

Article original

Atopie familiale et allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons dans l'Ouest Algérien

Familial atopy and cow's milk protein allergy in infant in Western Algeria

Assia Bouchetara¹, Kamel El Mecherfi², Nesrine Rahmoun², Amel Laredj¹, Ghazalia Boudraa³, Mahmoud Touhami⁴.

¹ Hôpital Pédiatrique de Canastel, Oran

² Faculté des Sciences de la Nature et la Vie. Université Oran 1

³ Faculté de Médecine d'Oran

⁴ Service de Pédiatrie C. CHU Oran

Article soumis le 17 Mai 2018 / Article accepté le 23 Juin 2018

MOTS CLÉS

Allergie aux protéines de lait de vache, nourrissons, atopie familiale, sensibilisation.

Résumé

L'Allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant et débute, le plus souvent, chez le nourrisson au cours de la première année de vie et à l'introduction des premiers biberons. Elle se classe au quatrième rang des allergies alimentaires chez l'enfant, derrière celles à l'œuf, à l'arachide et au poisson [1]. L'atopie est la tendance individuelle ou familiale à développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate à immunoglobulines E. Le terrain atopique est devenu un prérequis fondamental mais non obligatoire dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Ainsi, la présence de l'atopie familiale chez nos patients et dans les familles à risque aiderait au dépistage de l'APLV. L'objectif de notre étude est de décrire l'atopie dans les familles des patients allergiques aux protéines du lait de vache, suivis dans les deux services de pédiatrie à Oran (service de Pédiatrie « C » du CHU Oran et le service de gastroentérologie et nutrition de l'EHS Canastel).

Patients et méthodes - Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 29 années (1987 à 2015) concernant des patients diagnostiqués allergiques au lait de vache, dans les deux services de pédiatrie sus-cités, sur des critères anamnestiques, cliniques et une réponse au régime d'exclusion de protéines de lait de vache à un âge allant de quelques heures à 21 mois.

Résultats - Au total, notre série comporte 1041 patients. Toutefois, les données exhaustives concernant l'atopie familiale ont été collectées chez un groupe de 392 patients, nos résultats seront analysés pour ce groupe. Le sex-ratio était de 1,26 ; la consanguinité parentale était présente chez 20,80 % des patients et l'âge moyen au diagnostic était de $3,91 \pm 3,34$ mois. L'atopie familiale était retrouvée chez 57,15 % des patients, concernant au moins un membre de la famille. Les tableaux cliniques d'atopie chez les membres de la famille étaient par ordre de fréquence, respiratoires (asthme, rhino-conjonctivites) (76,10%), digestifs (14,45%) puis cutanés (eczéma, urticaire) (9,44%).

Auteur correspondant: bouchetaraa@gmail.com

KEY WORDS

Cow's milk protein allergy, infants, family atopy, sensitization.

Conclusion. - La connaissance du terrain atopique est capitale pour la prévention de l'APLV. Cette dernière repose sur la promotion de l'allaitement maternel, en particulier chez les nourrissons ayant un antécédent familial d'atopie.

Abstract

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the first food allergy to appear in children and usually begins in infants in the first year of life and at the introduction of first baby bottles. It ranks fourth among food allergies in children, behind egg, peanut and fish [1]. Atopy is the individual or family tendency to develop manifestations of immediate hypersensitivity to immunoglobulin E (IgE). Atopic terrain has become a fundamental but not mandatory requirement in the diagnosis of food allergy. Thus, the presence of familial atopy in our patients and in families at risk would help in screening for APLV. The objective of our study is to describe atopy in the families of patients allergic to cow's milk proteins, monitored in the two pediatric departments in Oran (Pediatrics <C> department. CHU Oran and the gastroenterology and nutrition department. EHS Canastel).

Patients and methods - This is a retrospective study over a period of 29 years (1987 to 2015) of patients diagnosed with cow's milk allergies on anamnestic and clinical criteria and a response to the proteins cow's milk exclusion, in the two pediatric departments mentioned above, at an age ranging from a few hours to 21 months.

Results - In total, our series has 1041 patients. However, comprehensive data on familial atopy were collected from a group of 392 patients; our results will be analyzed for this group. The sex ratio was 1,26 ; parental consanguinity was present in 20,80% of patients and the mean age at diagnosis was $3,91 \pm 3,34$ months. Familial atopy was found in 57,15% of patients, with at least one family member. The clinical presentations of atopy in the family members were, in order of frequency, respiratory (asthma, rhinoconjunctivitis) (76,10%), digestive (14,45%) and then cutaneous (eczema, urticaria) (9, 44%).

Conclusion - Knowledge of atopic terrain is crucial for the prevention of APLV. The latter is based on the promotion of breastfeeding, especially for infants with a family history of atopy.

