

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 066/10

L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE CHEZ LE NOURRISSON (A propos de 20 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/04/2010

PAR

Mlle. ABDELLAOUI KAOUTAR

Née le 02 Janvier 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Allergie - Protéines du lait de vache - Nourrisson - Régime - Tolérance

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION.	5
DEFINITIONS:.....	8
I. Allergie alimentaire vraie.	9
II. Intolérance alimentaire.	9
III. Allergie aux protéines du lait de vache.....	11
HISTORIQUE.	13
RAPPEL IMMUNO-HISTOLOGIQUE:	16
I. Immuno-histologie du tube digestif:	17
1. Les plaque de Payer.	17
2. Les lymphocytes intra-épithéliaux.	18
3. Les lymphocytes de la lamina propria.....	18
II. Destinés des molécules antigéniques alimentaires et réponse immunitaire.	19
PHYSIOPATHOLOGIE:	22
I. Trophallergènes en cause :.....	23
1. Composition de lait de vache en protéines.	23
2. Les protéines allergisantes.....	25
3. Caractère de la protéine.	26
II. Mécanisme de déclenchement de l'ALPV :	27
1. Classification des réactions immunologiques.	27
2. Mécanisme de l'allergie de type I.	30
III. Facteurs favorisant l'ALPV :.....	31
1. ATCD familiaux.	32
2. La sensibilisation.	33
3. Autres.	35
ANATOMO-PATHOLOGIE.	37

MATERIELS ET METHODES.....	39
RESULTATS :.....	49
I. Aspects épidémiologiques :	50
1. Etude de la fréquence.....	50
2. Répartition selon le sexe.....	50
3. Répartition selon l'âge de début.	51
4. Le terrain atopique.	51
5. Etude de l'alimentation :	52
II. Données cliniques :	54
1. Circonstances de découverte.....	54
2. Age de diagnostic.....	55
3. Signes cliniques :.....	56
III. Bilan paraclinique :	60
1. Hémogramme.....	60
2. Etude de la protidémie.....	60
3. Parasitologie et virologie des selles.....	61
4. Bilan immunologique :	61
5. Endoscopie digestive haute.....	62
6. Test de provocation orale.	63
IV. Traitement :	63
V. Evolution.....	66
DISCUSSION :	69
I. Aspects épidémiologiques :	70
1. Critiques de la méthode.....	70
2. Fréquence – incidence.	71

3. Atopie.....	72
4. Etude de l'alimentation :.....	73
II. Etude clinique :	75
1. Age d'apparition des troubles.....	75
2. Manifestations digestives :.....	76
3. Manifestations extradigestives :.....	81
4. Conclusion	84
III. Diagnostic de l'ALPV :.....	85
1. Interrogatoire.....	85
2. Bilan paraclinique :	87
IV. Diagnostic différentiel	100
V. Traitement de l'ALPV :.....	101
1. Régime d'éviction :.....	102
2. Traitement médicamenteux.....	107
3. Réintroduction du lait de vache.....	109
VI. Evolution.....	111
VII. Prévention.....	115
CONCLUSION.....	117
RESUME	121
BIBLIOGRAPHIE	127

LISTE DES ABREVIATIONS

ALPV	: Allergie aux protéines du lait de vache.
ILPV	: Intolérance aux protéines du lait de vache.
PLV	: Protéines du lait de vache.
LV	: Lait de vache.
RGO	: Reflux gastro-œsophagien
Ig	: Immunoglobuline.
Fab	: fragment, antigen-binding.
VVP	: valeur prédictive positive.
TPO	: Test de provocation orale.
TPL	: Test de provocation labiale.
HA	: Hypoallergénique.

INTRODUCTION

Les réactions adverses dues aux aliments sont un problème connu depuis plusieurs siècles, la prévalence des réactions allergiques a considérablement augmenté au cours des dernières années et ne cesse de progresser, entraînant un problème de santé publique majeur.

L'allergie aux protéines du lait de vache occupe une place importante en allergologie pédiatrique alimentaire puisque le jeune enfant est nourri exclusivement par du lait pendant plusieurs années. Cette allergie reste un sujet fort controversé dans le monde scientifique et médical ; certains auteurs ne croient pas en son existence en tant qu'allergie véritable, cela étant dû à son caractère transitoire. Par contre certains praticiens ont tendance à diagnostiquer hâtivement une hypersensibilité au lait pour de trop nombreuses manifestations gastro-intestinales, respiratoires ou cutanées, inexplicables autrement, un changement de régime entraîne souvent une amélioration qui est interprétée comme preuve d'allergie.

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) varie dans son expression clinique et on ne connaît pas de paramètre biochimique commun aux différentes manifestations cliniques qui soit mesurable aisément par un test de laboratoire unique, ainsi une meilleure définition, une application plus stricte des critères diagnostiques et une évaluation critique des manifestations immunologiques peuvent aider à mieux comprendre et à mieux traiter cette situation [1,2].

Il est important de ne pas confondre et de distinguer allergie et intolérance, qui font appel à des mécanismes bien distincts ne concernant pas les mêmes cibles [3].

Le but de ce travail est dans un premier temps, de réaliser une synthèse des données de la littérature concernant l'ALPV.

Dans un deuxième temps, nous rapportons notre expérience personnelle dans ce sujet avant de confronter les données de nos résultats aux données classiques de la littérature concernant les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie.

DEFINITIONS

Le terme d'allergie a été employé pour la première fois par Von Pirquet en 1906 pour décrire une réaction exagérée et nocive de l'organisme face à une substance spécifique dénommée « allergène ». Après une sensibilisation de l'organisme (au moment de la première exposition), cette substance, lors de sa réintroduction est capable d'engendrer des manifestations cliniques. Ceci introduit la notion d'hypersensibilité des individus allergiques.

Il est nécessaire de connaître précisément la définition de l'ALPV afin d'éviter certaines confusions, de bien comprendre les mécanismes physiologiques qui entrent en jeu dans son déclenchement, et de savoir déceler les facteurs pouvant favoriser son apparition.

I-Allergie alimentaire « vraie » :

Elle correspond à l'apparition de toutes les manifestations pathologiques survenant après ingestion d'un allergène alimentaire (ou trophallergènes) impliquant un mécanisme immunologique.

Les différents types de mécanismes immunologiques responsables d'une réaction allergique sont décrits dans la classification de Gell et Coombs (Tableau 4). On y distingue quatre types de réactions, divisant l'allergie en deux catégories suivant qu'elle dépend ou non de l'intervention des immunoglobulines E [1].

II- Intolérance alimentaire :

La nosologie allergie-intolérance a longtemps été l'objet de controverses. La nomenclature européenne [2], puis internationale [3] a précisé la signification de ces deux termes. L'allergie et l'intolérance sont des réactions d'hypersensibilité dont les

symptômes sont objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à une substance précise, à une dose tolérée par des sujets normaux.

Le terme d'intolérance doit être attribué aux réactions adverses aux aliments n'impliquant pas un mécanisme immunologique. Ces réactions sont cliniquement très proches des réactions allergiques en ce qui concerne les réactions mineures. La comparaison entre ces deux types de réactions est faite dans le tableau 1.

Les réactions par intolérance alimentaire sont plus fréquentes et temporaires, on distingue trois types de réactions :

-pharmacologiques : se sont les fréquentes, elles sont dues à une réactivité excessive à certains substances présentes dans les aliments. Notamment les aliments riches en amines vasoactives (fromages fermentés, poissons fumés, tomates ...) ou en facteurs déclenchant la libération d'histamine par un processus non immunologique.

-enzymatiques : ces réactions résultent d'un déficit enzymatique, l'enzyme la plus souvent en cause est la lactase. Trois types d'intolérance au lactose sont décrits:

- L'intolérance congénitale, qui est rare ;
- L'intolérance temporaire causée par une infection ou toute affection détériorant le revêtement intestinal et qui guérit avec l'affection causale;
- Le dernier type d'intolérance est favorisé par une diminution physiologique de l'activité lactasique, et s'observe généralement vers l'âge de cinq ans, voire plus tardivement, à l'âge adulte. Ce dernier type est le plus fréquent [4,5].

-idiosyncrasiques : ce terme définit des réactions dont le mécanisme est assez mal connu. Il correspond au comportement atypique d'un individu envers une substance particulière [6].

III-Allergie aux protéines du lait de vache :

Comme toute allergie, il s'agit d'une réaction exagérée et inadaptée du système immunitaire face à des protéines qu'il considère à tort comme dangereuses. Ici, il s'agit des protéines du lait de vache que l'on peut retrouver dans le lait premier âge, mais aussi dans le lait maternel lorsque la maman qui allaite consomme des laitages [7].

L'ALPV peut être aigue mettant en jeu l'immunité humorale, ou chronique lorsque l'immunité cellulaire est impliquée, les manifestations cliniques sont principalement gastro-intestinales mais également cutanées et respiratoires [8].

Tableau 1 : Principales caractéristiques de l'ALPV et de l'intolérance au lait de vache

[9].

	Allergie au lait de vache	Intolérance au lait de vache
Signes	Cutanés, respiratoires, digestives, systémiques	Identiques mais digestifs prédominants
Délai	Immédiat et retardé	Retardé + + +
Explorations : Tests cutanés : IgE spécifiques :	Positifs en général Positives le plus souvent	Négatifs Négatives
TPO : TPI :	Positif positif	Positif positif
Evolution : Persistance Autres allergies alimentaires Sensibilisations aérogènes	20% 30% 35% 40%	10% Rare Rare

TPO : test de provocation oral ; TPI : test de perméabilité intestinale

Actuellement, toutes les réactions adverses au lait de vache sont appelées « allergie au lait de vache » suivie de la dénomination IgE dépendante ou non IgE dépendante en fonction du mécanisme immunologique impliqué [10].

HISTORIQUE

L'allergie est connue depuis l'antiquité, puisque HIPOCRATE, 400 ans avant Jésus-Christ (AV – J – C) avait décrit les symptômes d'une allergie aux protéines du lait de vache.

Il y est même fait mention d'embarras gastriques et urticaires causés par le lait et le fromage.

Plus tard, GALLIEN, à la fin de II^{ème} siècle de notre ère avait décrit allergie à la protéine du lait de chèvre. Les symptômes de l'allergie au lait ont été redécrits au début de XX^{ème} siècle par SCHLOSSMAN.

En 1905, FINKELSTEIN publiait une observation quasi expérimentale de choc anaphylactique gravissime au lait de vache.

En 1908 et 1912 (DOERR, SHLOSS, HUTINEL, HALBERSTADT, FINIZIO) d'autres observations seront publiées.

En 1910 BARBIER montrait la parfaite tolérance de lait de chèvre dans un cas semblable.

Dés cette époque, un certain nombre de pédiatres (BARBIER, HUTINEL, LAROCHE et RICHET FILS, WEILL) eurent une conception très élargie de l'intolérance au lait de vache, lui attribuant les troubles digestifs subaigus ou chroniques les plus divers.

Cependant cette attitude a soulevé généralement les plus extrêmes réserves.

Quelques observations d'anaphylaxie au lait de femme, dont la plus ancienne est celle de Bar 1903, ont été publiées.

En 1910, BARBIER a signalé pour la première fois la survenue des accidents dès le premier biberon de lait, mettait en cause le mécanisme d'une telle idiosyncrasie.

En 1892, EHRILCH avait constaté la transmission passive des anticorps antiricine de la femelle gravide au fœtus. ROSENAU, NICOLLE confirmèrent le

passage transplacentaire des anticorps alimentaires ; ROTRNER en précisa certaines caractéristiques en 1927.

En 1930 DONNOLY démontra que la transmission des protéines alimentaires pendant la grossesse était un processus quasi général.

Dés cette époque on pouvait donc affirmer que la transmission à l'enfant par voie transplacentaire ou par le lait maternel des antigènes alimentaires était un phénomène physiologique.

La présence des anticorps dans le sang du nourrisson n'était donc pas forcément le témoin d'une intolérance spécifique à la protéine du lait de vache [11, 12].

RAPPEL IMMUNO-HISTOLOGIQUE

I. Immuno-histologie du tube digestif :

La muqueuse intestinale constitue l'interface principale entre le milieu extérieur et l'organisme. Elle permet le transfert des nutriments et empêche la pénétration des éléments toxiques [13]. C'est pourquoi le mécanisme de tolérance orale lui est fondamental. La tolérance orale est un état de non réponse immunitaire face aux antigènes ingérés de nature protéique. Les protéines étrangères ingérées sont normalement reconnues et admises par l'organisme. Lorsque ce phénomène est altéré, les manifestations d'allergie apparaissent. Le plus souvent, l'ALPV apparaît comme un retard de l'installation de la tolérance [6, 14,15].

Le système immunitaire intestinal est désigné sous le terme de GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Il rassemble des cellules lymphocytaires du tube digestif et comporte trois éléments : les plaques de Payer, les lymphocytes intra-épithéliaux et lymphocytes de la lamina propria.

1. Les plaques de Payer :

A la naissance ils sont au nombre de 50 à 100, alors que chez l'adulte on en dénombre environ 200. Elles prédominent dans la portion iléale de l'intestin grêle. Leur épithélium est constitué de cellules (Membraneous cells) (voir figure 1) qui ont la capacité de faire traverser les molécules antigéniques par pinocytose sans dégradation préalable. Elles contiennent presque deux fois plus de lymphocytes B que de lymphocytes T. Leur centre germinatif est entouré d'une zone folliculaire peuplée de lymphocytes B. Ceux-ci sont susceptibles de devenir des plasmocytes à IgA proportionnellement aux stimulations antigéniques. Entre les follicules on retrouve des zones où se rassemblent les lymphocytes T ; très nombreux à la naissance, ils vont diminuer progressivement jusqu'à l'âge adulte.

2. Les lymphocytes intra-épithéliaux :

Ils sont situés entre les cellules épithéliales, il s'agit exclusivement de lymphocytes T porteurs de marqueur CD8. Ces cellules sont dites suppressives ou cytotoxiques et leur accumulation dépend du contact antigénique, particulièrement alimentaire.

3. Les lymphocytes de la lamina propria :

Ils sont très peu nombreux au début de la vie, puis ils vont se répartir de façon égale entre lymphocytes B et T. Les lymphocytes T sont en majorité porteurs du marqueur CD4, ils sont dits auxiliaires ou effecteurs. La plupart des lymphocytes sont porteurs d'IgA. On trouve aussi des macrophages, des mastocytes et des cellules dendritiques.

Les trois systèmes du GALT sont déficitaires à la naissance, ils seront matures vers 3 mois. La réaction allergique sera donc favorisée par l'immaturation des cellules GALT [6].

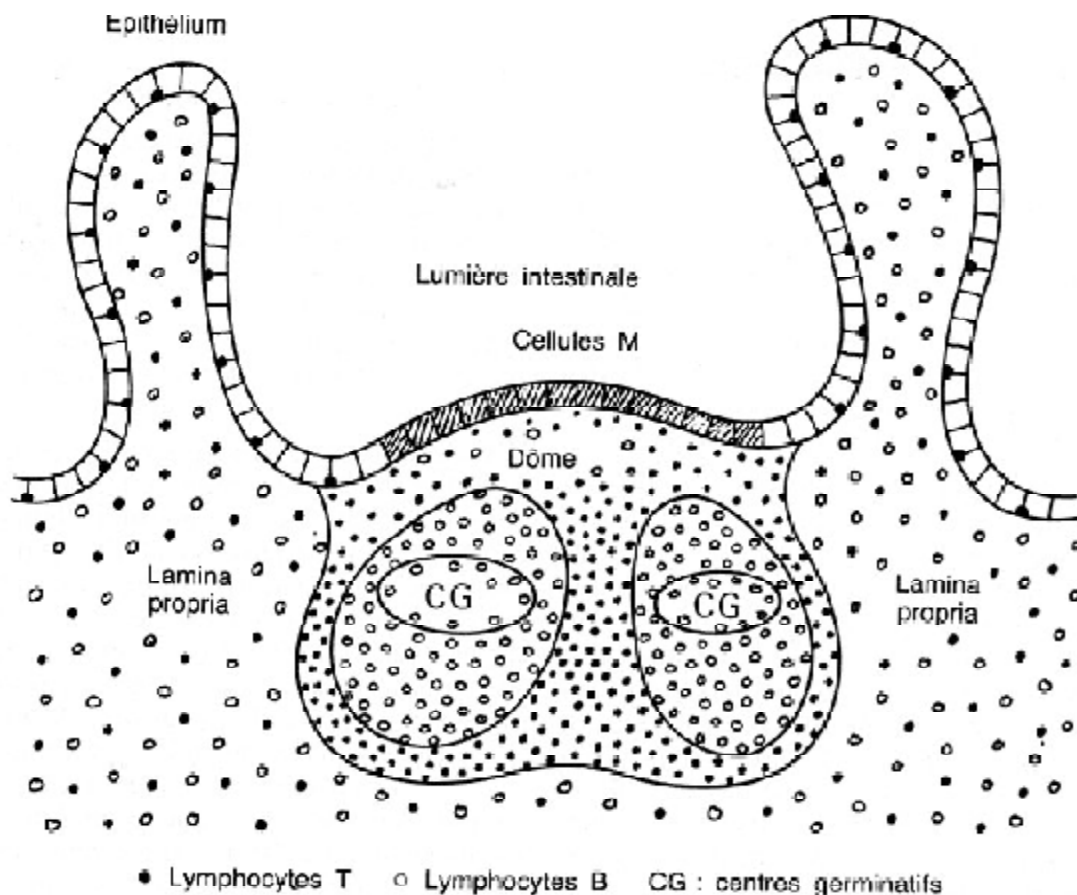


Figure 1 : système lymphoïde du tube digestif (plaques de Payer) [6]

II. Destinée des molécules antigéniques alimentaires et réponse immunitaire :

Les molécules antigéniques alimentaires sont absorbées par un mécanisme consommant de l'énergie, la pinocytose, au niveau des cellules M recouvrant les plaques de Payer. Puis ces molécules vont entrer en contact avec les cellules lymphoïdes [16].

Captées par les macrophages, elles seront « présentées » aux lymphocytes T auxiliaires, puis aux lymphocytes B ou lymphocytes T effecteurs. Ces lymphocytes ainsi stimulés se transforment et se multiplient, ils quittent les plaques de Payer par

les conduits lymphatiques pour gagner les ganglions mésentériques puis le canal thoracique. D'ici les lymphocytes stimulés regagnent la circulation systémique qui va les répartir tout le long de la lamina propria de la muqueuse digestive. Ces lymphocytes sont aussi disséminés au niveau des muqueuses des bronches, de l'utérus, des voies urinaires, ainsi que des glandes salivaires et lacrymales et des épithéliums glandulaires du sein.

Ce phénomène qui ramène les lymphocytes dans leur organe de départ est appelé phénomène de « Homing ».

Revenues au niveau des muqueuses, les lymphocytes poursuivent leur transformation, les cellules B deviennent des plasmocytes qui vont être capables de synthétiser des IgA, engendrant ainsi la réponse humorale. Ces IgA sont synthétisées sous forme de dimères, se sont les plus abondantes retrouvées au niveau des muqueuses. Les personnes saines élaborent des IgA spécifiques après stimulation par un aliment, alors ces IgA seront faibles ou absentes chez les sujets allergiques. La figure 2 ci-dessous résume la réponse immune au niveau du GALT.

Les plasmocytes synthétisent également des IgM en grande quantité, qui sont de forme pentamériques. La concentration des IgE reste faible, mais c'est pourtant au niveau des organes lymphoïdes qu'on retrouve la plus grande quantité des cellules B sécrétant des IgE.

Cette réponse humorale qui prédomine largement sur l'isotype IgA est nulle chez le nouveau né. Elle apparaît d'abord sous la forme d'une importante réponse à IgM, car le système producteur d'IgA sécrétoires atteint sa maturité entre le premier et le deuxième mois.

Une réponse cellulaire retardée existe également au niveau du tube digestif, mais son importance et son rôle sont beaucoup moins bien connus [2, 6, 16,17, 18].

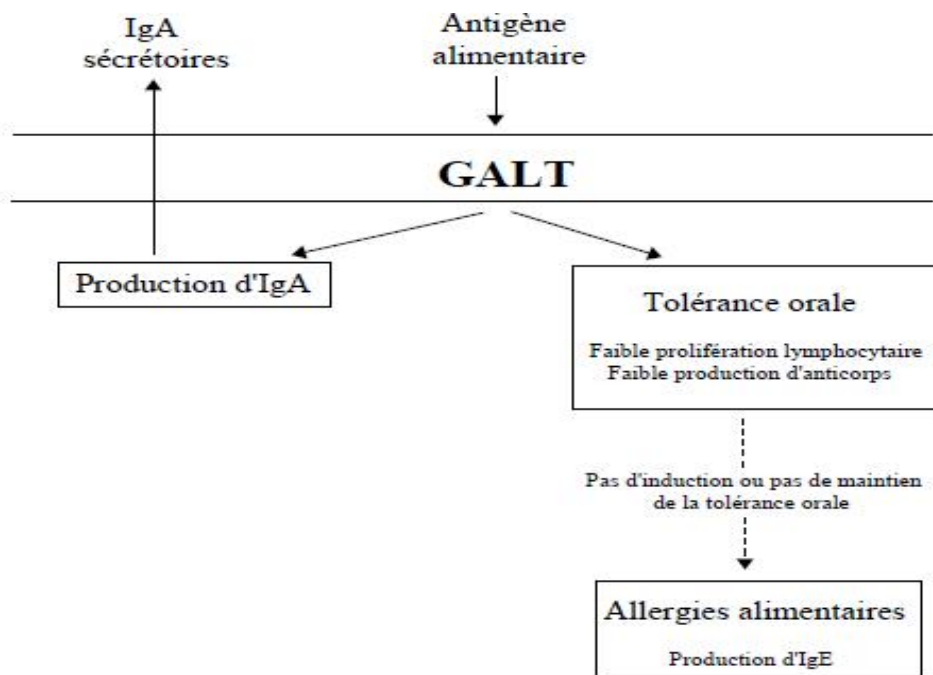


Figure 2 : Réponse immune vis-à-vis d'une entrée alimentaire au niveau du GALT

[15]

PHYSIOPATHOLOGIE

L'Allergie aux protéines du lait de vache correspond à une déviation du système immunitaire, mettant en jeu les protéines du lait de vache (trophallergènes) et un mode de réaction immunitaire particulier chez les enfants prédisposés [19].

I. Les trophallergènes en cause :

1. Composition de lait de vache en protéines :

Le lait est un aliment complexe, il est constitué de différentes phases [20] :

- § phase aqueuse contenant en solution des glucides, des sels minéraux, organiques et des protéines de lactosérum.
- § une phase colloïdale de caséine.
- § une phase lipidique.

Le lait de vache contient plus de trente protéines, toutes potentiellement allergisantes [10]. Il contient trois fois plus de protéines que le lait de femme [21]. Les caséines représentent 80% des protéines totales et le lactosérum 20% [22]. Plusieurs caséines sont synthétisées par la glande mammaire : alpha S 1, alpha S2, bêta ou kappa. Les protéines du lactosérum comprennent de la bêtalactoglobuline (3,2 g/L), absente du lait humain, de l'alphalactalbumine (1,2 g/L), de la sérumalbumine bovine (0,4 g/L), des immunoglobulines, du lysozyme, de la lactoferrine, etc. [23].

Tableau 2 : Composition en protéines du lait de vache [6].

	% en protéines	Concentration dans le lait g/l
Caséines totales	80	24 à 28
α -caséine	42	15 à 19
β -caséine	25	9 à 11
κ -caséine	9	3 à 4
Υ -caséine	4	1 à 2
Protéines solubles (total)	20	5 à 7
β -lactoglobuline	9	2 à 4
α -lactoglobuline	4	1 à 1.5
Protéoses-peptones	4	0.6 à 1.8
immunoglobulines	2	0.6 à 1
Sérum albumine	1	0.1 à 0.4

Tableau 3 : tableau comparatif de la composition en protéines du lait de femme et du lait de vache [19].

	Lait de femme		Lait de vache	
	g/l	%	g/l	%
Protéines	10	--	32	--
Caséines	2	20	25,6	80
β lactoglobuline	0	0	3.2	10
α lactoglobuline	1.6	16	1.3	4
Lactoferrine	1.7	17	traces	1
Albumine sérique	0.4	4	0.3	1
IG	1.5	15	0.5	1.6

2. Les protéines allergisantes :

Les caséines et la β lactoglobuline sont le plus souvent la cause de l'allergie, mais toutes les protéines peuvent être incriminées [9]. En général les enfants sont sensibles vis-à-vis plusieurs protéines lactées bovines [22].

