ITO a été bien tolérée dans l'ensemble, néanmoins 9 enfants ont présenté une réaction anaphylactique au cours du suivi, 7 sur 9 parmi les patients les plus sévères. Le seul facteur significatif associé à une absence d'acquisition de tolérance est un taux élevé d'IgE spécifiques à la caséine à l'inclusion.

Conclusion : L'évaluation de nos pratiques souligne l'efficacité de l'ITO au lait cuit avec le blé chez des patients au phénotype d'allergie sévère et persistante aux protéines de lait de vache. Les effets adverses sévères sont peu fréquents mais justifient une éducation thérapeutique obligatoire et un suivi rapproché. Quant aux effets secondaires légers ou modérés, sous-estimés en pratique et dans notre étude, ils sont essentiels à prendre en compte pour une bonne observance. Des études à plus grande échelle et à plus long terme sont encore nécessaires pour faire changer les recommandations de l'ITO, en tant que thérapeutique de l'allergie sévère et persistante aux protéines de lait de vache.

Abstract

Introduction: Cow's milk allergy is a public health issue in children that may be persistent and severe in 20% of cases. The strategy of oral immunotherapy (OIT) performed at the Toulouse University Hospital depends on the severity of the allergy. The strategy for the more severe patients is based on wheat-baked milk OIT initiated after an oral food challenge (OFC) with Petit Beurre[®] cakes. For the less severe one, OIT based on crude milk is initiated after a reactive OFC.

The aim of our study was to evaluate our professional practices by comparing both strategies assessing the cure rate according to the OIT that was conditioned by the chosen OFC.

Material and Methods: Retrospective study including all consecutive children with IgE-mediated cow's milk allergy who received an OIT at the Toulouse University Hospital between May 2011 and January 2014.

Results: Among 52 patients included, the overall cure rate at 12 months, 18 months and 24 months was respectively of 21%, 33% and 49%. The cure rate achieved at 12, 18 or 24 months did not differ between both strategies.

OIT has been generally well tolerated. However, nine children developed an anaphylactic reaction during follow-up, 7 out of 9 belonging to the OFC Petit Beurre[®] strategy.

The only significant factor associated with the failure of tolerance acquisition is higher levels of casein-specific IgE at baseline.

Conclusion: Evaluation of our practices highlights that tolerance for patients suffering from severe cow's milk allergy might be induced by a strategy based on wheat-baked milk OIT. Although severe adverse effects are infrequent, a therapeutic education and close monitoring are mandatory. Mild to moderate side effects are underestimated in practice as in our study, while they might alter observance to OIT, and thus compromise tolerance achievement. Further prospective studies are needed in order to implement OIT in routine therapeutic strategies for severe cow's milk allergy.

TITRE : IMMUNOTHERAPIE ORALE DANS L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE IgE MEDIÉE CHEZ L'ENFANT : EXPERIENCE TOULOUSAINNE

Ville et date de soutenance : Toulouse, le 14 septembre 2015

RESUME :

L'immunothérapie orale (ITO) dans l'allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée est largement pratiquée quoique non recommandée. Dans notre cohorte, l'ITO au lait cuit avec le blé, proposée aux patients les plus sévères, semble avoir une efficacité comparable à l'ITO faite au décours d'un test de provocation par voie orale à dose réactogène, proposée à nos patients moins sévères.

Une étude prospective éliminant les biais de sélection de notre étude serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

Le taux élevé d'IgE spécifiques à la caséine est associé à l'échec de l'ITO.

La prise en compte des effets adverses, l'éducation thérapeutique et le suivi rapproché sont indispensables pour améliorer la rentabilité de l'ITO.

TITRE EN ANGLAIS : Oral immunotherapy for IgE mediated cow's milk allergy in children : Toulouse practice

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique, Pédiatrie

MOTS-CLÉS : Allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée, immunothérapie orale, tolérance, lait cuit, test de provocation par voie orale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Mme le Docteur Audrey MARTIN-BLONDEL