Introduction

Les allergies posent, au niveau mondial, un nouveau et réel problème de santé publique. Leur fréquence a considérablement augmenté au cours de ces dernières années [2]. L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est la première allergie alimentaire à apparaître dans l'enfance et la plus fréquente chez les nourrissons au cours de la première année de vie [3]. Allergie très ancienne dans sa description, elle est bien connue en pédiatrie. Elle a été longtemps appelée « intolérance aux protéines de lait de vache » (IPLV), définie par une réaction adverse au lait de vache toxique ou non toxique [4]. Le diagnostic était posé sur la notion d'introduction récente du lait de vache, une bonne réponse au régime d'exclusion et/ou un test de provocation orale positif. Depuis 2001, l'APLV est définie par une réaction du

système immunitaire contre une ou plusieurs protéines du lait de vache (toutes potentiellement allergisantes), divisée en forme immunoglobuline (Ig) E dépendante et forme non IgE [5].

L'atopie est la tendance individuelle ou familiale à développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate des immunoglobulines E (IgE) et cela en produisant des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, provenant de l'environnement ou de l'alimentation tels que le lait de vache [6-8]. Dans la parenté au 1er degré, l'atopie est retrouvée dans 67 % des cas selon les données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) [4].

Par ailleurs, le facteur génétique est un facteur déterminant dans l'apparition de l'allergie; plusieurs études ont montré que les enfants de parents atopiques étaient à haut risque de développer une allergie [9], et en particulier une allergie au lait de vache [10].

La recherche du terrain atopique familial fait partie intégrante de l'interrogatoire notamment chez le nourrisson ou le jeune enfant présentant des symptômes d'asthme [11,12].

L'atopie familiale est un facteur associé au risque de survenue d'une APLV chez le nourrisson. L'allaitement maternel durant les 6 premiers mois de vie, par une réduction de la charge allergénique [13], a par ailleurs démontré un effet préventif sur la survenue de cette affection [14-17].

En l'absence d'allaitement maternel, la prévention consiste à donner une formule hypoallergénique aux nouveau-nés à risque jusqu'à l'âge de 6 mois, à condition que son efficacité soit prouvée [18]. L'étude German Infant Nutritional Intervention (GINI), qui est l'étude la plus importante au monde sur la prévention des allergies, suggère que le phénotype atopique de la famille constituerait un élément de choix de la formule de l'hydrolysate [19].

Matériels et méthodes

Le recrutement des patients a été réalisé dans deux services de pédiatrie à Oran (Pédiatrie « C » du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Oran et gastroentérologie - nutrition de l'établissement hospitalier (EHS) Canastel, sur une période de 29 ans, allant de 1987 à 2015. Le recrutement était rétrospectif entre 1987 et 2011, chez des patients diagnostiqués allergiques ou intolérants au lait de vache, sur des critères anamnestiques (prise de lait de vache récente), une disparition des symptômes au régime d'exclusion de protéines de lait de vache et/ou un test de provocation orale (TPO).

Le deuxième volet du recrutement était prospectif, s'éta-

lant de 2011 à 2015, se basant sur les mêmes critères diagnostiques enrichis par l'utilisation des pricks tests et des dosages d'immunoglobulines E spécifiques au lait de vache et s'intéressant particulièrement à l'atopie familiale.

Une fiche d'enquête reprenant les informations personnelles des patients ainsi que celles concernant les antécédents d'atopie familiale chez les parents, la fratrie et les autres membres de la famille, a été utilisée.

La famille est définie par l'ensemble des personnes unies par un lien de parenté ou alliance [20]. Dans la présente étude, la famille a été considérée comme étant les membres suivants : père, mère, frères, sœurs, oncles, tantes, cousins et grands-parents.

L'atopie se définit par toutes les manifestations d'hypersensibilité immédiate telles que l'asthme, l'urticaire aiguë, l'angio-oedème, l'anaphylaxie ou l'eczéma atopique, la rhino-conjonctivite ou conjonctivite ainsi que les allergies alimentaires [21].

Le niveau socio-économique a été déterminé par le revenu familial qui comprend les revenus d'activités, les transferts d'autres ménages et les prestations sociales (indemnités de chômage) nets d'impôts.

Les données ont été saisies sur le programme Excel microsoft 2010 et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics version 20.0. La comparaison des variables qualitatives a été effectuée en utilisant le test du khi-deux (χ^2) et le test exact de Fisher pour les pourcentages. Les tests T de Student et Z ont été utilisés pour la comparaison des moyennes. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Résultats

Des informations exhaustives concernant l'atopie chez tous les membres de la famille ont été récoltées dans un groupe de 392 patients dont 219 garçons et 173 filles (sex-ratio G/F:

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des patients APLV (n=392) à informations exhaustives sur l'atopie et des patients avec des informations non exhaustives (n=649).