▼ Protéines du lactosérum :

Le lactosérum comprend la plus grande partie de l'eau du lait ainsi que toutes les substances solubles. La β lactoglobuline est la protéine soluble la plus importante puisqu'elle représente 50% du lactosérum soit 10% de la fraction protéique du lait de vache. Elle est normalement absente de la composition du lait humain. Elle est considérée comme le principal allergène du lait de vache, elle serait suivie par l' α lactalbumine. Les autres protéines ne jouent qu'un rôle minime [6,14,15].

▼ Les caséines :

Les caséines représentent 80% des protéines du lait de vache. Elles sont très hétérogènes et comportent de nombreuses variétés. Elles sont insolubles et assez thermolabiles [6]. Parmi les caséines on retrouve cinq protéines différentes : les α caséines (divisées en α S1 et α S2), la β caséine, κ caséine et la γ caséine [24].

Les caséines sont les allergènes en cause dans la majorité des ALPV persistantes [9].

Des travaux récents ont montré un taux significativement plus élevé d'IgE des épitopes spécifiques linéaires de l' α caséine et de la β caséine chez les patients présentant une forme persistante d'ALPV [14]. Sur la caséine α S1, on a identifié une région qui était reconnue par les IgE de 100% des patients présentant une allergie persistante au lait et par aucun des patients susceptibles de guérir de l'allergie. Par

ailleurs, les anticorps spécifiques de ces épitopes sont présents très tôt, permettant un diagnostic précoce de l'allergie persistante au lait de vache [25].

3. le caractère de la protéine :

On sait encore très peu de chose sur les caractères qui déterminent l'allergénicité d'une protéine, d'une glycoprotéine ou d'un polypeptide, cependant trois caractères semblent émerger :

Ø La taille de la protéine:[19a]

La taille de la protéine joue un rôle important dans son antigénicité, et les protéines allergéniques ont le plus souvent un poids moléculaire (PM) variant entre 18000 et 36000, or, la caséine a un PM entre 11000 et 24000, la β lactoglobuline a un PM variant entre 66000 et 69000, l' α lactalbumine, malgré son PM de 14200 présente une immunogénicité certaine, donc certains petits polypeptides peuvent aussi être allergéniques.

Ø La séquence des acides aminés :

Lorsque certaines séquences d'acides aminés, telles que Asp-Glu-Leu-Lys et Asp-Glu-Asp-Lys, sont présentes, on peut observer des réactions allergiques avec des peptides de l'ordre de 20 acides aminés et de PM inférieur à 3000 [26].

On s'efforce actuellement de déterminer pour chacune de ces protéines, les peptides antigéniques pour perfectionner les tests de diagnostic et envisager la possibilité de produits substitutifs ne comportant pas ces peptides. On cherche également à identifier avec précision les sites antigéniques ou épitopes des protéines du lait de vache et à déterminer les plus actifs. Il a ainsi été possible d'identifier comme particulièrement allergisants le peptide 5-8 de l' α

lactalbumine, le peptide 97-108 de la bêta lactoglobuline, les peptides 19-30 et 93-98 de la caséine alpha S1 [27].

Ø La configuration spatiale de la protéine :

Les protéines dont l'allergénicité dépend de la configuration spatiale, sont particulièrement sensibles à la dénaturation par la chaleur ou par les modifications de pH, alors que celles dont l'allergénicité dépend de la séquence des acides aminés, sont plus résistantes à cette dénaturation [28].

II. Mécanismes de déclenchement de l'ALPV :

L'ALPV semble médiée par 3 des 4 mécanismes de réactions allergiques décrites par Gell et Coombs, c'est pourquoi il est intéressant de définir les différents types de réactions immunologiques.

1. Classification des réactions immunologiques :

Les réactions immunologiques sont médiées par les anticorps et les cellules dans un réseau complexe d'interactions. Les anticorps de la classe des IgE ont un rôle clé dans les réactions allergiques. Gell et Coombs ont proposé une classification des réactions immunitaires selon 4 ordres [29].

ü Hypersensibilité de type I :

Elle regroupe les réactions d'hypersensibilité immunologiques immédiates. Ce sont des réactions à médiation humorale caractérisées par une forte production d'IgE dirigés contre des antigènes de l'environnement. Ces réactions sont impliquées dans la grande majorité des maladies allergiques.

ü Hypersensibilité de type II :

Elle correspond à une hypersensibilité cytotoxique. Elle met en jeu des IgG, qui par leur liaison avec un antigène sont capables d'activer le complément, entraînant ainsi une lyse cellulaire.

ü Hypersensibilité de type III :

Elle met en jeu des complexes immuns circulants formés par l'association d'IgE ou d'IgG spécifiques avec l'allergène. Ces complexes précipitent dans les vaisseaux, ce qui entraîne une vascularite.

ü Hypersensibilité de type IV :

Cette hypersensibilité correspond à une réaction retardée qui se développe dans les 12h qui suivent le contact avec l'allergène. Elle ne fait pas intervenir d'anticorps, c'est une réaction d'infiltration cellulaire par les lymphocytes T spécifiques de l'allergène [30, 31, 32].

Ces quatre types de réactions sont responsables chacune de manifestations cliniques distinctes et spécifiques. Le tableau 4 fait la correspondance entre les types de réactions et les symptômes qu'ils engendrent.

Tableau 4 : classification immunologique de Gell et Coombs des réactions d'hypersensibilité [31].

Type de réaction	Syndrome clinique
Type I : immédiate médiée par les IgE	Anaphylaxie Angio-œdème Urticaire (début < 72h)
Type II : cytotoxique	Hémolyse Neutropénie thrombocytopénie
Type III : complexes immuns	Maladie sérique (fièvre, polyarthralgies, adénopathies, et urticaire).
Type IV : cellulaire retardée	Dermite de contact

Dans l'immunopathologie de l'ALPV, on retient trois des quatre mécanismes différents de la classification de Gell et Coombs : les réactions de type I, III et IV. Mais il est toutefois possible d'observer une intrication des mécanismes impliqués, car une réaction de forme immédiate peut avoir un mode de révélation retardé de plusieurs jours. Chez certains patients on peut observer simultanément ou successivement des signes biologiques d'un type III et d'un type IV ou d'un type I et d'un type III [14].

On peut donc diviser l'ALPV en deux groupes :

- L'allergie IgE médiée : réaction de type I.
- L'allergie non IgE médiée : réactions type III et IV.

2. Mécanisme de l'allergie de type I :

Il s'agit de la réaction la plus caractéristique, la mieux connue et prouvée, et la plus fréquemment rencontrée dans l'ALPV. On la retrouve dans environ 60% des cas d'ALPV. Elle peut être responsable d'anaphylaxie et généralement des signes cutanés (urticaire), respiratoires (rhinite allergique, bronchospasme aigu) et/ou digestifs (vomissements, diarrhées) [9,33].

Les symptômes apparaissent de 1 à 2 minutes jusqu'à 3 heures après l'exposition à un allergène, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate [14].

Le mécanisme de la réaction allergique immédiate d'IgE dépendante de type I s'effectue classiquement en deux étapes : la sensibilisation et la réaction allergique proprement dite.

- Sensibilisation :

Le premier contact de l'allergène avec le système immunitaire conduit à la production d'IgE spécifiques par le mécanisme décrit au niveau des plaques de Payer.

Après présentation d'antigène par les macrophages, les lymphocytes T et B vont induire la production d'IgE spécifiques de l'épitope allergénique. La sécrétion d'IgE fait intervenir la libération d'interleukines 4, 5 et 6, l'interféron γ .

Ces IgE se répartissent ensuite dans l'ensemble de l'organisme, via la circulation sanguine. Puis elles vont se fixer sur des cellules appelées « cellules cibles » qu'on retrouve à la fois au niveau de la peau et des muqueuses, ce sont les mastocytes, et au niveau de la circulation, ce sont les polynucléaires basophiles.

Cette première étape n'occasionne aucun signe clinique, son rôle est de préparer l'organisme à réagir de façon immédiate lors d'un futur contact avec le même allergène.

- La réaction allergique proprement dite :

Lorsque l'allergène va de nouveau pénétrer à travers la paroi intestinale, il sera immédiatement reconnu de façon spécifique, et se fixera sur les fragments Fab des IgE fixés sur les récepteurs de la surface des mastocytes et des basophiles. Cette liaison active ces «cellules cibles » entraînant leur dégranulation avec libération de médiateurs chimiques spécifiques caractérisant la réponse allergique. Le principal médiateur est l'histamine, on retrouve aussi l'ECF-A (Eosinophilic Chemotactic Factor of Anaphylaxis) le NCF-A (Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis), le PAF (Platelet Activating Factor), les leucotriènes, les prostaglandines, les kinines, les protéases, de la sérotonine et des kallicrèines.

Tous ces facteurs sont responsables des signes cliniques de l'ALPV. Ils vont provoquer une vasodilatation périphérique, une augmentation de la perméabilité capillaire, l'agrégation des plaquettes et la contraction des muscles lisses, particulièrement au niveau des bronches [1,16 ,34].

III. Facteurs favorisant l'ALPV :

Chez le nouveau né l'immaturation de la fonction intestinale ainsi que le déficit transitoire en IgA sont des facteurs physiopathologiques prédisposant à l'ALPV. Ils ne sont pas les seuls, le terrain atopique familial est un des éléments les plus prédictifs de l'ALPV. Le moment de la sensibilisation à l'antigène a également un rôle important dans la détermination du risque de survenue de manifestations allergiques. Cette sensibilisation peut avoir lieu in utero, lors de l'allaitement, ou bien dès le premier biberon donné à la maternité.

Ces deux facteurs principaux ne suffisent pourtant pas à expliquer certaines allergies, on estime que d'autres facteurs moins connus entreraient en cause,

comme des facteurs liés à un environnement néfaste (pollution, tabagisme maternel...) ou les effets immunosuppresseurs des infections virales [34,35].

1. Les antécédents familiaux :

L'histoire familiale est une notion essentielle dans l'allergie [35].

Les antécédents familiaux d'atopie peuvent être : une dermite atopique, de l'asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire infantile.... L'existence de ces antécédents majore le risque d'allergie alimentaire [24].

Le risque de manifestations allergiques augmente en fonction du nombre de parents atteints (voir tableau 5). En effet, lorsqu'un parent présente une allergie, le risque de développer une allergie alimentaire pour l'enfant est deux fois plus grand que pour celui dont les parents ne présentent aucune allergie. Dans les cas où les deux parents sont allergiques, il y a alors 4 à 6 fois plus de risque [35], et 7 fois plus s'ils présentent la même forme clinique [14].

L'ALPV est particulièrement rencontrée chez les enfants ayant une histoire familiale d'allergie [35]. Les enfants issus de famille atopique ont un risque plus élevé d'ALPV, ce groupe à risque pourrait représenter 15% des enfants allergiques [36]. Dans une fratrie, le risque d'ALPV serait environ 30% si un frère ou une sœur est déjà atteint de cette affection [24].

Tableau 5 : Evaluation du risque allergique chez l'enfant [37]

Antécédents familiaux	Risque allergique chez l'enfant
Pas de parents allergiques	10-20%
1 parent allergique	20-40%
1 frère ou 1 sœur allergique	30%
2 parents atteints d'allergie	40-60%
2 parents atteints de la même allergie	72%

Il est important de mettre en évidence, par un interrogatoire précis, les antécédents familiaux d'atopie qui sont des facteurs prédictifs majeurs. Ceux-ci permettront un diagnostic précoce afin de pouvoir mettre en œuvre les mesures appropriées pour la prévention du risque allergique, ou le traitement précoce des manifestations allergiques [38].

2. La sensibilisation :

En dehors de la sensibilisation classique par le premier biberon du lait donné à la maternité, le nouveau né peut se retrouver en contact avec les allergènes du lait de vache de façon indirecte, dans le ventre de la mère ou lors de l'allaitement.

* La sensibilisation anténatale :

La survenue de manifestations cliniques d'allergie après la naissance qui pourrait être liées à une sensibilisation in utero est considérée comme exceptionnelle [39].

Les protéines du lait qui sont apportées par le régime alimentaire de la mère, sont capables de traverser le placenta. Une étude réalisée en Allemagne par Heinrich et Coll [40], chez 1332 nouveau-nés, met en évidence chez un tiers d'entre eux, la présence d'IgE spécifiques des allergènes auxquels la mère avait été exposée pendant la grossesse, dans le sang du cordon. Il apparait donc que le fœtus est apte à induire une réponse immunitaire spécifique dès 16 à 20 semaines de gestation. Il est reconnu que le fœtus est capable de synthétiser des IgE spécifiques du lait de vache dès la 11^{ème} semaine de vie [24].

Il a été démontré que pour 76% des nourrissons qui vont développer une ALPV on a retrouvé des IgE spécifiques des protéines lactées bovines dans le sang du cordon [6].

On observe lors de la grossesse un déséquilibre physiologique entre les deux types de lymphocytes T : Th1 et Th2. La sensibilisation du fœtus aux protéines du lait de vache s'exprime par une activation des lymphocytes T de type Th2. Dans le sang du cordon on constate une réponse lympho-proliférative à de nombreuses protéines, notamment à l' α -albumine, la β -lactoglobuline, le sérum albumine bovine et la caséine. Cette réaction est courante chez tous les nourrissons. Mais chez les atopiques, la population de Th2 se maintient et s'amplifie, alors que l'équilibre est plutôt en faveur de Th1 chez les non atopiques [6]. Ce déséquilibre en faveur de Th2 augmente la probabilité de l'apparition d'une réaction allergique médiée par les IgE [41].

L'hypothèse de la sensibilisation in utero est confirmée par la manifestation inopinée de l'ALPV aigue et précoce lors des premières prises de lait. Ceci prouve nécessairement une sensibilisation antérieure [6].

* La sensibilisation par le lait maternel :

Les antigènes alimentaires issus du régime de la mère peuvent être retrouvés dans son lait. Ces antigènes apparaissent dans le lait 2 à 6 heures après leur ingestion par la mère, et leur présence peut persister jusqu'à 4 jours.

Des protéines lactées bovines comme la caséine et la β -lactoglobuline ont été détectées dans le lait de femmes dont le régime alimentaire comportait du lait de vache [42a]. La β -lactoglobuline est détectable par dosage radio-immunologique dans le lait maternel. Sa concentration varie fortement d'une mère à l'autre, et il n'existe aucune corrélation entre les quantités du lait bues par la mère et les concentrations de β -lactoglobuline dans leur lait. Néanmoins, une liaison a été faite entre la présence des symptômes attestant d'une ALPV et la concentration de β -

lactoglobuline dans le lait maternel. Ce transfert de protéines dans le lait maternel a pour conséquence la survenue de cas d'ALPV lorsque les enfants sont nourris exclusivement au sein.

Certaines études montrent qu'une relation a été mise en évidence entre la présence de ces protéines dans l'alimentation de la mère, et l'apparition de symptômes d'ALPV chez le nourrisson, et la disparition de ces symptômes lorsque les mères suppriment en totalité les protéines du lait de vache de leur régime alimentaire. Cependant la proportion de ces cas est faible.

S'il est incontestable que le nouveau-né nourri exclusivement entre en contact dès les premiers jours de sa vie avec des petites quantités d'allergènes alimentaires présents dans le lait maternel, il n'est pas certain que ces antigènes n'aient que des effets nocifs. Concernant les allergènes du lait de vache, le bénéfice de leur exclusion du régime alimentaire maternel est très discuté. Cependant, le risque de favoriser une ALPV par allaitement au sein est plus grand chez les enfants ayant un terrain familial atopique. En dehors de ces cas, une restriction alimentaire du lait de vache chez la mère serait déconseillée, pouvant entraîner des répercussions sur la croissance de l'enfant (du fait d'un déficit en phosphore et en calcium) [39,43].

3. Autres :

Il a été montré dans un récent rapport que les enfants nés par césarienne avaient deux fois plus de risque de développer une ALPV ou une intolérance au lait que les autres enfants. Des études sont en cours pour analyser la flore microbienne des nouveau-nés en vue d'associer son altération au mode de délivrance et de faire le lien avec le développement d'une allergie alimentaire. Ces récents arguments laissent entrevoir une nouvelle approche de la prévention primaire de l'ALPV par utilisation des probiotiques [44].

Une étude récente pose la question du rôle de la chirurgie digestive en période néonatale dans le déclenchement d'une allergie alimentaire, car une prévalence élevée de l'ALPV chez les patients sans antécédents familiaux allergiques a été rapportée au décours de ces interventions chirurgicales. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées, la chirurgie peut être à l'origine de facteurs agressifs pour la muqueuse intestinale entraînant une modification de la flore digestive. Il a été prouvé que la flore microbienne de l'intestin humain joue un rôle important non seulement au niveau du renforcement de la défense de l'intestin, mais aussi dans la diminution des réactions d'hypersensibilité. Une éventuelle perturbation immunitaire liée à la chirurgie intestinale précoce pourrait être responsable d'une rupture de la tolérance vis-à-vis des protéines du lait de vache. Ces observations restent anecdotiques et nécessitent d'être confirmées par des études prospectives cas-témoins [30].

Anatomo-pathologie

L'atrophie villositaire intestinale reste plutôt modérée dans la plupart des formes chroniques d'entéropathie par sensibilisation aux protéines du lait de vache. Les lésions histologiques peuvent se limiter à une infiltration cellulaire à plasmocytes de la lamina propria (en particulier plasmocytes à IgE).

Fréquemment, les lésions apparaissent focalisées. Dans les cas les plus sévères, l'atrophie villositaire, subtotale ou totale, se montre aussi prononcée que dans la maladie cœliaque mais il n'y a pas d'hypertrophie des cryptes [7].

Les lésions histologiques de la muqueuse intestinale prélevée par biopsie endoscopique :

- Lésions peu sévères : elles peuvent se limiter à une infiltration cellulaire à plasmocytes de la lamina propria, sans anomalie de la totalité des villosités, quand l'exposition aux protéines du lait de vache a été prolongée. Le plus souvent on n'observe aucune infiltration lymphocytaire [45,46].
- Lésions focalisées : dans quelques cas, les lésions apparaissent focaliser en plage [46], aspect évident au microscope à dissection. Des mesures plus précises montrent, par ailleurs, que l'épaisseur totale de la muqueuse serait diminuée et que le rapport hauteur villositaire/ au profondeur des cryptes est généralement abaissé, avec une nette augmentation de l'index mitotique [46].
- Lésions plus sévères : l'atrophie villositaire subtotale, et aussi prononcée que dans la maladie cœliaque, l'aspect en plateau de la muqueuse est cependant exceptionnel ici. L'infiltration par des lymphocytes intra-épithéliaux est patente [47,48].

Matériels et méthodes d'étude

Ce travail sur l'allergie aux protéines du lait de vache, est une étude rétrospective, effectuée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2009.

L'étude a concerné 20 nourrissons hospitalisés, âgés de 2 à 19 mois et présentant des signes cliniques d'ALPV d'ordre digestifs associés ou non à des signes extradigestifs avec atteinte de l'arbre respiratoire et/ou manifestations cutanées. La première étape pour retenir ces patients était d'analyser sur leurs dossiers médicaux les données de l'interrogatoire en précisant l'histoire clinique, les antécédents personnels et familiaux d'atopie, la date d'introduction du lait de vache et sa chronologie avec les symptômes ainsi l'analyse précise de cette symptomatologie.

Le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache est retenu après élimination de toutes autres causes sur les critères suivants:

- Apparition des symptômes après l'introduction du lait de vache.
- Disparition des signes après l'exclusion du lait de vache.
- Et/ou réapparition des symptômes à la réintroduction des protéines du lait de vache.

Au cours de ce travail, nous avons étudié les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

Les dossiers sont exploités selon la fiche suivante :

ALPV : fiche d'exploitation

Identité :

- Nom : -DE :
-Age : -DS :
-Sexe : -Provenance :
-Fratricie : -Age de la mère :

ATCD :

-Grossesse : suivie : oui/non

-Accouchement : *AG : terme/prématuré *médicalisé : oui /non

*voie : basse /haute *A.V.E.U : -APGAR

-Cri immédiat /retardé

-DPM : Bon / retard d'acquisition

-Alimentation : *allaitement : -maternel : age : -durée :

-artificiel : age -durée :

*diversification alimentaire : -age : -qualité :

-vaccination :

-ATCD pathologiques : -atopie personnelle :..... -autres :.....

-ATCD familiaux atopiques : (fratrie, parents directs)

-ILV : - asthme :

-eczéma : -autre :

Signes révélateurs :

-Mode d'installation : -aigue : - chronique:

-Motif d'hospitalisation :

-Age lors des troubles :

-Délai par rapport à l'introduction du lait de vache :

-Signes digestifs : *vomissement : *anorexie :

*diarrhées : aigue /chronique /sanglante

*ballonnement abdominal : *autres :.....

-Signes cutanés : *urticaire : *érythème :

*eczéma *autres :.....

-Signes respiratoires : *asthme : *rhinite :

*otite : *autres :.....

-Autres : * oèdeme de Quincke : *malaise /choc :

*stagnation pondérale : *autre :.....

Examen clinique :

-Poids : -Taille : -PC :

-DHA :

-Examen abdominal :

-Examen cutané :

-Examen PP :

-Examen général :

Explorations paracliniques :

-Tests cutanés : *Prick test :

*Patch test :

-dosage des IgE : *totales :

*spécifiques (RAST) :

-NFS : -Hb:

-GR :

-EO :

-GB :

-autres :

-Test immunologiques : *Ac anti-PLV totaux :

*Ac spécifiques :-antilactoglobuline :

-anticaséine

-autre :

-Etude de perméabilité intestinale :

-Biopsie intestinale :

-test de provocation orale :

-Autres : - EEP :

-Ionogramme : -Protides :

-calcémie :

-autre :

-Parasitologie des selles :

- Rx poumon :

-autres :

Traitement proposé :

-Réhydratation parentérale :

-Régime d'exclusion : -durée :

-Allaitement maternel :

-Nature des produits de substitution (hydrolysat) : - type : -durée :

-Autres recommandations :

Evolution :

-Immédiate : *bonne : -délai de disparition des Sx : *complication :

-gain pondéral : *autres

-A moyen terme : -Réintroduction des PLV : *Age :

*Réponse : -tolérance :

-échec :

-Malade perdu de vue :

- Recul :

OBS N°	Age (mois)	sexe	Terrain atopique	Allait maternel (durée)	Age d'introd. du lait	Age de diversification (mois)	Age de début	Signes digestifs	Signes extra digestifs	hypotrophie	DHA
1	3	F	-	3 mois	naissance	-	1 mois	Diarrhées coliques	Toux sèche	+	+
2	2	F	-	-	naissance	-	naissance	Vomissement	-	-	+
3	4	M	-	1 mois et demi	1 mois	-	2 mois	Vomissement diarrhée refus tétée	-	+	+
4	4	M	-	7 j	naissance	-	2 mois	Diarrhée vomissement	-	+	-
5	2	F	-	-	naissance	-	1 mois et demi	Diarrhée vomissement	-	-	+
6	6	F	-	2 mois	2 mois	6	2 mois	Diarrhée vomissement	-	+	+
7	3	F	-	3 mois	2 mois	-	3 mois	Diarrhée vomissement	-	-	+
8	6	M	-	3 mois	naissance	6	3 mois	Diarrhée vomissement	anaphylactiques à l'introduction	-	-
9	2	F	+	2 mois	2 mois	-	2 mois et demi	Diarrhée refus tété	-	+	-
10	4	M	-	2 mois	3 ^{ème} jour	-	1 sem	Diarrhée ballonnement	Toux	-	-

Hb (g/l)	Eo	EFP	Protides (g/l)	Endoscope	Anapath	Bilan immun	Régime	Autre TRT	Gain pondéral	Réintroduction	Recul
10	N	Hyper α_1 et α_2	74	N	Jéjunite intestinale non spécifique	-	peptjunior	-	< 1 Kg	-	-
7,9	-	-	49	-	-	-	alfaré	-	1 Kg	-	-
11,1	-	-	-	-	-	-	alfaré	-	< 1Kg	-	-
12	N	-	69	-	-	-	alfaré	-	2 Kg	-	-
9	-	-	53	-	-	-	alfaré	-	0	-	-
11,2	-	-	77	-	-	-	alfaré	Sans gluten	1 Kg	-	-
10,3	élevée	-	70	-	-	-	alfaré	-	2 Kg	-	-
12,7	-	-	64	œsophagite	Atrophie villositaire III	-	alfaré	Sans gluten	2 Kg	-	-
11,8	-	-	69	-	-	-	alfaré	-	< 1Kg	-	-
10,7	N	Aug α_1 et α_2 hyponatremia	55	N	Jéjunite non spécifique	Ig A, IgG, IgM normaux	peptjunior	-	< 1Kg	-	-

OBS N°	Age (mois)	sexe	Terrain atopique	Allait maternel (durée)	Age d'introd. du lait	Age de diversification (mois)	Age de début (mois)	Signes digestifs	Signes extra digestifs	hypotrophie	DHA
11	4	M	-	-	naissance	-	4 mois	Vomissement reflus têtee diarrhée	-	-	-
12	3	M	-	1 mois	1 mois	-	1 mois	Vomissement constipation	-	+	-
13	9	M	+	1 mois	1 mois	3	9 mois	Vomissement diarrhée	-	-	-
14	3	M	-	40 j	40 j	-	1 mois	Vomissement diarrhée	-	+	+
15	2	F	-	1 mois	15 j	-	2 mois et demi	Vomissement diarrhée	-	+	+
16	3	F	-	-	naissance	-	2 mois	Diarrhée colique ballonnement	Dermatite atopique	+	+
17	18	F	-	2 mois	naissance	5	4 mois	Diarrhée ballonnement	-	+	-
18	4	F	-	3 mois	naissance	4	3 mois	vomissement	-	-	+
19	6	M	-	7 j	7 j	6	1 mois	Vomissement diarrhée	-	-	-
20	19	F	-	3 mois et demi	1 sem	6	1 mois	Diarrhée	-	-	-

Hb (g/l)	Eo	EEP	Protides (g/l)	Endoscope	Anapath	Bilan immun	Régime	Autre TRT	Gain pondéral	Réintroduction	Recul
8,4	-	-	-	-	-	-	peptijunior	-	3 Kg	-	-
7,7	-	-	65	-	-	-	peptijunior	-	2 kg	-	-
9,2	-	-	72	-	-	-	alfaré	-	<1 kg	-	-
8,3	N	-	-	-	-	-	alfaré	-	1 kg	-	-
11,4	-	-	54	-	-	-	alfaré	-	0	-	-
10,8	-	-	56	gastrite	Duodénite congestive	négatif	alfaré	-	1 kg	-	-
11,6	-	-	60	normal	Jéjunite non spécifique	-	alfaré	-	1 kg	-	-
6,9	-	-	-	Aspect évoquant IPLV ou CMV	-	-	alfaré	-	2 kg	-	-
12,5	-	Aug α1 et α2	74	bulbite	Jéjunite non spécifique	-	alfaré	-	< 1kg	-	-
7,9	-	-	51	normal	Atrophie villositaire IV	-	alfaré	Sans gluten	5 kg	-	17 mois

Résultats

I- Aspects épidémiologiques :

1. Etude de la fréquence :

Parmi les cas hospitalisés au service pendant la période d'étude, 20 patients présentent une allergie aux protéines du lait de vache, soit une incidence hospitalière de 0,6%.

2. Répartition selon le sexe :

L'ALPV semble toucher les deux sexes.

Dans notre série les deux sexes sont presque également touchés avec cependant une légère prédominance féminine 11 filles soit 55% et 9 garçons soit 45%.

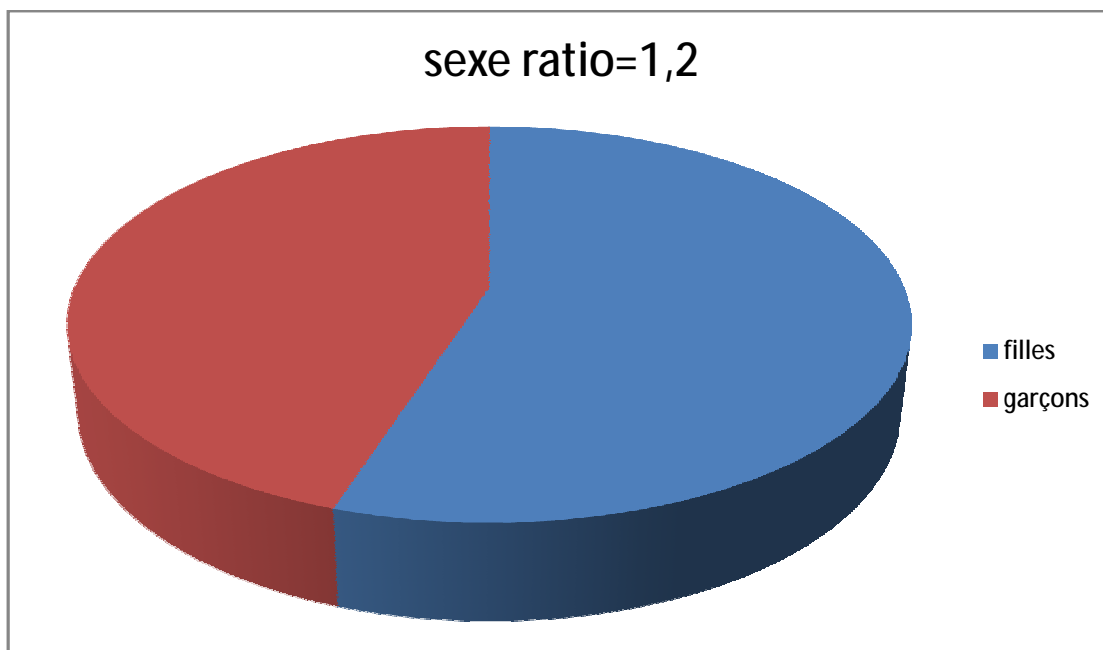


Figure 3 : Répartition selon le sexe

3. Répartition selon l'âge de début des troubles:

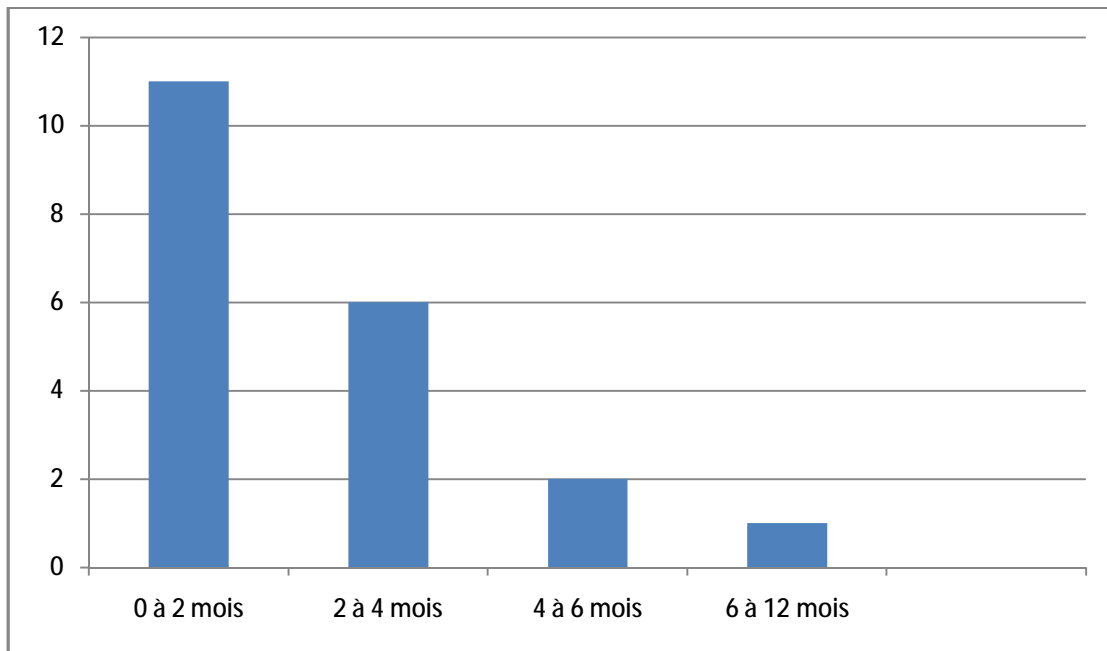


Figure 4 : Répartition selon l'âge de début des troubles

- La plupart des nourrissons atteints de l'ALPV ont moins de six mois (19 cas, soit 95%).
- Il y a un pic de fréquence au cours des deux premiers mois de vie (11 cas, soit 55%).

Nos résultats soulignent le caractère précoce de l'âge de début des signes cliniques, avec un âge moyen de deux mois, ceci peut être expliqué par l'introduction du lait artificiel à un âge précoce.

4. Terrain atopique :

Dans notre étude, la fréquence de l'atopie familiale est estimée à 10% (2 cas).

Cliniquement, cette atopie familiale s'exprime chez le premier cas par ILPV chez le frère, et dans le deuxième cas par un asthme chez le père. Deux sœurs jumelles ont présenté une ALPV à l'âge de deux mois et demi suite à l'introduction du lait de vache.

5. Etude de l'alimentation :

a. Le mode de l'allaitement :

Il s'agit du mode de l'allaitement dont bénéficiait l'enfant avant l'apparition de la symptomatologie d'ALPV. Dans notre étude aucun nourrisson n'a reçu un allaitement au sein strict prolongé.

* Allaitement maternel puis artificiel :

Dans notre série :

- 11 cas (soit 55%) ont été mis sous allaitement maternel exclusif avant l'introduction du lait artificiel, avec une durée qui ne dépasse pas 2 mois chez 9 cas (soit 81%).
- 5 cas (soit 25%) ont été mis sous allaitement mixte (allaitement maternel et artificiel) dès la naissance.
- Age moyen d'apparition des symptômes d'ALPV chez ces malades est de 3 mois.
- En moyenne le délai d'apparition des signes par rapport à l'introduction des PLV varie entre 1 et 8 semaines.
- Le type du lait utilisé est le lait artificiel chez 11 cas contre 5 cas seulement sous lait de vache.

Tableau N°6 : Etude de la durée de l'allaitement maternel et l'âge d'apparition des troubles.

Durée de l'allaitement maternel	Age d'apparition des troubles	Nombre de cas	%
< 1 mois	< 1 mois	2	12,5
1 mois	1 à 2 mois	3	18,7
2 mois	2 à 3 mois	6	37,5
3 mois	2 à 4 mois	4	25
> 3 mois	6 mois	1	6,25

* Allaitement artificiel strict :

Dans notre étude :

- 4 cas (soit 20%) ont reçu un allaitement artificiel strict depuis la naissance.
- L'âge moyen de début chez ces malades est précoce < 2 mois.
- Le type du lait utilisé est le plus souvent lait artificiel (3 cas) contre 1 cas sous lait de vache

* Au terme de cette étude du mode de l'allaitement :

- Nous retenons que l'introduction précoce du lait de vache intervient dans la survenue précoce des manifestations d'ALPV.
- Et qu'en moyenne le délai d'apparition des signes ALPV par rapport à l'ingestion PLV varie de 0 à 8 semaines.
- L'âge moyen d'apparition des manifestations d'ALPV est précoce chez nourrissons ayant reçu un allaitement artificiel strict par rapport à ceux qui ont bénéficié d'un allaitement maternel avant ou pendant l'introduction des PLV.

b. Diversification alimentaire :

Dans notre série 7 nourrissons (soit 35%) ont reçu une diversification alimentaire.

Tableau N°7 : Nombre d'enfants recevant une alimentation diversifiée en fonction de

l'âge.

Age de diversification	Age moyen du malade	Nombre de cas	%
3 mois	9 mois	1	14,3
4-5 mois	12 mois	2	28,5
6 mois	8 mois	4	57,2

La diversification alimentaire a concerné les nourrissons âgés de plus de 3 mois (aucun nourrisson n'a reçu de diversification alimentaire avant l'âge de 3 mois).

La majorité de ces nourrissons (57,2%) ont reçu une alimentation diversifiée à l'âge de six mois.

Cette diversification est à base de farines, légumes, fruits,...

Dans notre série, le début des manifestations de l'ALPV a largement précédé le moment de la diversification alimentaire chez tous nos malades. Et donc ces troubles sont essentiellement rattachés à l'introduction du lait.

II- Données cliniques :

1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic est souvent évoqué devant des signes digestifs (diarrhée chronique, vomissement) ou parfois une déshydratation.

Tableau N°8 : Etude des circonstances de découverte

Symptômes	Isolé		Associé		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Diarrhée chronique	4	7,27	13	23,6	17	31
Vomissement	2	3,6	14	25,4	16	29
Déshydratation	0	0	10	18	10	18
Hypotrophie	0	0	10	18	10	18
Rectorragie	0	0	1	1,8	1	1,8
Hématémèse	0	0	1	1,8	1	1,8

Dans notre étude, on a remarqué que la plupart des nourrissons ont présenté en premier lieu des diarrhées et des vomissements souvent associés, les

vomissements isolés sont retrouvés chez 2 malades, ils sont souvent post-prandiaux, plus au moins abondants et répétitifs faisant penser au premier lieu au reflux gastro-oesophagien.

L'hypotrophie et déshydratation sont notées chacun chez 10 malades toujours associées aux troubles digestifs.

2. Age du diagnostic :

Délai entre l'âge de l'apparition des symptômes et l'âge du diagnostic :

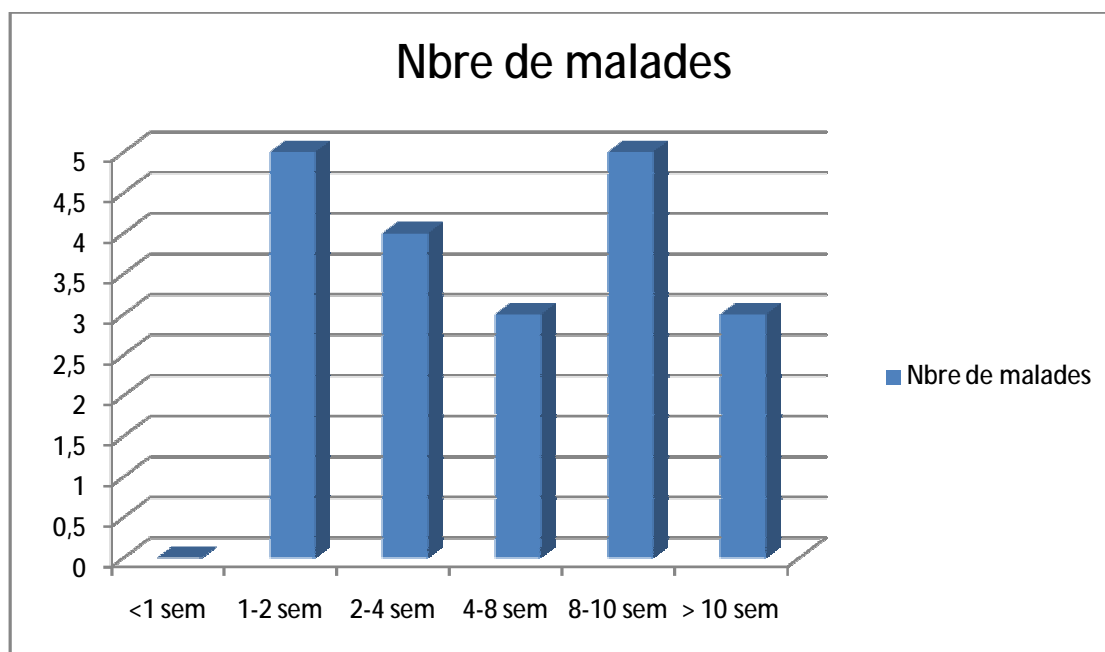


Figure 5 : Répartition des cas en fonction de l'âge du diagnostic.

Ce graphique fait ressortir les éléments suivants :

- Aucun cas n'a consulté moins d'une semaine du début des troubles.
- Le délai de la consultation est le plus souvent tardif après 4 semaines 55% (11 cas), avec 40% (8 cas) après 8 semaines.

Et donc l'âge du diagnostic de L'ALPV dans notre série est souvent tardif.

3. Signes cliniques :

a) Manifestations digestives :

* La diarrhée :

Dans Notre série, la diarrhée représente 85% (17 cas).

Cette diarrhée est d'aspect très variable, depuis la diarrhée brutale, explosive, liquide voire sanglante, éventuellement accompagnée de geignements douloureux et de météorisme abdominal, jusqu'à des selles simplement abondantes et molles ou pâteuses. Le plus fréquemment, une diarrhée chronique s'installe après un début insidieux et progressif. Parfois il s'agit d'un état d'alternance diarrhée-constipation.

Dans notre étude, la diarrhée entraîne chez les jeunes nourrissons une déshydratation qui touche 53% et une hypotrophie chez 58,8% de nos malades.

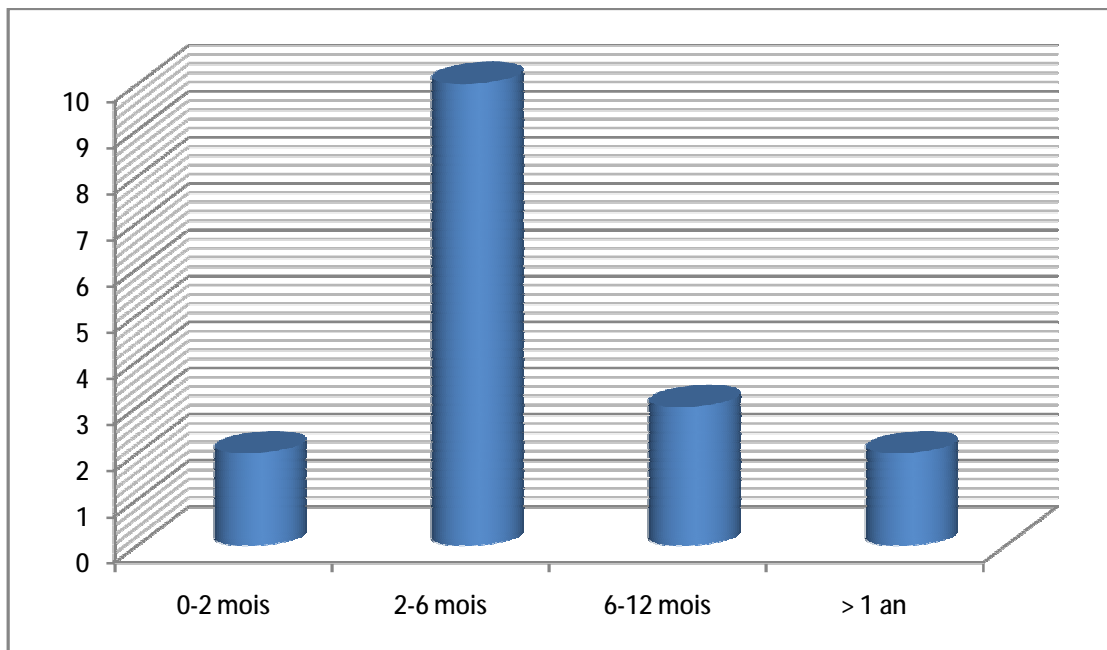


Figure 6 : Etude de la diarrhée par tranche d'âge.

* Les vomissements :

Dans notre série, les vomissements représentent 80%.

Les vomissements précèdent fréquemment la diarrhée et leur corrélation avec l'ingestion du lait de vache est souvent facile à établir tant dans leur survenue

après la prise du lait que dans leur arrêt après un régime d'exclusion, se sont des vomissements souvent associés à des manifestations évocatrices mais peuvent être isolés faisant évoquer un reflux gastro-œsophagien.

Dans, notre enquête les vomissements sont plus fréquents chez les nourrissons âgés moins de 6 mois et le plus souvent de début précoce.

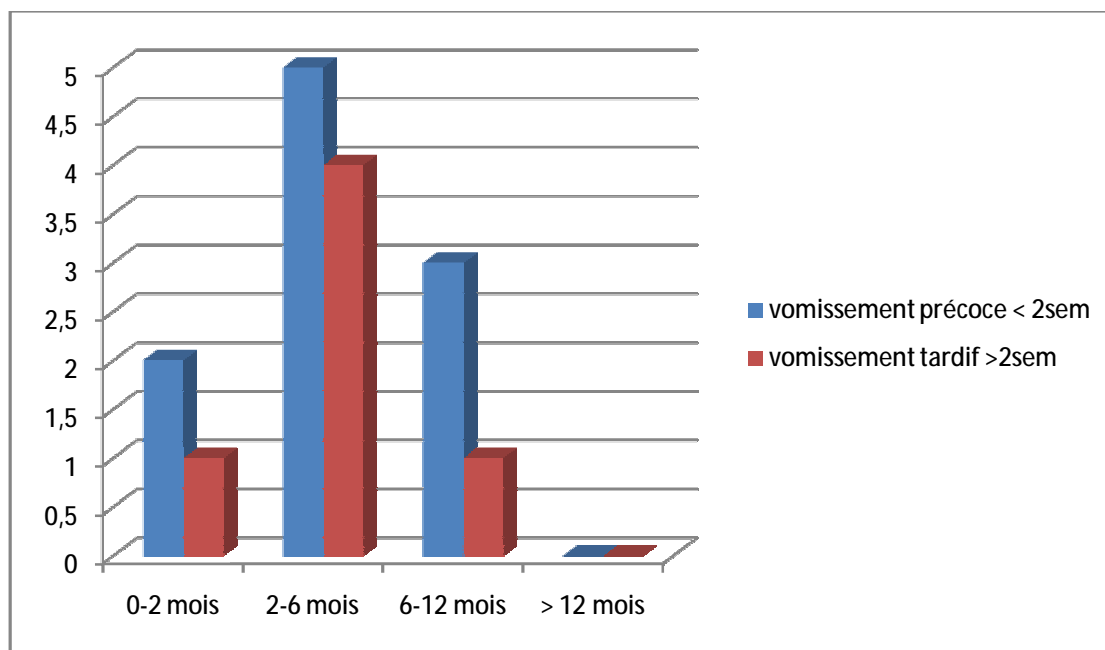


Figure8 : Etude des vomissements par tranche d'âge.

Ce graphique fait ressortir que :

- 10 cas (soit 62,5%) de vomissements précoces surtout chez les nourrissons moins de 6 mois, ces vomissements apparaissent dès l'introduction du lait de vache, mais cette notion n'est pas précisée chez tous les patients.
- Les vomissements sont retrouvés tardifs chez 6 cas (soit 37,5%) ayant concerné surtout les nourrissons âgés entre 2-6 mois.

* L'hypotrophie :

L'hypotrophie est un symptôme capital, il est noté chez 50% de nos patients. L'hypotrophie intéresse surtout les jeunes nourrissons, 80% des hypotrophes sont âgés de moins de 6 mois.

Tableau N°9 : Etude de l'hypotrophie par tranche d'âge.

Tranche d'âge	Hypotrophie	%
0-2 mois	3	30
2-6 mois	5	50
6-12 mois	1	10
> 1 an	1	10

* L'anorexie et le refus de tétée:

Dans notre étude l'anorexie est retrouvée chez 3 cas (soit 15%), elle concerne surtout les patients de bas âge.

Cette anorexie est parfois liée aux douleurs abdominales qui interrompent la prise du biberon.

* Le ballonnement et douleurs abdominales :

Le ballonnement abdominal s'observe surtout dans les formes à développement progressif, dans notre série il est retrouvé chez 3 malades (15%).

Les douleurs abdominales sont présentes chez 2 cas (10%).

b) Les manifestations extradigestives :

* Manifestations respiratoires :

Dans notre étude, les manifestations respiratoires sont rares, observées chez 3 cas (15%) :

- 2 cas ont présenté une toux sèche.
- Une toux productive dans un cas.

Mais la relation entre ces manifestations respiratoires et l'ALPV reste difficile à affirmer.

* Manifestations dermatologiques :

Dans notre série on a noté un seul cas de dermatite chez un nourrisson de 3 mois.

L'association des manifestations dermatologiques à une diarrhée chronique et à des vomissements est très évocatrice de l'affection.

* Manifestations aiguës :

Dans notre étude, on rapporte le cas d'un nourrisson de six mois et demi qui été suivi pour ALPV depuis l'âge de 3 mois et qui a fait 3 chocs anaphylactiques à l'introduction accidentelle des PLV.

* Associations pathologiques : RGO et ALPV

Dans notre étude l'association du reflux gastro-œsophagien a été notée chez 2 malades (soit 10%).