	Groupe informations exhaustives (n = 392)	Groupe informations non exhaustives (n = 649)	p
Sex-ratio M/F	1,26	1,15	NS
Niveau socioéconomique bas (%)	33,60	32,75	NS
Prématurité (%)	6,52	6,92	NS
Consanguinité (%)	20,80	20,23	NS
Naissance par césarienne (%)	40	20	NS

1,26). Plus des trois quarts de notre population d'étude provenait de la wilaya d'Oran (77,55 %).

Des caractéristiques de nos patients, comparées à celles du groupe d'enfants APLV avec informations non exhaustives sur l'atopie, sont représentées dans le tableau 1, la comparaison montre que l'échantillon de patients est très représentatif du recrutement global.

Dans notre groupe de 392 patients, la consanguinité était retrouvée chez 20,80 % des cas, 40 % des patients étaient nés par césarienne et 6,52 % nés prématurément. L'âge moyen d'introduction du lait de vache était de 22,50 jours \pm 31,81. Toutefois, 40,35 % des patients avaient reçu du lait de vache depuis la naissance.

L'âge moyen au diagnostic était de 3,91 mois \pm 3,34. Au moment de l'enquête, les patients atteints d'APLV étaient des enfants uniques dans 35,96 % des cas et dans 27,29 % des cas, ils avaient un seul frère ou une seule sœur.

Parmi nos patients, 224 patients (57,15 %) avaient au moins un membre de leur famille atopique. L'atopie a surtout été notée dans le recrutement prospectif (58,92 %) comparativement au recrutement rétrospectif (41,07 %). Elle a été retrouvée chez 29,84 % des mères, 29,08 % des pères, 19,64 % des frères et /ou sœurs et 21,68 % des autres membres de la famille. Un quart des familles de nos patients avait 2 membres atopiques ou plus.

Globalement, les signes d'atopie respiratoires étaient au premier plan avec 76,10 % des cas (l'asthme à 23,90 %), suivis par les signes digestifs avec 14,45 % des cas. Les tableaux cutanés (eczéma, dermatite atopique) représentaient 9,44 % des cas (Tableau 2).

Chez les parents, les tableaux cliniques d'atopie étaient respiratoires (asthme et rhino-conjonctivites), puis cutanés (eczéma, dermatite atopique). Cinq pères présentaient des allergies médicamenteuses et cinq autres présentaient des

allergies alimentaires (œuf, kiwi...). Parmi huit mères allergiques aux aliments, une seule avait déclaré avoir eu une APLV dans son enfance (tableau 2).

Dans les fratries, l'atopie était représentée par les tableaux respiratoires puis digestifs prédominés par l'APLV (Tableau 2). Nous notons que 47 frères et/ ou sœurs dont 21 jumeaux avaient présenté une APLV.

Chez les autres membres de la famille (oncles, tantes, grands-parents et cousins), les tableaux respiratoires prédominaient (asthme (39,13 %)), suivis par les tableaux digestifs (4,34 %) et enfin cutanés (eczéma (5,43 %)) (Tableau 2).

Discussion

La prédisposition familiale pour les maladies atopiques est aujourd'hui bien connue. Elle s'explique par des particularités génétiques. Le risque de maladie allergique, évalué à 10 % en l'absence d'atopie familiale, passe à 30 à 80 % en cas d'antécédent d'atopie chez un ou deux parents du premier degré (parents, fratrie) [22,23]. Ainsi, les enfants de parents atopiques présentent plus de risque de développer une APLV [10,24].

Le taux d'atopie familiale chez les enfants atteints d'APLV de notre série (57,15 %) se rapproche de celui retrouvé dans d'autres séries de la littérature, tel que Saarinen avec une fréquence variant entre 20 et 78% [25,26], Navarro avec 64% [27] et Ibsaine avec 72% chez les enfants présentant une APLV IgE-médiée comparativement à 24% chez les enfants sains [28].

Selon Halcken, le risque théorique calculé en fonction des antécédents familiaux, appliqué sur l'étude de Kjellman, permettait de conclure à une incidence de l'APLV de 12% chez les enfants sans terrain atopique, de 20% si l'un des parents était atopique, de 32% si l'un des membres de la fratrie était concerné, de 43% si les deux parents étaient atopiques et de 72% si les deux parents avaient la même pathologie

Tableau 2. Répartition des signes cliniques d'atopie dans les familles de nos patients.