III- Bilan paraclinique :

1. Hémogramme :

Dans notre étude, l'hémogramme est pratiqué chez tous nos malades. Les résultats sont présentés sur figure N° 8 :

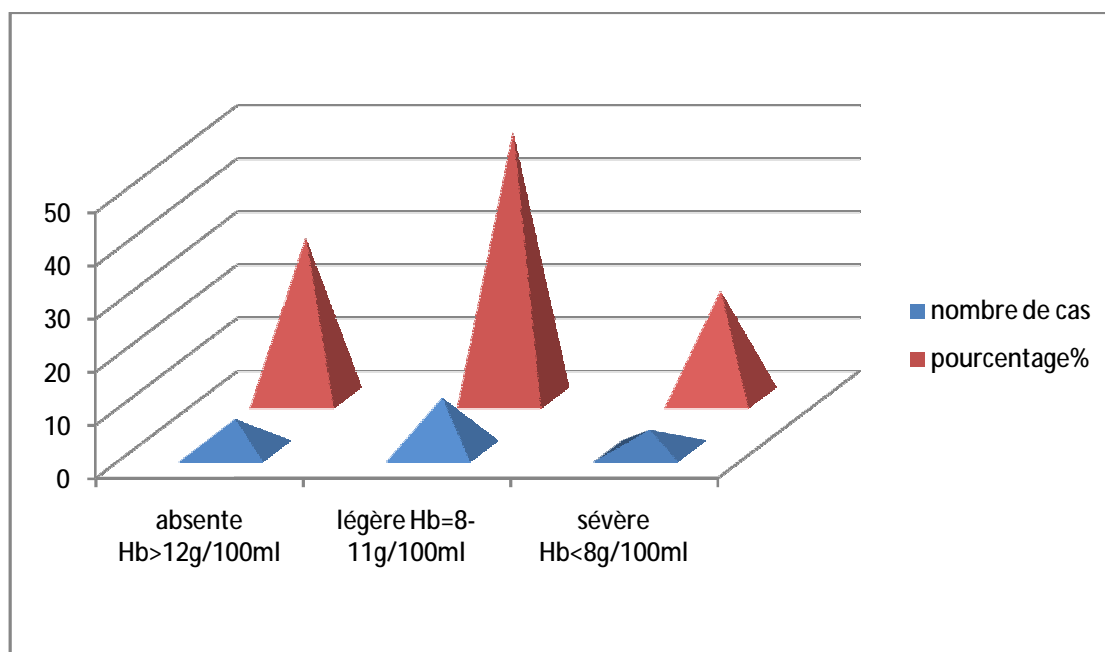


Figure N°8 : Etude de l'anémie.

Nous constatons que l'anémie est retrouvée dans 70% des cas, elle est de type microcytaire hyposidérémique, rarement sévère (20%).

2. Etude de la protidémie :

Dans notre série, la protidémie est recherchée dans 16 cas, et l'hyprotidémie est retrouvée chez 8 cas (soit 50%).

L'électrophorèse des protides sériques est réalisée dans 3 cas :

- 2 cas : hyper α_1 et α_2 globuline.
- 1 cas : hyper α_1 et α_2 globuline avec une hypo gamma-globulinémie.

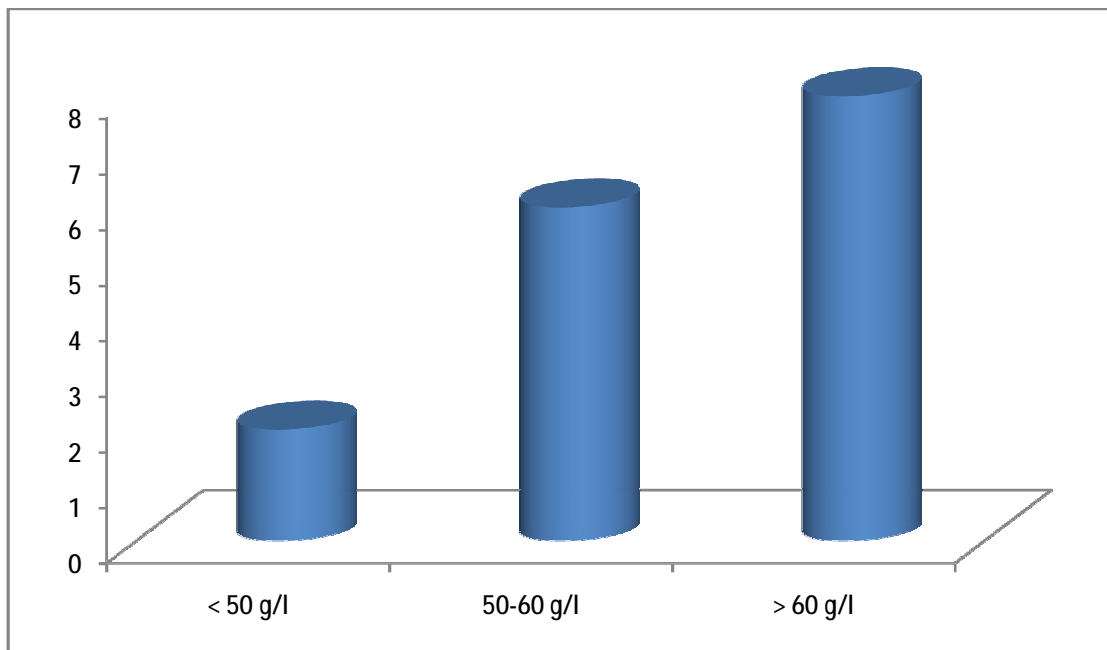


Figure N°9 : Etude de la protidémie.

3. Parasitologie et virologie des selles :

La recherche est effectuée dans 12 cas, et s'est révélée négative à chaque fois.

4. Bilan immunologique :

a. Eosinophilie :

Dans notre étude l'éosinophilie est recherchée dans 5 cas :

- Elle est normale dans 4 cas (80%).
- Elle est augmentée dans un cas seulement (20%).

b. Dosage des IgE totaux :

Dans notre série ce dosage a été effectué dans 2 cas seulement et il est revenu normal.

c. IgE spécifiques :

Chez nous, cet examen a été réalisé seulement chez un cas (Trophotop) et le résultat été négatif.

d. Prick-tests :

Dans notre série seul un patient à bénéficié d'un prick test avec un résultat négatif.

e. Patch tests :

Dans notre série aucun cas n'a bénéficié d'un Patch test.

5. Fibroscopie digestive haute :

Dans notre série d'étude, 8 fibroscopies digestives hautes ont été réalisées avec 7 biopsies :

Tableau N° 10 : Etude de la fibroscopie digestive haute et de l'histologie

Résultats	Nombre de cas	%
<u>Macroscopique :</u>		
- normal	5	62,5
- oesophagite	1	12,5
- bulbite	1	12,5
- gastrite	1	12,5
<u>Ana-path :</u>		
- Jéjunite non spécifique	5	71,4
- atrophie villositaire	2	28,6
- grade III	1	14,3
- grade IV	1	14,3

A partir de ces résultats, nous constatons que la maladie cœliaque est associée dans notre étude, à l'ALPV dans 2 cas avec atrophie villositaire grade III et IV, dans les 5 autres biopsies on a noté une jéjunite interstitielle sans spécificité ni atrophie.

6. Test de provocation orale :(TPO)

Dans notre étude, aucun TPO n'a été réalisé.

IV- TRAITEMENT :

1. Principe:

Le traitement des ALPV est diététique, il repose sur l'éviction stricte des protéines lactées bovines, et assurer une alimentation substitutive bien tolérée en s'efforçant de favoriser l'installation de la tolérance naturelle et en sachant la reconnaître le plus tôt possible.

2. Régime:

Le régime repose sur l'allaitement maternel et la substitution assumée par un hydrolysat poussé de protéines.

Ce régime repose sur la suppression totale de lait et des produits laitiers tel que (yaourts, tous les fromages, petits suisses, beurre et crème fraîche), tous les aliments du commerce ou diététiques contenant de lait même à l'état de traces (glaces, crème pâtissière, caramel ou chocolat au lait).

Le régime d'éviction doit être soigneusement expliqué pour éviter l'ingestion de traces de lait qui entretiendraient la réaction clinique.

Dans notre série, tous nos malades sont mis sous lait de régime.

3. Modalité:

- Patient sous un autre lait,
- On mis le patient sous ALFARE *ou PEPTI-JUNIOR* ,
- Après amélioration, et si le famille ne se permet pas de continuer le régime par « ALFARE » vue le coût très cher de ce produit, on met le patient sous « ISOMIL* .

Nos patients sont tous bien évolué sous ALFARE ou PEPTI-JUNIOR :

Tableau N° 11 : Répartition des cas selon le lait de régime reçu.

Lait patient	Nombre	%
ALFARE	16	80
PEPTI-JUNIOR	4	20

4. Durée du traitement:

Le régime sans PLV est maintenu au moins jusqu'à 12 à 18 mois, c'est-à-dire jusqu'à l'âge ou ces enfants acquièrent une tolérance immunitaire vis-à-vis du lait de vache. Celle-ci doit être contrôlée par une épreuve de réintroduction prudente et habituellement surveillée en milieu hospitalier, avant d'autoriser la reprise d'un régime normal.

5. Difficultés rencontrées:

Le régime n'est pas souvent respecté, les écarts ou les erreurs sont très fréquentes en raison du coût, ou du fait d'un manque de diffusion d'information diététique, ou d'évaluation régulière.

La prescription du régime est peu utile si les moyens matériels de son application ne sont pas réunis ou si les pièges des produits commerciaux le faussent par défaut ou insuffisance d'étiquetage.

Donc, il faut toujours vérifier la composition des produits consommés, s'assurer que les parents ont bien compris le régime et sont convaincus de sa nécessité.

6. Protocole de réintroduction:

* conditions :

- Milieu hospitalier
- Enfant dont l'état clinique et nutritionnel est devenu satisfaisant
- Perfusion avec ADRENALINE et CORTICOIDES prêts.
- Surveillance : pouls, TA , prurit, éruption cutanée, gêne respiratoire, conscience, symptômes.

* Protocole de notre service :

Modalités pratiques :

10h : 1 ml de LV dans 10 ml du biberon aux hydrolysats des PLV

10h30 : 10ml de LV dans 20 ml du biberon habituel aux hydrolysats des PLV

11h : 150 ml de biberon d'ALFARE ou PEPTIJUNIOR

13h: 60ml du bouillie au LV

15h : repas diversifié sans LV

§ Si la tolérance est parfaite : la réintroduction du lait de vache sera poursuivie à domicile du patient :

100 ml / jour la 1^{ère} semaine

200 ml / jour la 2^{ème} semaine

500 ml / jour au terme du 1^{er} mois

§ Si manifestations digestives ou extradiigestives précoces ou tardives :

- Réhospitalisation pendant 24h pour surveillance
- Nouvelle réintroduction proposée 6 mois plus tard

§ Si tout va bien :

- Tolérance confirmée
- Enfant mis sous régime normal (LV)

§ En cas de choc :

Injection d'adrénaline 1 amp (0,25 mg) dans 10 ml de sérum physiologique, injecter sous cutanée ou IV 3 ml.

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'un épreuve de réintroduction vue que la plupart de nos malades ont été perdus de vue, alors que le reste n'a pas encore acquit l'âge de la réintroduction.

V-L'évolution :

Lorsque le régime est bien suivi, les signes cliniques s'amendent rapidement avec une nette amélioration de l'état du patient, 60% des patients ont amélioré leur état clinique en moins de 2 semaines. Cependant, l'évolution est plus lente et a nécessité plus de temps dans 40% des cas.

L'évolution favorable sous régime sans PLV : la reprise pondérale, normalisation du transit, disparition des troubles (vomissement, douleurs abdominales, manifestations cutanées...).

Tableau N°12 : Délai d'amendement des signes cliniques d'ALPV :

Délai d'amendement	Nombre de cas	%
< 1 sem	7	35
1-2 sem	5	25
> 2 sem	8	40

La reprise pondérale survient habituellement dans les mêmes délais, mais peut être retardée jusqu'à une vingtaine de jours après l'institution du régime d'exclusion.

Dans notre étude le gain pondéral chez les enfants hypotrophes à la sortie de l'hôpital, a été observé chez 70% des cas.

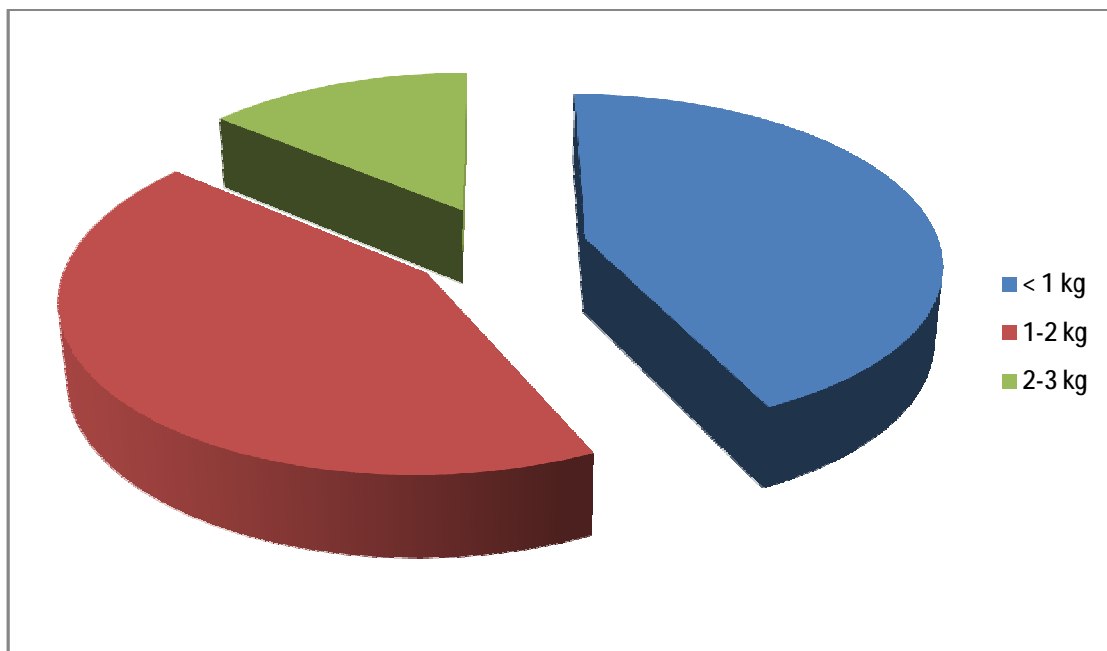


Figure10 : Gain pondéral chez les enfants hypotrophes

Pour ce qui est du recul, la plupart de nos malades ont été perdus de vue, et certains ont été réadressés à leurs pédiatres traitants pour éventuel suivi, ce qui explique l'insuffisance des données évolutives à long terme.

Un seul malade est toujours suivi dans notre service pour ALPV associé à la maladie cœliaque, avec un recul de 17 mois, sous régime sans PLV et sans gluten, avec une bonne évolution clinique (bon rattrapage staturo- pondéral, amendement des signes cliniques).

Discussion

Notre étude a concerné 20 nourrissons de 2 mois à 19 mois, dont 11 filles et 9 garçons. Elle est basée sur une enquête rétrospective au service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès.

I- Aspects épidémiologiques:

1. Critiques de la méthode :

Dans notre étude nous insistons sur trois points importants :

- Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur des dossiers de patients qui sont souvent incomplets.
- Certains nourrissons réadressés à leurs pédiatres traitants, d'où les renseignements évolutifs sont insuffisants et donc ils sont étudiés seulement dans les dossiers où ils sont mentionnés, ce qui explique le nombre total différents entre les paramètres analysés.
- Les dossiers retenus dans notre étude ne répondent pas à tous les critères de diagnostic adaptés par les instituts internationaux à savoir : [49].
 - Manifestations cliniques de type réargéniques évidentes, notées dans les suites immédiates (moins de 6 heures) de la prise d'aliments contenant des protéines du lait de vache pour les ALPV IgE dépendantes ou survenue de manifestations cliniques évocatrices : hémorragie digestive pour les ALPV de type III, diarrhée chronique, syndrome de malabsorption pour les ALPV de type IV.
 - Concentration sérique IgE totales supérieur à 20 UI/ml.
 - Effets favorables immédiats de l'éviction de protéines du lait de vache.
 - Tests de réintroduction des protéines du lait de vache entraînant la reproduction immédiate de troubles cliniques identiques après 2 à 21 jours d'exclusion.

- Tests cutanés d'allergie (PRICK-TESTS pour formes immédiates et PATCHS-TESTS pour les formes retardées) positifs.
- Biopsies gastriques ou/ou grêliques et/ou sigmoïdiennes révélant des lésions évocatrices de type gastrite, atrophie villositaire totale ou subtotale ou partielle.

2. Incidence - Fréquence :

L'allergie est un phénomène croissant dans le monde. Les maladies allergiques occupent le quatrième rang des maladies mondiales selon l'OMS. Les raisons évoquées sont multifactorielles et pourrait être liées aux modifications de nos modes de vie, des habitudes alimentaires, des facteurs génétiques et environnementaux.

L'imprécision et la disparité des caractères retenues pour le diagnostic d'ALPV, rendent compte des variations importantes d'évaluation de sa fréquence.

L'allergie aux protéines du lait de vache représente la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant, derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et au poisson. Elle est responsable de 12,6 % des allergies alimentaires de l'enfant [10]. Dans la littérature cette incidence est variable allant de 0,3 à 7,5% [50], ainsi selon les séries cette fréquence est de l'ordre de 2,2% [51], 2,5% [61], 7,5% [52], 8% [14], 12% dans une étude prospective portant sur 124 nourrisson [53].

Cette fréquence augmente de façon notable, si l'on s'adresse à des enfants atopiques, il serait de 22,9 à 24% [50].

Les données épidémiologiques de L'ALPV sont mal définies dans notre pays, dans notre série d'étude, on estime sa fréquence à 0,6%, ce chiffre pourra être sous estimé vue le mode de recrutement et la difficulté de suivi de nos malades (Dans

notre étude on a inclus que les cas hospitalisés, les formes chroniques et tardives nécessitant l'hospitalisation).

3. Atopie :

Le terrain atopique familial est un des éléments les plus prédictifs de l'APLV [34]. La notion de terrain atopique familial augmente d'un facteur de 10 à 20 les risques d'allergie aux PLV chez le nourrisson [54].

Le risque de manifestations allergiques augmente en fonction du nombre de parents atteints. En effet, lorsqu'un parent présente une allergie, le risque de développer une allergie alimentaire pour l'enfant est 2 fois plus grand que pour celui dont les parents ne présentent aucune allergie. Dans le cas où les deux parents sont allergiques, il y a alors 4 à 6 fois plus de risque [35], et 7 fois plus s'ils présentent la même forme clinique [14].

Dans notre étude, la fréquence de l'atopie familiale est estimée à 10% (2 cas), ainsi cette fréquence est très diversement appréciée, elle va de 10 à 70% selon les critères retenus [55]. On retrouve en effet, jusqu'à 70% de cas atteints d'APLV dont les ascendants sont atopiques dans une étude de Jakobsson et Limberg [47], 42% dans le travail de Minford et Coll [56], 67% dans la série de Ghisolfi et Olives [49], 50% dans l'étude de Navarro et Cézard [57].

Dans la littérature, cette atopie familiale s'exprime essentiellement par de l'eczéma, de l'urticaire, de l'asthme, des rhinites spasmodiques saisonnières, des réactions médicamenteuses, beaucoup plus que par des réactions digestives [55].

Cliniquement, dans notre étude cette atopie familiale s'exprime chez le premier cas par ILPV chez le frère, et dans le deuxième cas par un asthme chez le père.

Il est nécessaire de mettre au point une stratégie de reconnaissance des enfants à risque, permettant, ainsi, un diagnostic précoce afin de pouvoir mettre en œuvre les mesures appropriées pour la prévention du risque allergique, ou le traitement précoce des manifestations allergiques.

4. Etude de l'alimentation :

a. Mode de l'allaitement:

Les données de la littérature montrent que l'allaitement maternel des premiers mois de vie retarde, mais n'empêche pas le développement d'une APLV ultérieure, ainsi de nombreuses publications confortent le rôle de l'allaitement au sein dans la diminution du risque allergique [58]. Une étude de A. Ghadi et F. Rancé portant sur 160 cas montre que la moitié des enfants qui n'a jamais été allaitée, est sensibilisée, 68 % de ceux qui ont été allaités moins de quatre mois le sont et seulement 31% de ceux qui ont été allaités plus de 12 mois sont sensibilisés [59]. Une revue de la littérature analysant 132 articles est également en faveur d'une protection de l'atopie par l'allaitement [60].

Cependant, Si nombre de publications confortent le rôle de l'allaitement au sein dans la diminution du risque allergique, plusieurs études analysant l'effet d'un allaitement prolongé ne le confirment pas [58]. L'APLV est aussi susceptible de se déclarer chez 2,1 % des enfants allaités, qu'il s'agisse d'une allergie aux molécules lactées bovines transmises par le lait de la mère ou d'une adjonction précoce de lait, qui augmente de 1,5 le risque relatif d'APLV ultérieure [61].

Malgré les discordances des résultats de ces études, l'allaitement maternel reste recommandé, notamment pour toutes ses qualités et propriétés immunologiques [62], il fait donc l'objet d'une recommandation unanime dans la prévention de l'allergie alimentaire de la part des comités nord-américains et

européens qui se sont exprimés sur ce sujet ; le comité nord-américain recommandant une durée l'allaitement plus longue 6 mois contre 4/6 mois pour le comité de nutrition de l'ESPGHAN [58].

Dans notre série, l'étude du mode de l'allaitement a montré que 20% des nourrissons n'ont jamais reçu d'allaitement maternel et le lait artificiel est introduit précocement responsable de l'apparition de manifestations cliniques de l'ALPV.

Au terme de notre enquête, on réalise aussi que l'âge moyen d'apparition des manifestations d'ALPV est précoce chez les nourrissons ayant reçu un allaitement artificiel strict par rapport à ceux qui ont bénéficié d'un allaitement maternel avant ou pendant l'introduction des PLV, ceci concordent avec ces données de la littérature.

Dans notre contexte, il faut donc renforcer la promotion de l'allaitement maternel et différer l'introduction de laits artificiels.

b. Diversification alimentaire:

Dans la littérature on trouve qu'une diversification alimentaire trop précoce augmente le risque d'allergie alimentaire [63]. La diversification alimentaire devra être mise en place de façon différente en fonction du risque d'allergie encouru. Elle suit désormais les recommandations de l'OMS. Chez tous les enfants n'ayant aucun risque d'atopie, on n'introduira pas d'aliments (autres que le lait) avant 4 à 6 mois révolus ; chez les enfants « à risque » (ayant un ou deux parents et/ou une sœur ou une frère allergique), la diversification alimentaire ne se fera pas avant 6 mois révolus [1,64].

Dans notre étude, La diversification alimentaire a concerné les nourrissons âgés de plus de 3 mois (aucun nourrisson n'a reçu de diversification alimentaire avant l'âge de 3 mois). La majorité des nourrissons (57,2%) ont reçu une

diversification alimentaire à l'âge de six mois. Le début des manifestations de l'ALPV a largement précédé le moment de la diversification alimentaire chez tous nos malades.

II. Etude Clinique:

L'ALPV peut se révéler sous les différentes formes cliniques de l'allergie alimentaire. Le délai d'apparition des symptômes est variable, allant de quelques heures à plusieurs jours. En effet, les caractéristiques cliniques de l'ALPV sont liées à son mécanisme physiologique. En général, les formes IgE médiées donnent des réactions immédiates et les non IgE médiées des réactions semi-retardées ou retardées [6,65].

L'ALPV se manifeste précocement, souvent avant l'âge de 6 mois. Les signes cliniques sont majoritairement digestifs, mais on retrouve également des manifestations extra-digestives (cutanées, respiratoires, générales). Le tableau le plus classique est celui d'une urticaire aigue survenant chez un nourrisson allaité, peu de temps après le sevrage.

Tous ces symptômes évoqués peuvent coexister chez un même malade, et les formes aigue et chronique peuvent se succéder [50,66].

1. Age d'apparition des troubles :

Les symptômes apparaissent généralement durant les premières semaines ou premier mois de la vie, lors de la première ingestion du lait de vache ; le plus souvent au cours des trois ou quatre semaines qui succèdent à une alimentation artificielle, qu'elle ait été instituée dès la naissance ou après un allaitement maternel [6].

L'ALPV se manifeste dans 96% des cas avant l'âge de 1 an [24], les symptômes apparaissent assez rapidement au cours de la première semaine dans 41 à 70% des cas selon les auteurs ou pendant le premier mois dans 65 à 85% des cas [27], 60% dans les deux mois [23], 60% dans les trois premiers mois [67] et 73% au décours de quatre mois [68]. Le temps nécessaire à la sensibilisation est en général de 2 à 8 semaines. Cependant des manifestations peuvent survenir dès le premier biberon lors d'une sensibilisation antérieure [24].

L'âge moyen de nos patients est de 5 mois (2 à 19 mois), mais la fréquence est de plus en plus augmentée chez les petits nourrissons du fait de l'introduction précoce des PLV, ces nourrissons ont été exposés très tôt à des stimulations antigéniques. A âge précoce La muqueuse intestinale est très perméable aux macromolécules antigéniques du fait d'une immaturité digestive et immunologique.

Dans notre série on note que la plupart de nos malades ont moins de six mois (95%) avec un pic de fréquence au cours des 2 premiers mois (55%).

Nos résultats soulignent le caractère précoce de l'âge de début des signes cliniques, avec un âge moyen de deux mois.

2. Manifestations digestives :

Ce sont les manifestations les plus fréquemment rencontrées dans l'ALPV, elles représentent 50 à 80% des cas. Elles peuvent s'exprimer de façon aiguë juste après la prise de biberon, ou de façon chronique rendant le diagnostic plus difficile [36,50].

a) Les formes aiguës :

Ce sont principalement des réactions d'hypersensibilité immédiates, faisant intervenir les IgE. Les symptômes surviennent 1 à 2 heures après l'ingestion du lait.

On observe des nausées, des douleurs abdominales et des vomissements qui sont souvent associés à des diarrhées [36].

La diarrhée est le plus fréquent des signes digestifs, elle est souvent inaugurale de l'ALPV. Son expression est variable, elle peut être brutale, liquide voir sanglante pouvant s'accompagner de météorisme abdominal ou bien simplement abondante et molle ou pâteuse.

Les vomissements font partie des symptômes habituellement retrouvés, ils précèdent la diarrhée dans 25% des cas. Ils sont essentiellement en jet, plus au moins abondants.

Ces deux symptômes peuvent s'accompagner par des douleurs abdominales exacerbées [14,66]. Lorsque les symptômes sont sévères, ils peuvent mener à une déshydratation avec hypotension voir acidose, mais sans contexte fébrile [24].

b) Les formes chroniques :

Ici les réactions ne font pas intervenir les IgE. Ce sont des manifestations à forme retardée ou semi-retardée très variées. Ces formes sont souvent insidieuses et le diagnostic d'ALPV est fréquemment tardif car l'incrimination des protéines du lait de vache ne se fait pas toujours de façon évidente [36]. On distingue les manifestations suivantes :

- L'entéropathie aux protéines du lait de vache :

C'est une forme classique mais sa fréquence diminue depuis quelques années. Le délai d'apparition des symptômes varie de plusieurs jours à plusieurs semaines. Elle se manifeste par une diarrhée d'installation progressive, associée à un ralentissement de la croissance staturo-pondérale du fait de l'installation d'une malabsorption, par un ballonnement abdominal et des vomissements. Ce tableau clinique peut évoquer une maladie cœliaque.

La biopsie de la muqueuse intestinale montre une atrophie villositaire totale ou partielle. Les IgE sont normales, par contre on peut observer des IgG ou des IgA anti protéines du lait de vache et une réactivité lymphocytaire.

Sous régime d'exclusion, les troubles s'améliorent progressivement mais la tolérance aux protéines du lait de vache n'est généralement acquise qu'après l'âge de 18 mois [24,69].

- Les coliques :

Elles surviennent chez le nourrisson de moins de quatre mois. Il s'agit de pleurs intenses, d'agitation et de météorisme. Les signes disparaissent après éviction du lait de l'alimentation de l'enfant ou de la mère si celle-ci allaite [24].

- La gastro-entérite à éosinophiles :

Les muqueuses et les sous muqueuses digestives sont nettement infiltrées par les éosinophiles qui présentent des signes de dégranulation et d'activation. Le tableau clinique peut évoquer ceux précédemment décrits : on retrouve des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, un retard de croissance et généralement des signes de gastrite et d'œsophagite. Le diagnostic repose sur la biopsie de la muqueuse gastrique ou duodénale révélant la présence des éosinophiles.

Le régime d'éviction du lait de vache est efficace dans 50% et seulement après un délai de 3 à 8 semaines [14,24].

- La constipation :

La constipation chronique est un tableau récemment décrit dans l'ALPV. Elle pourrait être évoquée dans 68% des cas d'enfants suivis pour une constipation résistante au traitement médical.

Il n'y a pas d'altération de l'état général, ni d'anémie, ni de vomissements. On observe des rectorragies constantes, une inflammation anale et un érythème périanal.

Deux hypothèses de mécanisme ont été émises pour expliquer ce tableau clinique. Tout d'abord l'association d'une vascularite à des complexes immuns circulants à une inflammation du sphincter anal serait responsable de fissurations douloureuses lors de la défécation entrainerait une rétention des matières par le patient à l'origine de fécalomes. La présence d'IgG et/ou d'IgA au sein de ces complexes à des taux pathologiques est un témoin de l'hypersensibilité alimentaire probable. La deuxième hypothèse explicative est résumée par un ralentissement du péristaltisme intestinal et un retard de la vidange gastrique par l'action des protéines du lait de vache.

Seul un test d'éviction-réintroduction du lait de vache permet de confirmer le diagnostic [14, 24,70].

L'ALPV est caractérisée, donc, par un polymorphisme atypique où la diarrhée constitue le symptôme digestif majeur dans la plupart des séries, avec des taux allant de 26% [71], 74% [49], 83% [12], 50 à 90% [55] et même 100% des cas [72,73 ,57]. Dans notre série, elle représente 85%.

Cette diarrhée est d'aspect très variable, depuis la diarrhée brutale, explosive, liquide voire sanglante, éventuellement accompagnée de geignements douloureux et de météorisme abdominal, jusqu'à des selles simplement abondantes et molles ou pâteuses. Le plus fréquemment, une diarrhée chronique s'installe après un début insidieux et progressif. Parfois il s'agit d'un état d'alternance diarrhée-constipation.

Les vomissements constituent le deuxième grand symptôme digestif après la diarrhée, observés dans un pourcentage des cas allant de 51% [71], 78% [12], 80% [57], dans notre série 80%.

La corrélation des vomissements avec l'ingestion du lait de vache est souvent facile à établir tant dans leur survenue après la prise du lait que dans leur arrêt après un régime d'exclusion. Ils sont souvent associés à d'autres manifestations évocatrices du diagnostic, mais peuvent être isolés faisant évoquer un RGO en premier lieu.

La diarrhée et les vomissements se sont compliqués d'une hypotrophie touchant 50% de nos patients, intéressant surtout les jeunes nourrissons.

Les autres manifestations digestives sont moins fréquentes, l'anorexie ou refus de tétée (15%), est parfois liée aux douleurs abdominales qui interrompent la prise du biberon. Le météorisme abdominal (15%) ainsi que les geignements douloureux (10%) sont accompagnés éventuellement de diarrhées mais peuvent parfois dominer le tableau clinique.

- c) Le reflux gastro-œsophagien :

L'association du reflux gastro-œsophagien et de l'ALPV a été démontrée chez 42% des enfants de moins de un an dont le reflux est prouvé par pH-métrie œsophagienne. Cette association est à évoquer lorsque ce reflux ne répond pas au traitement médical conventionnel et qu'il se combine à une œsophagite avec des vomissements, une stagnation pondérale, un refus de s'alimenter, une diarrhée ou une dermatite atopique.

Cette notion récente constitue un des facteurs impliqués dans l'augmentation de la fréquence de l'ALPV.

On retrouve un retard de la vidange gastrique, et une œsophagite éosinophilique peut être mise en évidence, se traduisant par un véritable « eczéma de l'œsophage ». Ces troubles disparaissent après un régime d'éviction [14,24,36,74].

Dans notre série l'association du reflux gastro-œsophagien a été notée chez 2 malades [soit 10%].

En conclusion, les manifestations digestives les plus fréquemment retrouvées sont les diarrhées et les vomissements. Les autres symptômes sont plus rares et il est plus difficile de les lier à une ALPV.

3. Les manifestations extra-digestives:

Elles sont plus rares que les manifestations digestives et sont observées dans 25 à 50% des cas. Leur authenticité est liée à leur disparition lors de la suppression du lait de vache du régime alimentaire du nourrisson [6].

a) Manifestations cutanées :

Elles représentent 10 à 39% des cas, et s'expriment essentiellement sous la forme d'une dermatite atopique qui est généralement sévère et à début précoce. L'ALPV pourrait atteindre 50 à 70% des enfants ayant une dermatite atopique [36,50,64].

La dermatite atopique, encore appelée eczéma constitutionnel, débute chez le nourrisson à partir de 3 mois. L'éruption prédomine à la face, au niveau des joues et s'étend au niveau des plis et des membres. On retrouve les signes d'un eczéma aigu : érythème, vésicules, suintement, croûtes. Une sécheresse cutanée est fréquente et permanente et le prurit est constant et intense, entraînant des lésions de grattage. Plus la dermatite atopique débute tôt et plus les lésions cutanées seront sévères [36,75,76].

La dermatite atopique est souvent associée à des troubles digestifs et des signes respiratoires. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, l'allergie alimentaire est rarement retrouvée [24,36].

D'autres manifestations cutanées sont décrites comme l'urticaire et l'angio-œdème, elles pourraient représenter 15% des formes cliniques de l'ALPV. L'urticaire

est rarement chronique, il se manifeste plutôt sous la forme aiguë, et l'angio-œdème touche les lèvres, les paupières ou le larynx. Ce sont des manifestations classiques de l'allergie immédiate IgE dépendante, évoquant facilement le diagnostic [24].

Dans notre série on a noté un seul cas de dermatite atopique chez un nourrisson de 3 mois.

Il faut savoir évoquer le diagnostic chez le nourrisson âgé de moins d'un an qui présente un eczéma sévère et récidivant malgré un traitement adapté [10].

b) Manifestations respiratoires :

Elles sont relativement rares, car ces symptômes sont souvent liés aux pneumallergènes. Elles surviennent dans 19% des cas. On peut retrouver une rhinite, un asthme et une toux chronique. Cependant il est important de penser à rechercher une ALPV lorsqu'un nourrisson présente un asthme.

L'asthme par ALPV est de diagnostic difficile, son existence associée à l'allergie alimentaire révèle un facteur de risque d'anaphylaxie [24,36,65].

Chez nous, les manifestations respiratoires sont retrouvées dans 15% des cas, représentées par une toux productive ou sèche.

Donc, la relation entre ces manifestations respiratoires et l'ALPV reste difficile à affirmer. Dans notre étude, le diagnostic est retenu devant :

- L'association des signes respiratoires à d'autres signes digestifs ou extradiigestifs d'ALPV.
- L'amélioration des signes respiratoires après régime d'exclusion des PLV.

c) Manifestations générales :

L'APLV peut se manifester par un choc anaphylactique dans 9% des cas. Il survient en général dans l'heure, voire les minutes qui suivent l'ingestion de l'allergène. Cette réaction assez rare chez l'enfant, surtout avant trois ans. Elle surviendrait essentiellement au cours des réintroductions diagnostiques ou accidentelles.

C'est une manifestation généralisée sévère mettant en jeu le pronostic vital ; plus la réaction est précoce, plus elle est sévère. Les réactions peuvent être classées en fonction de la gravité des signes qu'elles provoquent :

- Réaction locale : on observe un syndrome oral caractérisé par un prurit intrabuccal ou digestif et généralement des vomissements immédiats.
- Réaction généralisée modérée : elle entraîne une urticaire, un prurit et un œdème de Quincke.
- Réaction généralisée sévère : avec apparition de difficultés respiratoires, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance [24,36,50].

Exceptionnellement, l'ALPV peut se manifester par une mort subite du nourrisson ou un syndrome dit de « rescapé de mort subite ». Des observations de mort subite du nouveau-né liées à une anaphylaxie au lait de vache ont été même rapportées [24,50].

Dans notre étude, on rapporte le cas d'un nourrisson de six mois et demi qui a été suivi pour ALPV depuis l'âge de 3 mois et qui a fait 3 chocs anaphylactiques à l'introduction accidentelle des PLV.

d) Autres :

Dans de très rares cas on a pu observer des otites moyennes aiguës récidivantes, ainsi que des otites séreuses précoces ou résistantes au traitement

chirurgical qui peuvent être secondaires à une ALPV [65]. Le rôle de l'allergie dans ces cas n'est pas établi, si elle est impliquée c'est par l'intermédiaire d'une infection et d'une inflammation [77].

4. Conclusion :

L'ALPV est responsable de très vaste symptomatologie chez le nourrisson, les réactions gastro-intestinales aiguës étant les plus fréquentes, elles sont avec le choc anaphylactique faciles à mettre en relation avec cette pathologie. En revanche, les manifestations cliniques plus tardives comme les symptômes digestifs chroniques, les signes cutanés ou respiratoires, sont moins courants et plus difficiles à mettre en relation avec une ALPV. D'où l'intérêt d'établir un diagnostic rapidement par des méthodes précises en vue d'instaurer le traitement le plus tôt possible.

Les données cliniques de notre série d'étude sont résumées dans le tableau ci-dessous en comparaison avec les résultats des autres séries en pourcentage :

Tableau N°13 : comparaison de nos résultats cliniques avec autres séries

Symptômes	A.Morali [71] n=43	Ghisolfi Olives [49] n= 217	Delezee -Nusile [72] n=30	Ben mansour najib [12] n=41	Notre série n=20
Manifestations digestifs :					
*diarrhées	26	74	100	83	85
* vomissement	51	36	57	78	80
* anorexie	-	-	23	7,25	15
*ballonnement abdominal	-	-	-	22	15
*hypotrophie	-	8,6	17	14,5	50
Manifestations extradigestives :					
* <u>respiratoires</u> :			23	14,5	15
- gène respiratoire				4,5	-
- toux sèche	-	-		7,5	10
- toux productive	-	-		2,5	5
* <u>cutanées</u> :			47	12,5	5
- eczéma	16	-		2,5	-
-dermatite	-	6,9		7,5	5
-urticaire	70	50		-	-
* <u>choc</u>	21	8			5

D'après cette étude comparative on peut remarquer que selon les données de la littérature et selon notre étude que la diarrhée chronique et les vomissements sont au premier lieu, alors que les autres manifestations digestives (anorexie, ballonnement abdominal, hypotrophie) ne sont pas constantes.

Quant aux manifestations extradigestives cutanées ou respiratoires sont moins fréquentes.

III. Diagnostic de l'ALPV:

Le diagnostic ne pose généralement aucun problème lorsque l'ALPV se révèle par des manifestations aiguës dès l'introduction du lait. Il est souvent porté par les parents lorsqu'un autre cas est déjà survenu dans la famille. Les principales difficultés se rencontrent quand l'ALPV se traduit uniquement par des manifestations retardées, aussi appelées allergies non IgE dépendantes. Celles-ci posent d'importants problèmes aux médecins car ils ne se distinguent par aucun signe spécifique.

Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'affirmer ou d'infirmier de façon certaine le diagnostic d'ALPV, même médiée par un mécanisme IgE. L'imputabilité n'étant pas évidente d'emblée dans certains cas, le diagnostic nécessite donc une méthodologie précise, et s'appuie en premier lieu sur l'interrogatoire pour identifier l'allergène en cause. Ensuite différents tests sont pratiqués, notamment des tests cutanés (ou prick-tests), des tests de provocation et des patchs tests [6,36,37].

1. L'interrogatoire :

L'interrogatoire constitue la première phase de la démarche diagnostique, son rôle est de retracer l'historique des troubles qui est une étape fondamentale dans le diagnostic de l'ALPV.

Il va permettre la recherche de nombreux arguments évocateurs d'une ALPV :

- Les antécédents familiaux d'atopie, et d'allergie alimentaire de l'enfant. Ceci en vue d'évaluer le risque allergique ;
- L'âge de survenue des premiers symptômes et leur délai d'apparition après leur introduction dans le régime alimentaire ;

- La description des symptômes, leur sévérité, et les éventuelles associations de plusieurs tableaux cliniques rencontrés dans l'ALPV ou leur succession dans le temps ;
- La présence d'une autre allergie alimentaire associée cliniquement évidente ;
- La réponse aux traitements médicaux ou au régime déjà entrepris ;
- L'identification de l'aliment suspecté ;
- La quantité d'aliments ingérés déclenchant la réaction ;
- La consommation de produits lactés par la mère ;
- La fréquence, la rapidité et la reproductibilité de la réaction.

Cet interrogatoire, première étape indispensable au diagnostic n'est pas constant, il s'agit d'un moyen peu sensible qui permet d'orienter vers un aliment et non pas vers un mécanisme immunologique, car il fait face à de nombreuses difficultés d'interprétation [6,9,14,24,36].

2. Bilan paraclinique :

L'exploration d'ALPV fait appel à de nombreux examens paracliniques, leurs valeurs discriminatives, leurs fiabilités sont souvent discutables, cependant aucun signe biologique n'est spécifique d'où l'intérêt d'en regrouper plusieurs, en association avec les arguments évolutifs et l'épreuve de réintroduction.

a) Hémogramme:

La fréquence de l'anémie est très diversement appréciée 20-69% [78], 75% [79], 84% [12] selon les séries. L'anémie est liée à la malabsorption, aux carences vitaminiques et aux hémorragie intestinales occultes.

Dans notre étude , nous constatons que l'anémie est retrouvée dans 70% des cas, elle est de type microcytaire hyposidérémique, rarement sévère (20%).

b) Etude de la protidémie:

L'hypoprotidémie est parmi les modifications biochimiques les plus rencontrées au cours d'ALPV, elle touche 30% des formes chroniques [78a], 66% [79a], 50% [12a]. Elle s'accompagne d'une hypoalbuminémie, d'une hypogammaglobulinémie IgG dans les cas d'entéropathie exsudatives.

Dans notre série, la protidémie est recherchée chez 16 nourrissons et s'est révélée basse dans 50% des cas.

c) Bilan immunologique:

L'exploration allergologique d'une allergie aux protéines du lait de vache IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE sériques spécifiques [10], *Les patch tests* comme le Diallertest est utilisé dans les diagnostics des allergies retardées [80].

Les examens immunologiques pratiqués peuvent révéler une réaction immunitaire anormale, mais ils ne sont pas spécifiques de l'ALPV.

* Eosinophilie :

Elle est inconstante mais fréquente [81], présente dans 50% des cas [79], et ne peut être reconnue comme indice d'atopie qu'après avoir éliminé les autres causes d'hyper-éosinophilie : parasitoses et maladies de système [81]. Dans notre étude l'éosinophilie a été recherchée chez 5 nourrissons et elle est augmentée dans chez un cas.

* Dosage des IgE :

On peut réaliser le dosage des IgE totales ou spécifiques pour le lait de vache pour aider le diagnostic [9].

- IgE totales :

Le dosage des IgE totales a des indications limitées qui sont la dermatite atopique et l'urticaire chronique. Un taux élevé d'IgE totales peut indiquer un terrain atopique, mais un taux bas n'exclut pas l'allergie. Le dosage peut être normal chez 20 à 30% des patients ayant une allergie certaine et à l'inverse, il peut être élevé dans diverses circonstances pathologiques, comme une infection virale ou parasitaire.

Le taux d'IgE totales dans le sang du cordon n'est pas considéré comme facteur prédictif d'allergie.

La valeur diagnostique du dosage des IgE totales dans l'allergie est donc très discutable ne donnant qu'un reflet imparfait de l'atopie [9,14].

Il est généralement effectué par la méthode du PRIST (Paper Radio Immuno Sorbent Test) par cette méthode on peut considérer comme étant pathologique des taux supérieurs ou égaux à 1 kUI/l à la naissance (sang du cordon), 5 kUI/l entre un et trois mois et 10 kUI/L entre quatre et six mois, puis jusqu'à l'âge de 12 ans une augmentation supérieure de 15 à 20 kUI/l par année [81]. Un taux élevé d'IgE totales peut indiquer un terrain atopique, mais aussi une infection virale ou parasitaire [71].

Selon les séries ce taux élevé peut atteindre 50% des cas [71], 42% [82]. Dans notre série ce dosage a été effectué dans 2 cas seulement et il est revenu normal.

- IgE spécifiques :

Le dosage des IgE spécifiques est plus intéressant, il se fait par la méthode des RAST (Radio Allergo Sorbent Test). L'allergène est fixé de façon covalente sur un disque de cellulose puis il est mis en contact avec le sérum à tester. La liaison des IgE à l'allergène est révélée par une molécule anti-IgE marquée. Un taux élevé d'IgE

spécifiques a une valeur prédictive positive de plus de 95% d'avoir un test de provocation par voie orale positif.

La détermination des IgE spécifiques semble moins sensible que le prick-test, elle est effectuée en première intention en cas d'eczéma étendu, d'incapacité pour le patient d'interrompre un traitement par un antihistaminique ou d'allergie alimentaire probable pour des quantités infimes d'aliments.

La négativité de ce dosage n'élimine pas une allergie, mais sa positivité revêt un caractère diagnostic voire pronostic important dans certains cas [1,9,14,24,36,44].

Les concentrations pour prédire une APLV dans les études publiées varient de 3,5 kU/l à 88,8 kU/l. Il n'est donc pas possible de retenir une valeur seuil pour le lait de vache [10], Sampson montre qu'une valeur des IgE spécifiques pour le lait de vache (Cap System[®]) supérieure à 32 kUa/L a une valeur prédictive positive de plus de 95% d'avoir un TPO positif, qu'une valeur supérieure ou égale à 15kUa/L a une VPP de 90 % [71]. Les IgE spécifiques sont, par définition, négatives dans les formes non IgE médiées [83].

le suivi des concentrations des IgE sériques spécifiques dans le temps est essentiel pour guider l'âge de la réintroduction du lait de vache [10].

Selon les séries, le taux élevé d'IgE spécifiques varient entre 100% dans étude de Rance et Coll (série de 65 enfants) [84], 81% dans le travail de Host et Halken [27], 61% dans l'étude de Hamar (n=38) [77], 50% dans la série (n=100) de Hill et Hosking [27]. Chez nous, cet examen a été réalisé seulement chez un cas (Trophotop) et le résultat été négatif.

* Prick-tests

Les tests cutanés, encore appelés prick-tests sont facilement réalisés, ils peuvent être fait en consultation. Ils étudient la réactivité immédiate, et sont donc utiles pour mettre en évidence les réactions IgE médiées.

Ces tests peuvent être réalisés dès les premiers mois de la vie, en l'absence de traitement antihistaminique ou corticoïdes depuis 8 à 15 jours. Lorsque l'enfant est très jeune, il est conseillé de faire ces tests dans le dos où la peau est riche en mastocytes et la réactivité est meilleure.

La technique consiste à déposer une goutte d'allergène sur la peau, puis une piqure est réalisée à travers la goutte avec une lancette, mettant en contact les mastocytes dermiques avec l'allergène. Ces mastocytes porteurs d'IgE spécifiques vont dégranuler et libérer des médiateurs entraînant la formation d'une papule. Le résultat du test est lisible en 10 à 20 minutes, il dépend du diamètre de la papule formée. La positivité est définie par un diamètre de la papule supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif.

Les tests cutanés sont effectués à l'aide d'une goutte de la formule du lait ingéré par l'enfant ou d'une solution standardisée.

La positivité donne une très bonne valeur prédictive de la réaction allergique, en revanche une négativité n'élimine pas une allergie alimentaire qui peut être non IgE dépendante. Un test positif n'est que le témoin de la sensibilisation de l'organisme vis-à-vis d'un aliment, et impose de poursuivre les explorations afin de savoir s'il existe une véritable allergie [9,14,36,37,85].

Pour Host, la sensibilité des prick-tests atteint 41 % dans une étude prospective avec une spécificité de 97 %, une valeur prédictive positive de 89 % et négative de 77 % [27].

Dans notre série seul un patient a bénéficié d'un prick test avec un résultat négatif. Selon les séries sa positivité peut atteindre 25% [83], 33% [82], 100% [84].

* Patch tests :

Les patch-tests représentent un nouvel outil diagnostique des ALPV non IgE dépendantes, qui peut désormais être proposé en première intention. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont respectivement de 79 et 91 %. Ils sont surtout utiles au diagnostic de l'ALPV chez les enfants atteints de dermatite atopique.

Ils permettent de recréer au niveau de la peau une réaction observée au niveau d'un organe situé à distance comme le tube digestif [9,37,86].

Ils sont réalisés à l'aide d'une goutte de lait déposée dans la cupule du patch. Les cupules sont placées au niveau du dos, sur une zone exempte d'eczéma. On réalise systématiquement un patch-test témoin qui permettra d'évaluer la positivité du test, les deux patchs sont appelés T pour témoin et L pour lait [9,37].

Le patch test est laissé au contact de la peau 48 heures. La lecture se fait à 48 heures et à 72 heures par comparaison avec le patch témoin [37].

Le tableau N°14 regroupe les différents aspects que peuvent présenter les tests cutanés ainsi que les résultats qui en découlent :

Tableau N°14 : Aspects cutanés et résultats des tests cutanés [37].

lecture	aspect	résultat
Pas de réaction	néant	négatif
Réaction faible	érythème	douteux
+	Erythème, œdème, papules rares	Rarement positif
++	Erythème, œdème, papules, rares vésicules	positif
+++	Erythème, bulles, vésicules	Très positif

Ces tests permettent un dépistage spécifique, fiable, simple, et indolore. Ils doivent être réalisés lors d'un prick-test négatif, car ils mettent en évidence plus facilement les réactions retardées comme le montre la figure 11 :

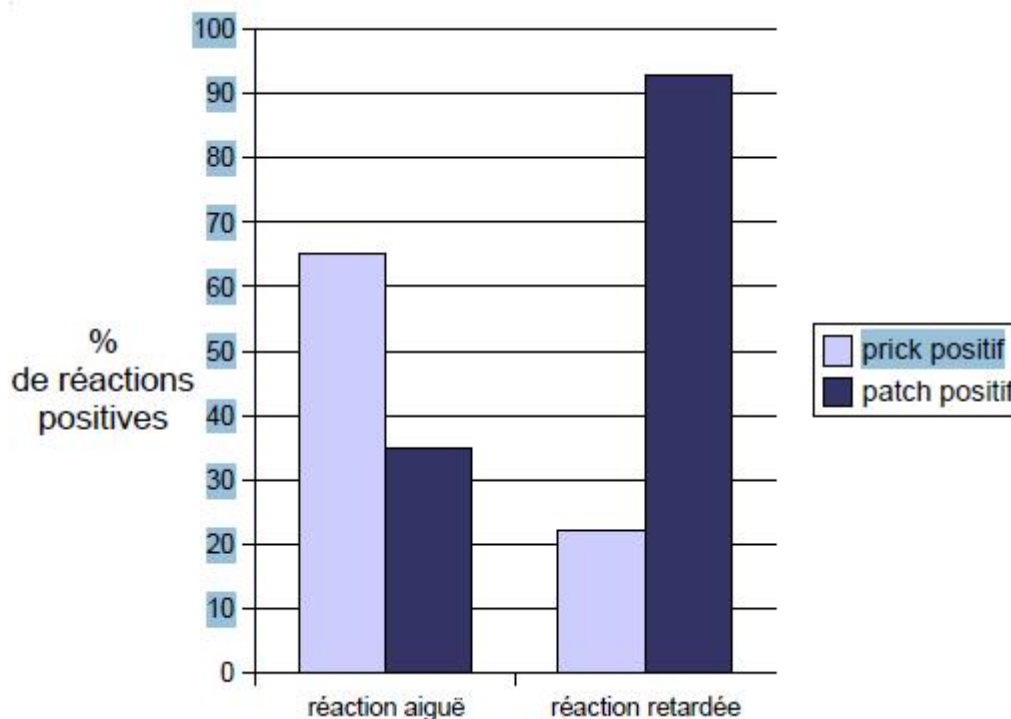


Figure 11 : comparaison de la performance des patch-tests et des prick-tests dans le diagnostic des réactions aiguës et retardées [37].

Les patch-tests sont beaucoup plus sensibles que les prick-tests, mais il paraît important de pratiquer ces deux méthodes permettant ainsi des diagnostics positifs plus fiables [87].

Il existe un autre type de test de provocation cutanée, le SAPT (Skin Application Patch Test) qui consiste à appliquer un aliment au contact de la peau dans une chambre de test comme un patch classique, mais d'en faire la lecture à 10, 20, 30 et 60 minutes. Ce test peut être utile chez les enfants atteints de dermatite atopique chez lesquels les prick-tests sont trop invasifs [88].

Dans notre série aucun cas n'a bénéficié d'un Patch test.

Il faut donc signaler les difficultés de la réalisation et la non disponibilité de ces tests allergologiques dans notre contexte.

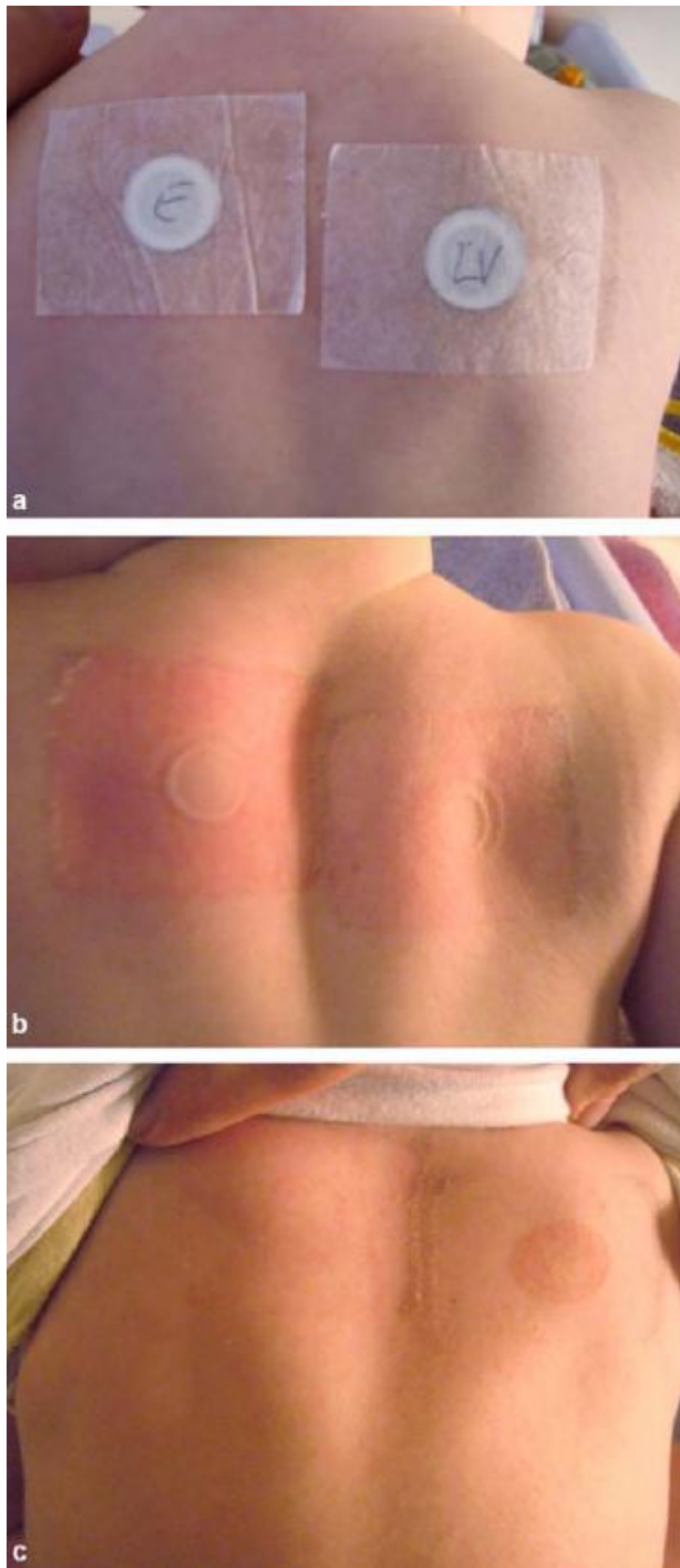


Figure 12 [97] : Pose et résultats du patch-test avec des Finn chambers®.

a/ Pose du patch-test avec des Finn chambers®.

b/ Ablation du patch test à 48 heures.

c/ Lecture du patch à 72 heures.

d) Test de provocation:

Ce sont ces tests qui prouvent dans la majorité des cas le diagnostic de l'ALPV. Ils doivent être précédés d'un régime d'éviction alimentaire qui aurait des effets instantanés sur des manifestations immédiates, et des effets moins rapidement évidents pour des manifestations retardées. On distingue le test de provocation par voie orale (TPO) et le test de provocation labiale (TPL) [9,36].

- Test de provocation orale (TPO) :

Le but de ce test est de reproduire l'histoire clinique par l'ingestion de quantités croissantes de l'aliment en cause, en respectant le temps, la quantité des aliments et les symptômes. Ce test représente un élément diagnostique fiable et permet de mettre en place des évictions alimentaires limitées. Il est parfois appelé test de « réintroduction », mais les objectifs de ces deux tests sont différents. Le TPO authentifie l'ALPV et la réintroduction démontre la tolérance aux protéines de lait de vache.

Ce test doit être réalisé de façon prudente en milieu hospitalier an raison du risque d'anaphylaxie, même lors d'une réaction initiale de type retardée.

Ce test est idéalement effectué en double aveugle contre placebo, mais souvent le simple aveugle est proposé chez le nourrisson.

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques minutes jusqu'à 4 heures après l'absorption de l'aliment. L'apparition des manifestations impose l'arrêt du test et un traitement est mis en place en fonction des symptômes.

Selon les auteurs la positivité de ce test en double aveugle est notée dans 20 à 70% des cas d'allergies soupçonnées par l'anamnèse, les tests cutanés et le dosage des IgE sériques spécifiques [1,9,36,89].

- Test de provocation labiale (TPL) :

Le TPL est défini comme un test de contact de l'aliment avec la muqueuse labiale, dans le but de reproduire des manifestations cutanées locales et d'éviter les réactions systémiques. Il est le reflet de l'expression locale de la réponse IgE à l'antigène.

Ce test est intéressant par sa simplicité de réalisation, sa rapidité d'exécution et sa possibilité d'être effectué en consultation. Il est même réalisable si l'allergie s'est traduite initialement par une anaphylaxie aigue.

Une goutte de lait est déposée sur le versant externe de la lèvre inférieure pendant 10 secondes à 2 minutes selon le risque encouru, la bouche doit rester entrouverte, la lecture est effectuée au bout de 15 minutes. On décrit 5 stades de positivité :

- Stade 1 : déplissement de la lèvre inférieure,
- Stade 2 : plaque d'érythème sur la lèvre,
- Stade 3 : urticaire de la joue et du menton,
- Stade 4 : œdème gagnant la joue avec rhinite et larmoiement,
- Stade 5 : réaction systémique associée à un prurit sur les zones d'eczéma et à une toux.

La positivité des TPL est le plus souvent traduite par une réaction stade 3.

La sensibilité de ce test est faible, elle est estimée à 77,2% et conduit donc à compléter tous les TPL négatifs ou de stade inférieur à 3 par un TPO. Par contre il n'est pas prudent de l'envisager devant un TPL de stade 4 ou plus [9,89].

Dans notre étude, aucun TPO n'a été réalisé.

e) Biopsie intestinale:

La biopsie intestinale est un élément important du diagnostic différentiel dans les formes digestives chroniques. Les lésions ne sont pas spécifiques, elles montrent une atrophie villositaire partielle ou complète. Ces lésions sont fréquentes lors d'une entéropathie digestive. On peut retrouver un infiltrat d'éosinophiles dans le cas d'une lésion inflammatoire, d'une œsophagite ou d'une gastrite ; celui-ci étant très évocateur d'un phénomène allergique à l'origine des lésions.

Cet examen n'est réalisé que dans certains cas de symptomatologie digestive initiale et n'est pas proposé en routine [9,36].

Nos résultats montrent que l'atrophie villositaire a été observée dans 28,6% des biopsies, alors que dans 71,4% on a noté une jéjunite interstitielle sans spécificité ni atrophie.

f) Test de perméabilité intestinale:

Le test de perméabilité intestinale permet d'analyser la souffrance digestive, conséquence de la réaction immunologique locale. Ce test est réalisé à l'aide de deux marqueurs dont on va mesurer l'élimination, après leur ingestion par le patient. Les marqueurs les plus utilisés sont le lactulose et le mannitol, ils ont les particularités de ne pas être métabolisés. L'hyperperméabilité intestinale est mise en évidence lorsque le rapport lactulose/mannitol mesuré dans les urines est élevé.

Ce test peut être utile avant de pratiquer une biopsie, il se révèle même plus sensible dans la détection d'anomalie minimes de la muqueuse [9,36].

g) Autres:

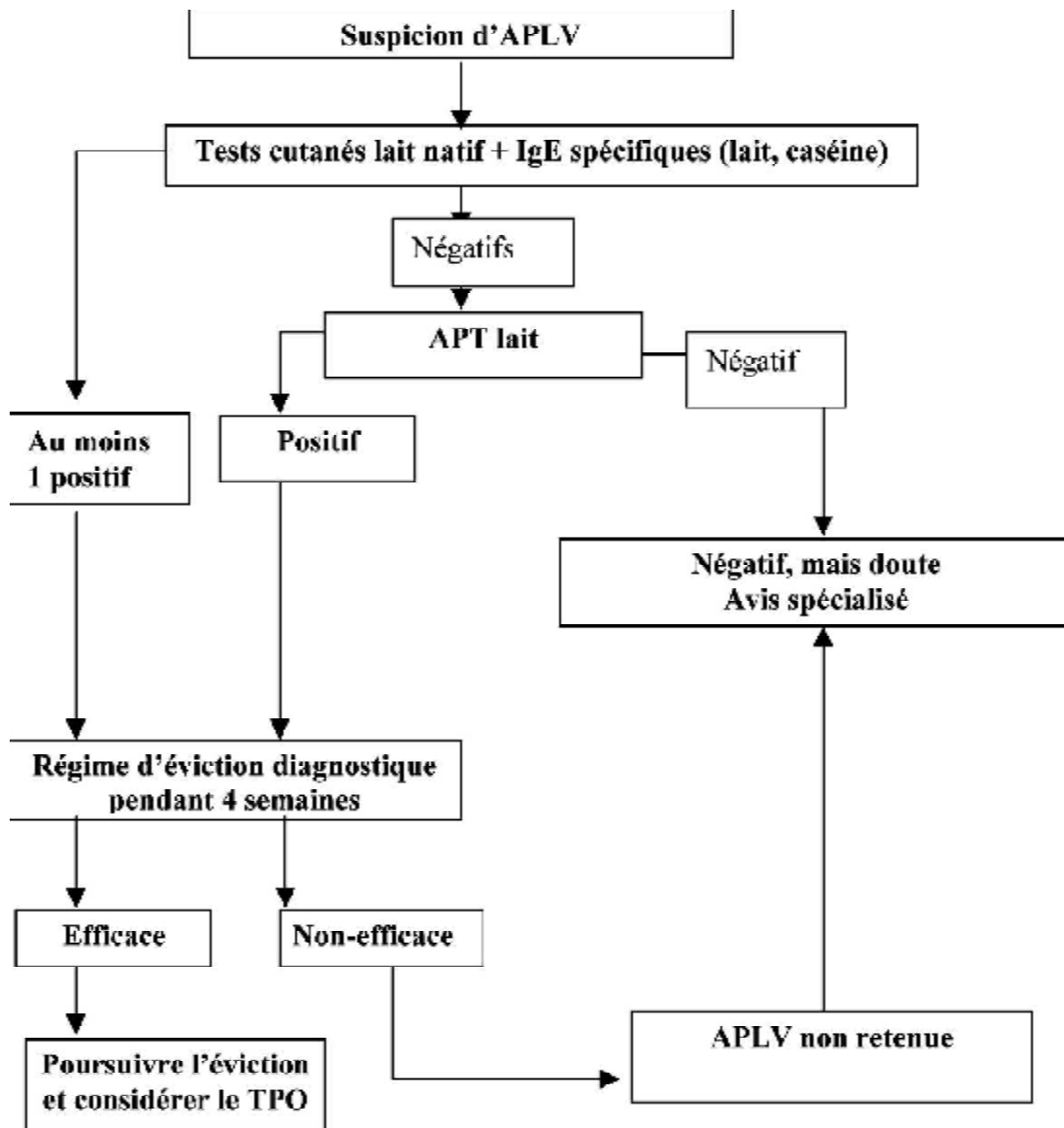
De nombreux autres examens sont proposés dans la littérature, ils sont très spécifiques et leur place reste à définir en pratique quotidienne. On peut citer par

exemple le dosage des IgG ou des IgA, l'étude de la libération d'histamine, le test de transformation lymphocytaire [9].

3. En conclusion :

Il n'existe pas une démarche diagnostique unique, mais il est nécessaire d'agir avec certaine méthodologie car aucun test pris isolément n'est recevable pour poser un diagnostic qui reste difficile. L'exploration débute par des tests cutanés, éventuellement complétée par un dosage des IgE spécifiques. Généralement la démarche est poursuivie par un régime d'exclusion, et dans la majorité des cas l'ALPV est authentifiée par les tests de provocation. Ces tests seront exceptionnellement précédés par une exploration de la muqueuse digestive dans les cas où la symptomatologie digestive prédomine.

La conduite diagnostique peut être résumée par la figure 13 suivante :



APT : atopy patch test; TPO : test de provocation par voie orale

Figure13 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'ALPV [10].

Au total :

L'ALPV est une pathologie fréquente chez le nourrisson, et en constante augmentation. Ses manifestations sont variées dans leurs expressions cliniques et dans leurs mécanismes. Les symptômes n'étant pas toujours caractéristiques, le diagnostic est souvent difficile à établir.

Un contexte d'allergie alimentaire est souvent associé à de l'appréhension et à une angoisse chez les parents des enfants atteints. Ces inquiétudes sont d'autant plus grandes que l'enfant est jeune et que l'aliment en cause lui est vital.

Le but est non pas d'exclure à vie les protéines du lait de vache mais de faire tolérer ces protéines par accoutumance afin d'arriver à une guérison totale. En effet à la différence d'autres allergies alimentaires l'ALPV est transitoire, elle disparaît vers l'âge de 3 ans dans l'immense majorité des cas.

Dans notre série d'étude, tous nos malades ont été mis sous régime d'exclusion mais aucun cas n'a bénéficié d'un test de provocation orale, il faut noter aussi les difficultés de réalisation du bilan allergologique (tests cutanés et dosage des IgE) qui ne sont pas pratiqués chez tous nos malades.

IV. Diagnostic différentiel: [19]

* Les signes cliniques de la forme aigue peuvent, quand ils sont isolés ou analysés hors de leur contexte, prêter à confusion et évoquer différents diagnostics plus fréquents à vrai dire durant cette tranche d'âge.

« Ainsi parmi les manifestations digestives aigues :

- La diarrhée fait évoquer en premier lieu :

- Une gastro-entérite infectieuse ;
- Une infection ORL ou ;
- Une erreur de régime

- Les vomissements font discuter entre autres :

- Un RGO
- Une sténose du pylore
- Une infection ORL, méningée ...

« l'urticaire aigue assez évocatrice à cet âge d'ALPV, peut faire discuter :

- Les urticaires d'origine médicamenteuse ou infectieuse
- L'œdème aigue hémorragique du nourrisson (assez rare avant 5 mois)

« le choc anaphylactique peut faire discuter :

- Un choc septique ou
- La décompensation d'une cardiopathie

* Les manifestations digestives chroniques où prédomine la malabsorption intestinale n'ont rien de spécifique d'une ALPV et font discuter différents diagnostics tels que :

- la mucoviscidose
- la maladie cœliaque
- l'intolérance au lactose ou au saccharose.

* quant aux manifestations dermatologiques chroniques, représentées par les lésions eczémateuses, elles doivent être différenciées d'autres affections courantes telles que :

- la dermite séborrhéique
- les dartes ou pityriasis alba.

V. Traitement de l'ALPV :

Une fois le diagnostic est confirmé après les premiers symptômes, la mise en place du traitement doit être immédiate, Les deux principes du traitement diététique de l'allergie aux protéines de lait de vache sont :

- l'exclusion prolongée de toute protéine lactée bovine ;
- de retarder la diversification alimentaire, notamment l'introduction des aliments les plus allergisants[90].

La prise en charge d'un patient allergique repose également sur le traitement des symptômes aigus survenant après l'ingestion accidentelle d'un aliment interdit [91].

1. Régime d'éviction :

Il constitue l'élément primordial du traitement de l'ALPV. Il peut être divisé en deux temps : avant six mois où les produits de substitution sont présentés uniquement par des laits adaptés, et après six mois où en plus du lait adapté on verra apparaître les divers produits issus de la diversification alimentaire.

a. Avant 6 mois :

L'alimentation n'ayant pas encore diversifiée, l'aliment idéal pour le nourrisson reste le lait maternel. Il est donc conseillé de poursuivre l'allaitement maternel le plus longtemps possible et de façon exclusive. Lorsque ce dernier doit être interrompu, ou s'il est insuffisant et demande à être complété, on fait appel à des substituts du lait à base de protéines ayant subi une hydrolyse poussée [90].

Ø Laits hypoallergéniques :

Les laits hypoallergéniques indiqués dans le traitement de l'ALPV sont ceux qui contiennent une hydrolyse poussée des protéines du lait de vache. Il a été recommandé de n'utiliser que les produits ayant fait la preuve de leur tolérance chez au moins 90% des enfants allergiques au lait, avec un intervalle de confiance de 95%. Les hydrolyses poussées de caséine satisfaisaient à cette exigence [92].

Tableau N°15 [90] : Substituts du lait à base d'hydrolysats de protéines. Composition
pour 100 ml

Appellation	Prégestimil	Nutramigen	Galliagène progress	Peptijunior	Alfaré
Dilution/100 ml	13,5 %	13,6 %	15 %	12,8 %	14,9 %
Protéines hydrolysées (g)	1,9	1,9	1,9	1,8	2,5
Caséines/P solubles (%)	100/0	100/0	100/0	0/100	0/100
PM maximal des peptides résiduels (daltons)	1 500	1 500	1 500	6 000	6 000
Glucides (g)	6,9	7,4	9,6	6,9	7,7
Dextrine maltose	89 %	100 %	88,5 %	100 %	88 %
Amidon de maïs	-	-	11,5 %	-	-
Amidon de pomme de terre	-	-	-	-	12 %
Glucose	11 %	-	-	-	-
Lipides (g)	3,8	3,4	2,7	3,6	3,6
TCL	45 %	100 %	60 %	50 %	53 %
TCM	55 %	-	40 %	50 %	47 %
Acide linoléique (mg)	700	600	450	740	437
Acide α -linoléique (mg)	70	50	59	100	46
Énergie (kcal/kJ)	68/283	68/283	70/296	67/280	73/306
Minéraux					
Na (mg)	32	32	42	20	39
K (mg)	74	74	78	66	89
Ca (mg)	78	64	63	54	60
Ph (mg)	51	43	42	27	35
Fe (mg)	1,2	1	0,8	0,9	0,9
Vitamines					
A (μ g)	81	60	86	77	77
D (UI)	52	48	44	52	44
E (mg)	1,2	0,9	1,5	1,2	0,6
K (μ g)	6,8	5,4	11	5,1	5,8
C (mg)	8,1	8,1	8	7,7	7,3
B ₁ (mg)	0,054	0,054	0,1	0,04	0,05
B ₂ (mg)	0,074	0,074	0,1	0,1	0,11
B ₆ (mg)	0,047	0,047	0,1	0,04	0,05
B ₁₂ (μ g)	0,1	0,1	0,2	0,19	0,2
Niacine (mg)	0,88	0,88	0,9	0,9	0,7
Acide pantothérique (mg)	0,34	0,34	0,4	0,26	0,3
B ₉ ou acide folique (μ g)	11	11	11	10	7
Biotine (μ g)	5	5,1	5,4	1,5	1,6
Laboratoire	Mead Johnson	Mead Johnson	Gallia	Nutricia	Nestlé

L'allergie aux hydrolysats est une maladie plutôt rare qui pourrait concerner 1 à 10% des allergies aux protéines du lait de vache, ils doivent être évoqués devant des troubles digestifs persistants, un refus alimentaire ou une stagnation de la croissance pondérale [24,93].

Les hydrolysats auxquels l'enfant est allergique peuvent être remplacés par les hydrolysats d'une autre nature protéique avant d'utiliser une formule à base d'acides aminés libres [93].

Ø Laits à base d'acides aminés :

Néocate^R a été proposé dès 1992 et la preuve de son efficacité pu être apportée chez les enfants allergiques aux hydrolysats, ce produit pose cependant des problèmes de goût et surtout des problèmes d'osmolarité trop élevé qui peut conduire à une diarrhée osmotique [92,94].

Ø Autres laits :

Cette catégorie regroupe tous les laits ne contenant aucune protéine du lait de vache. Ces laits peuvent être divisés en deux groupes : les laits d'origine végétales qu'on appelle encore « boissons végétales » et les laits d'animaux autres que le lait de vache. Leur utilisation n'est pas toujours recommandée et doit être très prudente car l'allergie croisée est très fréquente entre le lait de vache et le lait des autres mammifères (chèvre en particulier). Et leur composition ne correspond pas toujours aux besoins nutritionnels du nourrisson [95].

b. Après 6 mois : [90,96]

La diversification de l'alimentation ne doit pas être débutée avant l'âge de 6 mois en raison de la fréquence des allergies possibles à d'autres aliments. Cette diversification rend le traitement diététique plus difficile à appliquer. En effet, on doit exclure de l'alimentation :

- le lait de vache sous toutes ses formes : lait de vache stérilisé, ou stérilisé ultrahaute température (UHT), préparations de suite. On continuera donc à utiliser les substituts du lait à base de protéines hydrolysées : ceux-ci sont cependant, à cet âge, parfois moins bien acceptés en raison de leur goût fade et amer ;

- les laitages : yaourts, petits-suisses, beurre, tous les fromages et desserts lactés. La diminution des apports en substituts du lait et l'interdiction des laitages entraînent une diminution des apports protéiques (compensée par l'introduction de la viande et du poisson dans le régime), mais aussi des apports insuffisants en calcium : une supplémentation calcique médicamenteuse est généralement nécessaire si la consommation d'hydrolysats est inférieure à 500 ml/j ;
- de nombreux produits alimentaires du commerce dans la composition desquels entre le lait de vache, même en faible quantité :
- certaines farines infantiles;
- certains aliments homogénéisés en petits pots pour nourrissons : seuls sont autorisés ceux sur lesquels figure expressément la mention « sans lait »;
- et chez les enfants plus âgés : les biscottes, pain de mie, pain brioché, la plupart des biscuits (sauf ceux qui sont certifiés « sans lait »), ainsi que certaines purées instantanées (sauf celles qui sont certifiées « sans lait »).
- l'allergie associée à la viande bovine (bœuf, veau, génisse) est très rare, surtout lorsque cette viande a été bien cuite ; il n'y a donc pas lieu de l'exclure de façon systématique. Elle peut être introduite avec précaution dans l'alimentation après l'âge de 7 mois révolus puis poursuivie ou non en fonction de la tolérance. Au moindre doute, des tests cutanés seront effectués à la recherche d'une sensibilisation associée à celle des protéines de lait de vache.
- l'allergie aux protéines du lait de vache peut entrer dans le cadre d'une hypersensibilisation à différentes protéines alimentaires : soja, mais aussi œufs, poissons, riz, gluten, etc. ; seul le soja est cependant exclu par principe de l'alimentation des enfants allergiques aux protéines du lait de

vache. Les autres aliments doivent toutefois être introduits dans le régime avec précaution, et un par un, afin de pouvoir évaluer précisément leur tolérance. Il est important de noter que les aliments les plus allergisants tels que les poissons, les crustacés, l'œuf, les fruits exotiques ne doivent pas être introduits avant l'âge de 1 an, et les fruits à coque après l'âge de 3 ans.

Tableau N° 16 [90] : Diversification après l'âge de 6 mois révolus pour les enfants allergiques aux protéines de lait de vache.

Aliments	Age d'introduction
Fruits	Après 6 mois révolus
Sauf le kiwi et autres fruits exotiques (mangue, papaye, fruits de la passion, litchi)	Après l'âge de 1 an
Légumes	Après 6 mois révolus
Sauf le céleri	Après 6 mois révolus
Céréales	Après 6 mois révolus (avec ou sans gluten)
Viandes	Après 7 mois révolus
Poissons, crustacés	Après l'âge de 1 an
Oeuf	Après l'âge de 1 an
Fruits à coque (noix, noisettes, amandes) et produits contenant de l'arachide	Après l'âge de 3 ans

Actuellement, En accord avec les recommandations européennes et nord-américaines récentes, les dernières recommandations concernant spécifiquement l'alimentation sont pour tous les enfants :

- absence de régime pendant la grossesse ;
- allaitement (sans régime chez la mère) pendant quatre à six mois, surtout si l'enfant est à risque d'atopie. L'intérêt de l'allaitement dans la prévention de l'atopie n'est pas prouvé en l'absence de risque ;
- quand un complément de l'allaitement est nécessaire et à défaut d'allaitement: chez l'enfant à risque d'atopie, on peut conseiller un hydrolysate extensif de caséine ou certains hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ou une formule standard, chez l'enfant sans risque, une formule

standard ou certains hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ; le bénéfice à attendre de ces formules est à indiquer aux parents ;

- la diversification est commencée après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (oeuf, viande) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (oeuf, poisson gras) ;
- l'introduction du gluten est progressive entre quatre et sept mois, même chez l'enfant allaité [103].

Le régime d'exclusion est généralement poursuivi jusqu'à l'âge 12 mois, date à laquelle une épreuve de réintroduction prudente sera tentée en milieu hospitalier. En cas d'échec, un régime d'exclusion sera repris pendant 6 mois avant de tenter une nouvelle réintroduction à 18 mois. En cas de nouvel échec, les tentatives de réintroduction se feront à 2 ans, puis une fois par an.

2.Traitement médicamenteux :

La prise en charge d'un patient présentant une ALPV peut nécessiter un traitement symptomatique lors de l'ingestion accidentelle d'un allergène. Ces thérapeutiques font appel aux antihistaminiques, aux corticoïdes et à l'adrénaline selon l'intensité des symptômes [91].

Pour ce qui est du traitement du futur, de nombreux espoirs se sont dirigés vers l'immunothérapie spécifique, seul traitement étiologique des allergies, néanmoins, les effets secondaires constants observés au cours des tentatives de l'immunothérapie spécifique à l'arachide ne permettent pas d'en recommander l'utilisation [91].

Tableau N° 17 : Régime en cas d'ALPV [90].

Aliments	Autorisés	Interdits
Lait et produits laitiers	Lait de femme	Lait de vache sous toute forme (liquide, en poudre, concentré) Laits pour nourrissons et laits de suite Laits pauvres en lactose (Diargal, O'lac, All10, Diarigoz, HN 25, Modilac sans lactose, Picot AD, Novalac Diarinoval) Tous les produits dérivés du lait : yaourt, petits-suisses, fromage blanc, crèmes desserts. Tous les fromages Lait de soja et dérivés (yaourt, crème) Lait de chèvre, brebis, jument et dérivés
Substituts du lait	Substituts du lait à base de protéines hydrolysées (cf. Tableau 1)	Préparations à base de protéines de soja : Prosobee®, Gallia soja, Modilac soja, Nutricia soja, Prégomine® Lait hypoallergéniques
Viandes	Toutes (sauf : bœuf, veau, génisse dans certains cas)	Viandes panées et cuisinées du commerce
Poissons	Tous (sauf si allergie associée)	Poissons panés et cuisinés du commerce
Œufs	Œuf entier (sauf si allergie associée)	
Charcuterie	Jambon blanc de qualité supérieure	Jambon blanc 1 ^{er} choix Toutes les autres charcuteries
Féculeux et dérivés	Pommes de terre Purées instantanées du commerce certifiées sans lait Pâtes ordinaires « sans œufs et lait » Farines de céréales pures Pain ordinaire Semoule Riz Pâtisseries faites maison sans lait ni beurre Farines infantiles sans lait (cf. Tableau 2)	Purées instantanées du commerce (sauf si certifiées sans lait) Toutes les autres pâtes y compris les cuisinées Pain grillé du commerce, biscottes, pain de mie, brioché, au lait Toutes les viennoiseries Toutes les pâtisseries du commerce et les biscuits (sauf si certifiés sans lait)
Légumes verts et secs	Tous, frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	Soja Légumes cuisinés et potages industriels
Fruits	Tous, frais, en compote ou au sirop Fruits secs	
Petits pots homogénéisés	Fruits purs (sauf kiwi et fruits exotiques)	Légumes ou légumes-viande (sauf si certifiés sans lait)
Biscuits	Biscuits Picot (mais présence d'œuf)	Tous les autres, même ceux conseillés pour bébé
Matières grasses	Toutes les huiles Margarines spéciales : Vitaquell®, Wessana® (vente en magasin « diététique »)	Beurre Crème fraîche Toutes les autres margarines
Produits sucrés	Sucre roux, blanc Sorbets maison Cacao pur Chocolat à cuire et à croquer Bonbons et sucettes acidulés ou mentholés Confiture, miel, gelée	Chocolat au lait en tablette et en poudre Entremets, glaces, crème chantilly, attention à certains sorbets du commerce qui contiennent du lait sous forme cachée Nougats, dragées, caramel... Tous les autres bonbons
Boissons	Jus de fruits frais ou du commerce 100 % jus de fruits Eaux minérales gazeuses ou non Infusions	Toutes les boissons lactées Poudres pour boissons instantanées
Divers	Condiments purs Sel Herbes séchées	Condiments en poudre Sauces du commerce Potages du commerce

Dans notre série d'étude tous nos malades ont été mis sous régime, avec un remplacement par des produits de substitution contenant des hydrolysats de protéines. Ce régime sans PLV est maintenu au moins jusqu'à 12 à 18 mois, c'est-à-dire jusqu'à l'âge où ces enfants acquièrent une tolérance immunitaire vis-à-vis du lait de vache, mais ce régime n'est pas souvent respecté, les écarts ou les erreurs sont très fréquentes en raison du coût, ou du fait d'une manque de diffusion d'une information diététique, ou d'une évaluation régulière qui fait défaut.

3. Réintroduction du lait de vache:

Il existe deux méthodes différentes de réintroduction du lait de vache: la réintroduction simple et l'induction de tolérance par voie orale encore appelée réintroduction-accoutumance ou désensibilisation orale.

a. Réintroduction simple :

Le test de réintroduction a pour but de démontrer la tolérance au lait de vache. Il est comparable au TPO réalisé lors du diagnostic. Il est effectué après au moins 6 mois de régime d'exclusion des PLV, et l'âge de la première réintroduction varie 9 à 18 mois [25,50]. on considère que la réintroduction du lait de vache est en général tolérée vers 12 à 24 mois [14].

Elle est réalisée en milieu hospitalier chez un enfant dont état clinique et nutritionnel est devenu satisfaisant, sous surveillance médicale rapprochée après une mise en place d'une perfusion de sécurité [25,50].

Il existe de nombreux protocoles de réintroduction en fonction des établissements hospitaliers. Une réintroduction rapidement progressive sur 24 à 72 heures et le plus communément pratiquée [50]. Le dose du départ varie en fonction des manifestations qui ont amené au diagnostic [25].

Tableau N° 18 : Exemple de réintroduction simple du lait de vache [50].

	8 heures	12 heures	16 heures
Jour 1	1ml	3ml	5ml
Jour 2	10ml	30ml	50ml
Jour 3	100ml	-	150ml

Si la réintroduction se passe bien, elle sera poursuivie à la maison en apportant de façon journalière une dose croissante et très progressive de lait. Cette réintroduction dure en général de 1 à 3 mois, puis le régime est libre.

En cas d'échec, de nouveaux essais seront renouvelés tous les 6 mois jusqu'à 3 ans et tous les ans par la suite [24].

Devant une APLV non IgE médiée, la réintroduction peut être proposée à domicile, Il semble donc indispensable de contrôler le prick-test ou les IgE spécifiques au lait à l'âge d'un an avant de proposer une réintroduction à domicile [97].

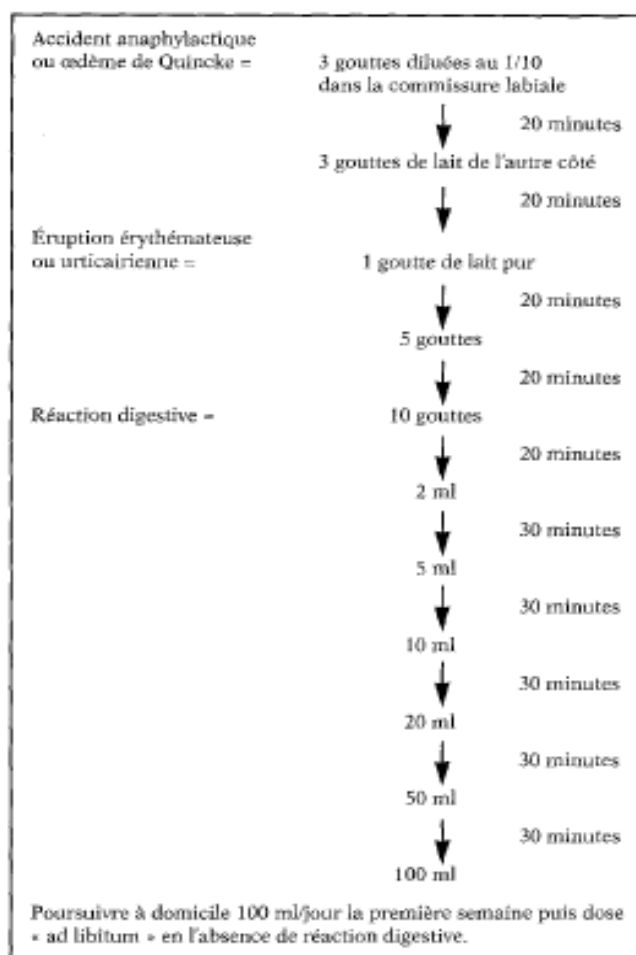


Figure 14 [98]: Test de réintroduction du lait de vache, dose de départ variable en fonction de la sévérité de l'accident révélateur.

b. Induction de tolérance orale :

Cette méthode est utilisée quand l'allergie persiste après 3 ans. La réintroduction-accoutumance ou désensibilisation orale est rarement pratiquée, elle n'est réalisée qu'en cas de risque vital ou lorsqu'il est impossible de pratiquer l'éviction de l'allergène. Elle est pratiquée à la suite de 3 tentatives de réintroduction simple ayant abouti à des échecs [9,50].

De nombreux protocoles sont disponibles. Le choix du protocole est en fonction des manifestations cliniques et de la dose déclenchante [9].

Voici un exemple de protocole de désensibilisation au lait de vache [9] :

- Jour 1 : 1goutte /2 gouttes/4 gouttes
- Jour 2 : 8 gouttes/16 gouttes/ 32gouttes
- Jour 3 : 64gouttes/128 gouttes
- Jour 4 : 7ml
- Puis à domicile augmentation de 1ml par jour pendant 15 jours
- Puis augmentation de 2 ml par jour pendant 15 jours
- A partir de 50 ml par jour, le régime est libre.

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une épreuve de réintroduction vue que la plupart de nos malades ont été perdus de vue, alors que le reste n'ont pas encore acquit l'âge de la réintroduction.

VI. Evolution :

L'évolution immédiate de la maladie sous régime d'exclusion est favorable, mais les effets du régime sont variables en fonction des symptômes. L'évolution est immédiate pour des symptômes d'urticaire ou d'asthme. Alors qu'elle sera moins rapide pour une dermatite atopique. Dans les formes chroniques, on assiste à un rattrapage pondéral progressif puis statural [9].

L'ALPV, à la différence d'autres allergies alimentaires est transitoire, elle guérit dans 80 à 90% des cas. Elle s'estompe vers l'âge de 12 à 18 mois et aura quasiment disparu vers l'âge de 3 ans dans une grande majorité des cas [14,50]. L'âge où va s'installer la tolérance peut être parfois tardif, et l'allergie peut être définitive dans de très rares cas [25].

Le facteur de pronostic qui semble le plus important, est l'âge au moment du diagnostic. Plus le diagnostic sera précoce, plus l'évolution sera simple et rapide, ceci étant probablement dû à la mise en place d'un traitement adapté plus rapidement. A l'inverse, plus le diagnostic est tardif, plus le risque de polyallergie alimentaire est grand [36].

L'évolution varie également en fonction de la forme d'expression de l'allergie. Les enfants présentant une allergie non IgE médiée guérissent plus rapidement que ceux dont l'allergie est IgE médiée [93].

La tolérance est plus tardive (25,8 mois) si l'enfant a également d'autres allergies ;

L'APLV persiste chez 20 % des enfants de plus de trois ans ;

Les nourrissons souffrant d'APLV développent avant l'âge de neuf ans, quatre fois plus d'asthme et six fois plus d'autres allergies alimentaires [7].

Les facteurs prédictifs d'une acquisition de la tolérance au lait seraient un taux initial d'IgE spécifiques bas et/ou diminuant sous régime d'éviction, une perte de la réactivité cutanée, un rapport IgE/IgG bas ou diminuant avec le temps, Par contre, ces auteurs n'ont pas noté de corrélation avec le taux d'IgG, d'IgG 1 et d'IgG4 spécifiques [99].

La plupart des enfants tolèrent le lait de vache avant l'âge de trois ans. Cependant, les résultats diffèrent avec les études, dans la série de Rancé et Al portant sur 60 enfants on a pu constater 43 guérisons (71,6% des cas) et 17

allergies "fixées" (28,3% des cas). Dans le premier groupe, 13 enfants sur 43 ont développé des allergies alimentaires (12 fois à l'œuf, 7 fois à l'arachide, 3 fois au poisson, 1 fois à la moutarde ou à la noisette); 10 enfants sur 43 ont manifesté un asthme ou une rhinite. Les formes fixées sont associées à une autre allergie alimentaire de façon significativement plus fréquente que les formes d'évolution favorable [99].

Une étude prospective récente portant sur 118 enfants ayant une APLV retrouve un pourcentage de guérison de 51 % à l'âge de deux ans, 81 % à cinq ans et 89 % à huit ans et demi [1]. Cependant, si l'on étudie l'évolution de l'APLV selon les mécanismes immunologiques en cause, les APLV IgE-médiées guérissent plus lentement, avec un

pourcentage de guérison de 42 % à l'âge de deux ans, 74 % à cinq ans et 85 % à huit ans et demi. Au-delà de cet âge, la guérison spontanée devient exceptionnelle et l'on peut estimer que 15 % des enfants garderont leur APLV [100].

Selon une étude prospective de Saarinen KM et Al, 100 % des enfants seraient guéris à l'âge de cinq ans [97].

Pour Jakobson, la tolérance est acquise dans 50 p. cent des cas à neuf mois, et une guérison définitive est obtenue à un an dans 90 p. cent des cas. Dans le travail de Bishop, réalisé chez 97 enfants allergiques aux protéines du lait de vache (test de provocation positif), avec un âge moyen au moment du diagnostic de seize mois, 28 p. cent des enfants sont guéris à deux ans, 56 p. cent à quatre ans et 78 p. cent à six ans [99].

<i>Années</i>	<i>Bock 1987</i>	<i>Bishop 1990</i>	<i>James 1992</i>	<i>Isolauri 1992</i>	<i>Schrander 1993</i>	<i>Schrander 1993</i>	<i>Obs. Pers. 1995</i>
N total	501				80	1 158	
N suspects	72					211	
N APLV	11	97	29	37	88	26	60
Tolérance							
à 1 an (%)			7	15			23
à 2 ans		28		33			56
à 3 ans	100		38	67	51		66
à 4 ans		56		67		75	70
à 5 ans							71
à 6 ans		78					
Autres AA (%)		75		35	42		35

Tableau N° 19 [99] : Evolution de 'ALPV et allergie alimentaire associée chez l'enfant. N : nombre, AA : allergie alimentaire ; obs. pers : observation personnelle.

Dans notre série d'étude, lorsque le régime est bien suivi, les signes cliniques s'amendent rapidement avec une nette amélioration de l'état du patient, 60% des patients ont amélioré leur état clinique en moins de 2 semaines. Cependant, l'évolution est plus lente et a nécessité plus de temps dans 40% des cas. Pour ce qui est du recul, la plupart de nos malades ont été perdus de vue, et certains ont été réadressés à leurs pédiatres traitants pour éventuel suivi, ce qui explique l'insuffisance des données évolutives à long terme.

L'échec apparent du régime d'éviction, avant la récusation du diagnostic doit faire envisager plusieurs hypothèses :

1. des erreurs de régime, une contamination des aliments,
2. une allergie croisée avec la viande de bœuf, lors de la sensibilisation à la sérumalbumine bovine,
3. un syndrome des allergies alimentaires multiples rencontré de plus en plus fréquemment et qui pourrait atteindre 50 % des cas dans les allergies IgE dépendantes.
4. une allergie aux hydrolysats poussés de protéines [23].

VII. Prévention:

La prévention de l'ALPV peut s'exercer à plusieurs niveaux, définissant des stratégies différentes. La prévention primaire vise à limiter les risques de sensibilisation aux PLV. Elle s'adresse idéalement à une population ciblée « à haut risque allergique », et s'applique avant la naissance et pendant les premières années de vie. Dans les familles à risque atopique, il existe une « période fenêtre » qui démarre de la période intra-utérine jusqu'à l'âge de 2 ans et qui correspond à une plus grande possibilité de développer une allergie. Alors que chez les nouveau-nés non atopiques les réponses IgE spécifiques sont transitoires et font rapidement place à un état de tolérance.

L'information sur les précautions à prendre en matière de prévention allergique débute avant la naissance dès le début de la grossesse, et se poursuit après la naissance, tout au long de la croissance. Les recommandations proposées sont le plus souvent fondées sur les mesures d'éviction des allergènes. Encourager l'allaitement maternel demeure une mesure de prévention essentielle qui peut être associée à des mesures diététiques appliquées chez la mère lors de la grossesse et de l'allaitement.

Si l'allaitement s'avère impossible, ou en cas d'allaitement mixte, des formules de substitution existent, les laits hypoallergéniques, dits «HA» sont à privilégier. L'adjonction de probiotiques à l'alimentation du nourrisson et/ou de la mère est un nouvel élément à prendre en compte, car il semble que leur utilisation soit bénéfique en matière de prévention des allergies [1,101,102].

Une importante étude récente de Halcken et al. [34] montre très clairement les résultats d'une prévention efficace chez 524 enfants à haut risque du fait d'une atopie chez les deux parents ou chez un des parents avec des IgE du cordon supérieures ou égales à 0,3 KU/L. L'incidence de l'allergie au lait de vache fut de 1,3

% chez les enfants exclusivement nourris au sein, de 0,6 %chez les enfants recevant des hydrolysats poussés et de 4,7 % chez des enfants nourris avec des formules partiellement hydrolysées [99].

CONCLUSION

L'APLV se définit comme une hypersensibilité immunologique aux protéines lactées bovines. Elle fait partie des allergies les plus fréquentes chez le nourrisson. Elle touche 2 à 3% des enfants entre la naissance et 2 ans. On a observé ces dernières années une augmentation du nombre de cas d'APLV et d'allergies alimentaires en général. Cette augmentation est très probablement multifactorielle : pollution, habitudes alimentaires, industries agroalimentaires, diminution de l'allaitement maternel, flore intestinale...

Les antécédents familiaux d'atopie sont un des principaux facteurs de risques de développement d'allergies alimentaires. Cette prédisposition est amplifiée par l'immaturation digestive et immunologique du nourrisson qui aura plus de risque de devenir allergique aux protéines du lait de vache (dont les plus courantes sont : la β -lactoglobuline, les caséines et l' α -lactalbumine). De plus, il est très exposé à ces protéines du fait de son alimentation exclusivement lactée durant les premiers mois de sa vie.

L'APLV s'exprime de façon très variable, ses manifestations cliniques et ses mécanismes d'apparition peuvent se traduire d'une manière très différente d'un cas à l'autre. Cette variabilité clinique est souvent responsable de la difficulté à établir le diagnostic de façon précoce. Les manifestations digestives et cutanées sont les plus fréquemment rencontrées. Le diagnostic comporte différentes étapes, dont l'interrogatoire qui reste l'étape indispensable, et le test de provocation orale qui en apporte la certitude. Le diagnostic pourra être complété par des tests cutanés spécifiques et/ou des dosages d'IgE spécifiques.

La prise en charge de l'APLV s'effectue en deux temps : soit l'enfant a un risque important de développer une APLV, dans ce cas seront mises en place des mesures de prévention primaire ; soit une APLV a été diagnostiquée avec certitude chez le nouveau-né, alors débutera la prévention secondaire (traitement).

Les mesures de prévention primaires ne sont pas toujours simples à appliquer du fait qu'elles doivent être adaptées à chaque cas. Ces mesures seront recommandées en fonction du risque qu'aura l'enfant de développer une APLV.

C'est l'allaitement maternel qui est conseillé en premier lieu, car il apporte tous les éléments nécessaires à la maturation du nourrisson. L'intérêt d'un régime d'exclusion des protéines du lait de vache chez la mère lors de la grossesse et de l'allaitement est discuté. Les bénéfices et les risques doivent être précisément étudiés, ce type de régime ne devra pas être réalisé sans un suivi médical. La mise en route d'un régime d'exclusion doit toujours être validée dans son indication et dans son efficacité. Il faudra s'assurer de l'absence de carences nutritionnelles induites.

En remplacement de l'allaitement il sera vivement conseillé d'avoir recours à un lait HA jusqu'à l'âge de 6 mois, où doit être débuter la diversification alimentaire. Celle-ci aura volontairement été retardée à 6 mois, et les aliments les plus allergisants (œuf, poisson, kiwi, soja, arachide...) seront introduits plus tardivement.

La prévention de l'APLV pourra être envisagée aussi grâce au recours aux probiotiques, qui constitueraient une nouvelle approche par leur action bénéfique sur la production d'IgA. Les probiotiques s'avèrent également efficaces dans le traitement des allergies.

En cas d'APLV, le traitement de base est l'exclusion de toute protéine du lait de vache. Ici l'allaitement est aussi préconisé, et dans les autres cas ce sont les hydrolysats poussés de protéines qui sont à utiliser. Bien qu'elle soit rare l'allergie aux hydrolysats existe et seul un lait à base d'acides amines sera efficace dans ce cas.

Le régime alimentaire de l'enfant devra être surveillé de près lors de la diversification alimentaire, qui devra ,ici, aussi être retardée à 6 mois. Mais les

contraintes diététiques liées à ce régime sont de courte durée, car dans la majorité des cas l'APLV guérit spontanément avant l'âge de 2 ans. La réintroduction du lait est généralement envisagée à partir d'un an, et il peut être possible en cas d'échec de suivre des protocoles de désensibilisation.

RESUME

Résumé

L'allergie aux protéines du lait de vache est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant, sa prévalence est élevée puisque l'on estime qu'elle atteint 2 à 3 % des nourrissons dans la population générale.

L'ALPV correspond à une symptomatologie clinique variée et à des mécanismes physiopathologiques précis liés à une allergie à l'un ou plusieurs antigènes protéiques du lait, et donc une meilleure définition, une application plus stricte des critères diagnostiques et une évaluation critique des manifestations immunologiques peuvent aider à mieux comprendre et à mieux traiter cette situation.

A ce propos, et après un rappel sur les généralités de cette pathologie, nous avons analysé les données de cette affection chez 20 malades et nous avons essayé de dégager les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Notre travail est une étude rétrospective concernant 20 cas d'ALPV colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009 :

La fréquence de l'ALPV est estimée à 0,6% des malades hospitalisés durant la même période.

L'âge de nos malades varie de 2mois à 19 mois avec un âge moyen de 2 mois.

Le délai de la consultation est le plus souvent tardif (Une moyenne de 4 semaines).

La maladie touche les 2 sexes, avec une légère prédominance féminine (Sexe-ratio 1,2) .

Notion d'atopie a été notée dans 10% des cas.

La diarrhée a constituée le principal signe révélateur dans 85% des cas, avec les vomissements 78%. Quant aux manifestations extra-digestives cutanées ou respiratoires sont retrouvées dans 20% des cas.

Tous nos malades ont été mis sous régime d'exclusion avec remplacement par des hydrolysats de protéines, jusqu'à l'âge de 1 à 2 ans, période au cours de laquelle s'acquiert généralement une immunotolérance.

L'évolution initiale était favorable pour tous nos malades sous régime d'exclusion. La tolérance au lait de vache doit être contrôlée par une épreuve de réintroduction, avant d'autoriser la reprise d'un régime normal, dans notre série, aucun cas n'a bénéficié de cette épreuve vue que la plupart de nos malades ont été perdus de vue et d'autre part, la période nécessaire pour la réintroduction n'est pas encore écoulée pour ceux qui ont un suivi régulier.

L'ALPV fait partie des allergies les plus fréquentes chez le nourrisson, il faut renforcer la promotion de l'allaitement maternel et différer l'introduction de laits artificiels.

Summary

Cow's milk allergy is the first allergy to appear in children, its prevalence is high, affecting 2 to 3% of infants in unselected cohorts.

Cow milk protein allergy is characterized by a wide range of symptoms and signs affecting the gastro-intestinal tract, the respiratory system and the skin. A better definition, a stricter application of diagnostic criteria and critical evaluation of certain immunologic correlates can contribute to a better understanding and preventive treatment of this entity.

In this regard, and after a recall on the generalities of the disease, we analyzed the data from this disease in 20 patients and we try to identify the epidemiological, clinical, therapeutic and outcome.

Our work consists of a retrospective study 20 cases of cow's milk allergy, recruited to the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez, during period going of 1er January 2006 to 31December 2009.

The frequency of ALPV is estimated at 0.6% of patients hospitalized during the same period.

Average age of onset is 2 months, the extremes of age between 2 and 19 months.

The deadline for consultation is often late.

The disease affects both sexes, with a slight female predominance.

Concept of atopy was noted in 10% of cases.

Diarrhea is the predominant symptom in 85%, with 80% vomiting.

Symptoms extra digestive respiratory and skin are found in 20% of cases.

All our patients were put under exclusion regime with replacement of protein hydrolysates, until the age of 1 to 2 years, the period when, usually, immunotolerance is acquired.

The initial evolution was favorable for all patients on exclusion regime.

The tolerance to cow's milk should be controlled by a test reintroduction, before allowing the resumption of a normal diet, in our series, no cases have benefited from this test because most of our patients were lost of view and other hand, the time needed for the reintroduction is not yet gone to those who have regular monitoring.

Cow's milk allergy is one of the most common allergy in infants, it must strengthen the promotion of breastfeeding and delaying the introduction of artificial milk.

ملخص

تعتبر أرجية بروتينات حليب البقر أول أرجية غذائية تظهر عند الأطفال ، ويقدر معدل انتشار بنسبة 2 إلى 3 ٪ من الرضع في عموم السكان.

تتميز أرجية بروتينات حليب البقر بأعراض مختلفة تمس الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي و أخرى جلدية. إن تعريفا دقيقا، مع تطبيق معايير التشخيص وتقييم الأعراض المناعية تساعد على فهم أفضل، وعلاج هذه الحالة.

بعد تذكير للعموميات حول المرض ، قمنا بتحليل معطيات هذه العلة عند 20 مريضا وحاولنا إبراز الجوانب الوبائية، السريرية، العلاجية، و التطورية لهذه العلة.

يتمثل عملنا هذا في دراسة استعادية ل 20 حالة لأرجية بروتينات حليب البقر سجلت بوحدة الجهاز الهضمي

لطب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ما بين فاتح يناير 2006 و 31 ديسمبر 2009

متوسط عمر الإصابة هو شهران.

تتم الاستشارة الطبية في كثير من الأحيان في وقت متأخر.

المرض يصيب الجنسين مع أغلبية ضئيلة للإناث.

سجل مفهوم الحالة الاستثنائية في 10 ٪ من الحالات.

الأعراض التي سجلت تمثلت في الإسهال بنسبة 85% التقيئات 80%.

أما بالنسبة الأعراض الجلدية و أعراض الجهاز التنفسي فلا تمثل سوى 20%.

خضعت جميع الحالات لنظام استبعاد كل بروتينات حليب البقر من الحماية وتعويضها بحليب التعويض

{حليب نقص المؤرج} إلى غاية بلوغ سنة إلى سنتين حيث يتم اكتساب تحمل مناعي.

كان التطور الأولي جيدا عند كل الحالات.

يجب مراقبة التحمل المناعي عن طريق إعادة إدخال حليب البقر قبل السماح بتناول حمية عادية ، لم تخضع

أية حالة لهذا الاختبار نظرا لكون معظم الحالات لا يتم تتبعا أما الحالات الأخرى فلم يتم عندها بعد بلوغ سن

إعادة إدخال حليب البقر.

تعتبر أرجية بروتينات حليب البقر من الأرجيات الأكثر شيوعا عند الرضع ،لهذا يجب تعزيز وتشجيع

الرضاعة الطبيعية وتأخير إدخال الحليب الاصطناعي.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRE C

L'allergie alimentaire, de la clinique aux recommandations

Dossier scientifique de l'INF, 1994, 4, 3-7.

2. JOHANSSON SG, HOURIHANE JO, BOUSQUET J, BRUIJNZEEL-KOOMEN C, DEEBOEG S, HAAHETLA T, et al

A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force

Allergy 2001;56:813-24.

3. JOHANSSON SG, BIEDER T, DAHL R, FRIEDMANN PS, LANIER BQ, LOCKEY RF, et al.

Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the world allergy Organization, October 2003.

J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.

4. BAHNA SL.

Cow's milk allergy versus cow milk intolerance.

Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl. 1):S56-60.

5. MORISSET M, SERGEANT P

L'intolérance au lactose.

Alim'inter 2004;9:144-8.

6. PAUPE J, SCHEINMANN P, DEBLIC J.

Allergologie pédiatrique 2^e édition.

Paris : Médecine-science, Flammarion, 1994,7-471.

7. DUPONT C

L'allergie aux protéines du lait de vache.

Journal de pédiatrie et de puériculture (2008) 21, 156—157.

8. BENHALIMA N, KRICHEN A, MEKKI MA, BEN MANSOUR L, CHABCHOUB I, CHAABOUNI M, TRIKI A, KARRAY A.

Les formes persistantes de l'allergie aux protéines du lait de vache. A propos de 6 cas.

Tunisie médicale – vol : 81-N 09, 2003.

9. RANCE F., BIDAT E

Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève : Médecine et hygiène.

Médecine et enfance, 2000,2-157.

10. RANCE F, DUTAU G

Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache.

Revue française d'allergologie 49 (2009) S28-S33.

11. DUTAU G, RANCE F

The story of food allergy from its first recognition of the present time.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2006, Vol 46, N° 3, pp : 312-323.

12. BEN MANSOUR N

Allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant.

These pour obtention doctorat en médecine 1999, CHU Avicenne Rabat.

13. RIGAUD D.

L'intestin : un prodige d'adaptation et de coopération.

Objectif nutrition n° 67, Jan 2003.

14. MORALU A.

Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie.

Revue française des laboratoires, 2004, 363, 47-55.

15. PRIOULT G.

Effet des brébiotiques sur l'induction et le maintien de la tolérance orale à β lactoglobuline chez les souris et étude de leur mécanisme d'action.

Thèse pour l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph. D), faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation, LAVAL, QUEBEC.

16. TOMASI TB, LARSON L et Coll.

Mucosal immunity : the origin and migration patterns of cells in the secretory system.

J. Allergy Clin. Immunol. 1980, 65, 12-19.

17. KUHNEL W.

Histologie : organes, systèmes et appareils.

Médecine-sciences, Flammarion, Paris 1997.

18. BISCHOFF S, CROWE SE.

Food allergy and the gastrointestinal tract.

Current opinion in gastroenterology, 2004, 20(2), 156-161.

19. KLINK. R, ESCHARD. C, KALIS. B, KREMP. L.

Mise au point d'ILPV.

La médecine infantile N° 7 Novembre 1990.

20. MOUCHERON C et Al

Qu'est ce que le lait ?

CUDOC- Université libre de Bruxelles, 2005.

21. PAUPE J, SCHEINMAIN , DEBLIC J.

Allergologie pédiatrique.

Médecine-sciences Flammarion 1994.

22. RANCE F., KANNY G., DUTAU G., MONERET-VAUTRIN DA.

Allergies alimentaires de l'enfant.

Archive pédiatrie, 1999, 6 suppl 1, 61-66.

23. MONERET-VAUTRIN D.

ALPV chez l'enfant.

Journal de pédiatrie et de puériculture n°1 2003.

24. GUENARD-BILBAULT.

Allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant.

Journal de pédiatrie et de puériculture, 2003, 16, 36-43.

25. NOORMAHOMED MT, BOURRIER T, ALBERTIENNE M., BOUTTE P.

La persistante de l'allergie au lait de vache à propos de 20 cas.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003, 43, 314-321.

26. Aask. Antigens in foos

Nutr. Rev 1984 ; 42 : 85-91.

27. PAUPE J, PATY E, DE BLIC J, SCHEINMANN P.

L'allergie aux lait de vache du nourrisson.

Rev Fr allergol Immunom Clin 2001 ; 41 : 424-36.

28. GUESRY.PR

Allergies aux protéines alimentaires.

Documents scientifiques Guigoz N°122, 1987, p : 31-36.

29. HEYMAN M.

Evaluation of the impact of food technologie on the allergenicity of cow's milk proteins

Proceeding of the nutrition society, 1999, 58, 587-592.

30. LEVINE BB;

Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergy diseases of man.

N. Eng J Med 1966, 275, 1175-25.

31. Classification immunologique des réactions d'hypersensibilité aux médicaments de Gell et Coombs. Disponible sur web :

http://www.esculape.com/generale/allergie_penicilline1.html

32. DUCHE JC., BARRE J.

Le test de transformation lymphocytaire ou test de prolifération lymphocytaire.

Document pour le médecin de travail, 2005, 103, 323-326.

33. WANDALSEN G.

The different spectra of cow's milk allergy.

Journal de pediatric, 2003, 79, 561-562.

34. KANNY G.

Allergie alimentaire.

Rev Prat 2007, 57 (12).

35. ANDRE F, ANDRE C, COLEN L, CACARACI F, CAVAGNA S.

Role of new allergens and of allergens consumption in increased incidence of food sensibilisation in France.

Toxicology, 93, 77-83.

36. DUPONT C., De BOISSIEU D.

Lait et atopie .

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2002,42,574-582.

37. BAIXES A

ALPV CHEZ LE NOURRISSON : la place du pharmacien d'officine dans la prévention primaire et secondaire.

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Nantes. 2006.

38. LAUENER R, EIGENMANN P.

La marche allergique : un déficit pour les pédiatres.

Pediatrica 2002, vol 12, n2.

39. HOST A

The influence of early allergen contact the development of atopy in childhood.
Allergologie, 1989, 12, 186-191.

40. HEINRICH J, BOLTE G, HOLSCHER B, DOUWES J, LELHMANN I, FAHLBUSCH B, BISCHOF W, WEISS M, BORTE M, WICHMANN HE.

Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates.

European respiratory journal, 2002, 20, 617-623.

41. EXL BM, FRITSCHE R.

Cow's milk protein allergy and possible means for its prevention.

Nutrition, 2001, 17, 642-651.

42. FRIEDMAN N, ZEIGER R;

The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma.

Journal of allergy and clinical immunology, 2005, 155(6), 1238-1248.

43. PHAM THI TN., De BLIC J., PATY E., SCHEIMANN P.

Contacts allergéniques précoces et développement des allergies.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2004, 44, 254-250.

44. BOGGS W.

Increased risk of cow milk allergy after cesarean delivery.

Allergy, 2005, 60, 1172-1173.

45. FONTAINE JL; NAVARRO J.

Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy.

Arch. Dischild 1975; 50: 353-362.

46. WALKER; SMITH J; HARRISSON, KILBY A et AL.

Cow's milk sensitive enteropathy.

Arch. Dis. Child 1978, 53; 378-380.

47. NOVARRO J, SCHIMITZ.

Sensibilisation aux protéines alimentaires.

Gastro-entérologie pédiatrique 1987 : 175-188.

48. SAVILATHI.E.

Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance.

GUT 1973, 14, 491-501.

49. GHISOLFI J, OLIVES JP, Le TALLEC C, COHEN J, SER N

Alimentation lactée du nourrisson et allergie aux Protéines du lait de vache.

Arch Pediatr (1995) 2, 526-531.

50. HOST A.

cow's milk protein allergy and intolerance in infancy some clinical, epidemiological en immunological aspects.

Pediatric allergy and immunology vol 5, issue S6, p 5-36.

51. HOST A, HALKEN S, JACOBSEN H, CHRISTENSEN A.E, HERSKIND A.M, PLENSER K.

Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood.

Pediatr. Allergy Immunol. 13 Suppl 15 (2002) 23-28.

52. GERARD G.W, MC KENZIE J. WA, GOBULOFFEN et Al.

Cow's milk allergy: prevalence and manifestation in an un selector series of newborn.

Acta peadiatric scand 1973; supp 243:1-21.

53. RANCE F, KANNY G, DUTAU G, MONERET-VAUTRIN D.A,

Food hypersensitivity m children: clinical aspects and distribution of allergens.

Pediatr. Allergy Immunol. 10 (1999) 33-38.

54. MATARAZZO P, MCRGHOUB T, PERICHON B, BELLAICHC M, BESNARDL M, HUGOT JP, PELATAN C, NAVARRO I, KRISHNAMOORTH R, CEZARD IP.

HLA de classe II et allergie aux protéines du lait de vache (APLV) chez 47 nourrissons.

Archives de pédiatrie, Vol 5, issue 2, Feb 1998, 237.

55. NAVARRO J

Les allergies alimentaires en pédiatrie.

objectif nutrition N°63, Mai 2002.

56. MINFORD AMB, MAC DONALD A, LITTLE WOOD JM

Food intolerance and food allergy in children.

A review of 68 cas. Archives of disease in childhood.

57. HANKARD G, FROMONT, MATARAZZO P, DUONG J.P, MOUGENOT J. F, NAVARRO J, CEZARD J.P, PAUCHMAUR M.

Increased TIA1-Expressing Intraepithelial Lymphocytes in Cow's Milk Protein Intolerance.

Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: July 1997 - Volume 25 - Issue 1 - pp 79-83.

58. TURCK D

Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère.

Archives de pédiatrie 12 (2005) S145-S165.

59. GHADI A, DUTAU G, RANCE F.

Etude des sensibilisations chez l'enfant atopique à Marrakech. Etude prospective chez 160 enfants entre 2002 et 2005.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) 409-415.

60. VAN ODIJK J, KULL I, BORRES MP, BRANDTZAEG P, EBDERG U, HANSON LA, et al.
Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations.
Allergy 2003;58:833-43.
61. DUPONT C, DE BOISSIEU D.
Milk and atopy.
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 42 (2002) 574-582.
62. Rance F.
Prise en charge et prévention des allergies alimentaires de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, 273-277.
63. CHOURAQUI JP et Al
Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. Archives de Pédiatrie 2008;15:431-442.
64. TURCHK.
Allaitement maternel : les bénéfices pour la sante de l'enfant et de sa mère.
Archives de pédiatrie, 2005, 12, S145-S165.
65. FABER C.
Une symptomatologie non spécifique, penser à l'allergie au lait de vache.
Le quotidien du médecin, 2005, 7735.
66. NAVARRO J.
Food allergy in children.
Objectif nutrition, 2002.
67. NAVARRIO J, OMANGA U, MOUGENAT JF et AL .
l'intolérance digestive aux PLV chez le nourrisson.
Etude clinique 42. Arch Fr Pediatr, 1975, 32 :733-776.

68. BEREZIN S, SCHWARAZ S M, GLASSMAN M, DAVIDIAN M, NEWMAN LJ.

Gastric-intestinal milk. Intolerance of infancy

AJDC-vol 143 march 1989.

69. Host A.

Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects.

Pediatr Allergy Immunol 1994;5(Suppl 5):5-36.

70. ABOUDIAB T., CHOURAKI JP., LEKE L., BENE MC., KOLOPP-SARDA MN., PRINT-Mathieu C.

Hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache et constipation fonctionnelle chronique chez l'enfant: Y a-t-il un lien? Archives de pédiatrie, 2004, 1373-15.1376.

71. MORALI A.

Allergie aux protéines du lait de vache en pédiatrie.

Revue française des laboratoires, Mai 2004, N°363.

72. Deleze G, Nussle D.

l'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant, Revues de 30 cas.

Pediatric allergy, athma and immunology 23/1/2008.

73. KULTUNEN N, VISAKORPI JK, SAVILAHTI E, PELKONE P

Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases.

Arch Dis Child 1975;50:351-356 doi:10.1136/adc.50.5.351.

74. FABER C.

De nouvelles données sur l'allergie aux protéines du lait de vache.

Le quotidien du médecin, 2005, 7686.

75. Eczema, dermatite, dermite atopique du nourrisson et de l'enfant. Disponible sur web : <http://www.esculape.com/pediatrie/eczemaatopique.html>.

76. Société française de dermatologie, conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant.

Paris, 20 octobre 2004.

77. HAMAR S, FAURE N, WATTIER H, MAURAGE C

Intérêt des examens complémentaires dans l'allergie aux protéines du lait de vache.

Archives de pédiatrie Vol 15, issue 5, Jun 2008, p : 981.

78. SAVILAHT E, KUITUNEN P, VISOKORP DK.

Cow's milk allergy in Lehenthol E, Ed.

Text book of gastro-enterology and nutrition in infancy. New York: Raven press, 1981: 689-708.

79. BAUDON JJ, FONTAINE JL

Digestive intolerance to cow's milk proteins in infants. Biological and histological study.

Archive of ped 1975, 32(9), 787-801.

80. AFRAY FLORENCE V.

L'allergie aux protéines de lait de vache.

Réseau Asthme 76 2007.

81. ZEKHNINI F, De LOYE J, PAUJADE F

Evaluation d'une nouvelle technique de dosage des immunoglobulines spécifiques E des protéines du lait de vache.

Immuno-analyse et biologie spécialisée 22(2007) 173-180.

82. De MONFFON JV, ROQUELANRE B, SIMONIN G, SAXLE J

Eloge funèbre des prick - tests aux protéines du lait de vache

Arch Pediatr 1997;4:195.-198.

83. De BOISSIEU D, Dupont C

Diagnostic d'une allergie au lait de vache : une procédure logique.

Archives de pédiatrie 14 (2007) 410-412.

84. RANCE F, ABBAU M, DUTAU G

Dosage des IgE anti-soja au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache de l'enfant.

Rev. fr Allergol., 1998, 38, 6 .

85. BIDAT E.

L'enquête allergique: les tests cutanés.

Extraits de : les allergies de l'enfant : les prévenir et les combattre (Editeur : MILAR Eds).

86. Fourcade M.

L'allergie au lait de vache : un diagnostic a ne pas rater.

Le quotidien du médecin, 2005, 7721.

87. Stromberg L.

Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome.

Acta paediatrica, 2002, 91(10), 9-1044.

88. HANSEN TK., HOST A., BINDSLEV-JENSEN C.

An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis.

Pediatric allergy and immunology, 2004, 15(5), 428-434.

89. DUTAU G, RANCE F, KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA.

Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire.

Rev. fr allergol 1996, 36, 233-8.

90. VIOLA S, SARRIO F.

Traitement diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache Encyclopédie Médico-Chirurgicale 4-002-H-35 (2004).

91. RANCE F.

Quoi de neuf dans l'allergie alimentaire en 2003.

Archives de Pédiatrie, 2003, 10, 1016-1020. 138.

92. Moneret-Vautrin DA., Hatahet R., Kanny G.

Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait.

Archives de pédiatrie, 2001, 8, 1348-1357.

93. SOTTO D, TOUNIAN P, BAUDON JJ, PAULIAT S, CHALLIER P, FONTAINE JL, GIRARDET JP.

L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. A propos de 8 cas.

Archives de pédiatrie, 1999, 6, 1279-1285.

94. AUJARD Y, BEAUFILS F, CHAUSSAIN JL, DEHAN M., DOMMERGUES JP, FISHER A, FONTAINE JL, LASFARGUES G, LENOIR G, De PAILLERETS F, PONSOT G, SAUDUBRAY JM.

Journées parisiennes de pédiatrie 1997. Paris:

Médecine-science, Flammarion, 1997, 1-6.

95. MUNOZ MARTIN T, De la HOZ CABALLER B., MARANON LIZANA F, GONZALEZ MENDIOLA R, PRIETO MONTANO P, SANCHEZ CANO M

Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins.

Allergologia et immunopathologia, 2004, 32(1), 39-42.

96. GIRARDET JP, Le BARS MA

Traitement diététique de l'ALPV.

EMC (elsevier Paris) Encyclopédie pratique de médecine 8.0331, 1998, 4P.

97. DE BOISSIEU D, DUPONT C

Non IgE-mediated cow's milk allergy.

Archives de pédiatrie 13 (2006) 1471-1473.

98. PAUPE J.

Allergie au lait de vache. Données récentes.

Rev. fr. Allergol., 1997, 37 (6), 705-717.

99. RANCE F, JUCHET A, DUTAU G

Comment ré-introduire le lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache ?

Rev. fr. Allergol., 1996, 36 (2), 185-190.

100. DE BOISSIEU D, DUPONT C

Allergie au lait de vache IgE médiée.

Archives de pédiatrie 13 (2006) 1283-1284.

101. DUTAU G, RANCE F, MICHEAU P, JUCHET A, RITTIE JL, BREMONT F.

Prévention de l'allergie, manipulations diététiques pendant la grossesse et la première année de vie.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1999, 39(4), 349-357.

102. MOLKHOU P.

Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel.

Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, 267-272.

103. RANCE F, BIDAT E, DUTAU G.

La prévention primaire des maladies allergiques : le point de vue des pédiatres allergologues.

Revue française d'allergologie 49 (2009) 21-24.