Signes	Père (n, (%))	Mère (n, (%))	Sœur/Frère (n, (%))	Autre membre (n, (%))	Total (n, (%))
Respiratoires	92 (83,63)	126 (79,74)	81 (58,69)	80 (86,95)	379 (76,10)
Asthme	22 (20)	23 (14,55)	38 (27,53)	36 (39,13)	119 (23,90)
Digestifs	5 (4,54)	10 (6,32)	50 (36,23)	7 (7,60)	72 (14,45)
APLV	0 (0)	1 (0,63)	47 (34,05)	4 (4,34)	52 (10,44)
Cutanés	13 (11,81)	22 (13,92)	7 (5,07)	5 (5,43)	47 (9,44)
Total	110 (100)	158 (100)	138 (100)	92 (100)	498 (100)

atopique [29,30].

De la même manière, selon Gdalevich, le risque de développer une allergie alimentaire est majoré de 20-40% si un des deux parents est atopique, de 40-60 % si les deux parents le sont et 70% s'ils présentent la même forme clinique [31].

Dans notre étude, nous avons observé que 29,84 % des mères, 29,08 % des pères et 19,64 % des frère(s) et /ou sœur(s) de nos patients étaient atopiques alors que Korol avait retrouvé, chez 180 patients APLV, un terrain atopique chez 55,5% des mères, 36% des pères et 50% des fratries [24]. Ces différences peuvent être expliquées par la présence dans près de la moitié des familles (45%) de 2 membres atopiques ou plus dans l'étude de Korol contre 25 % dans notre étude.

Tels que rapportée dans l'étude HERITAGE portant sur 1674 enfants, les tableaux d'atopie familiale de patients atteints d'APLV sont, par ordre de fréquence, respiratoires puis cutanés [32].

Le statut atopique ayant été identifié par l'autodéclaration et non par les prick-tests cutanés, un biais est possible dans notre étude. Goldberg a retrouvé qu'une auto-déclaration maternelle du statut atopique parental est plus importante dans le sous-groupe APLV persistante que dans le groupe global APLV [33]. Pyrhonen, lors de son enquête a fourni des preuves de forte association entre les allergies parentales et prick tests positifs des enfants. Le risque qu'un enfant ait un résultat positif aux tests cutanés aux aliments augmente en fonction du nombre de manifestations allergiques chez les parents biologiques [34].

Nous avons noté dans notre étude, que presque la moitié des frères et/ ou sœurs de nos patients ayant présenté aussi une APLV étaient des jumeaux (21/47). Weil a objectivé dans son étude que la prévalence de l'atopie est de 40 % chez les enfants non jumeaux ou jumeaux dizygotes, de 70 à 90 % chez les jumeaux monozygotes élevés ensemble, et de 45 à 65 % entre jumeaux monozygotes élevés séparément, démontrant l'existence de facteurs génétiques transmis des parents aux enfants [35]. Parmi ceux-ci, le FoxP3 a été identifié en 2003 comme un facteur de transcription majeur. Son expression dans le tissu fœtal placentaire, comme dans le sang du cordon, est diminuée chez les fœtus qui développent ultérieurement une allergie alimentaire [36,37].

Ainsi, l'identification des facteurs génétiques impliqués s'avère primordiale pour mieux comprendre les mécanismes associés au développement de l'APLV chez les enfants avec antécédents familiaux d'atopie.

Forces et limites de l'étude :

Même si le nombre de publications sur l'APLV a explosé ces

dernières années dans le monde et que l'APLV reste un motif de consultation et d'hospitalisation assez fréquent en pédiatrie, les études sur l'APLV restent peu nombreuses en Algérie. Notre étude s'ajoute à celles de Saidi [38], Boudraa [37], Ibsaine[28], El Mecherfi [40] et Boughellout [41].

Conclusion

La description du profil épidémiologique et clinique d'une grande population d'enfants allergiques aux protéines de lait de vache dans l'ouest algérien nous a permis de calculer la fréquence et de décrire l'atopie familiale ainsi que de faire une comparaison avec d'autres séries publiées à travers le monde.

L'APLV n'est actuellement plus considérée comme une maladie transitoire de la petite enfance mais plutôt un des premiers pas de la « marche atopique ». La connaissance de l'atopie familiale est précieuse en termes de prévention dans les familles à risque, et ce, par l'information et la sensibilisation des familles au diagnostic d'APLV d'une part, mais surtout par la prévention, en soulignant l'intérêt de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois tel que recommandé par les différents comités de nutrition, retardant ainsi l'introduction du lait de vache [13,41].

Notre travail pourrait permettre d'initier une collaboration entre médecins de différentes disciplines (pédiatrie, dermatologie, pneumologie, ORL) pour codifier une approche commune en matière d'allergie dans les familles à risque.

Déclaration d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciements : Nous remercions tous les patients ainsi que le personnel hospitalier qui ont contribué à ce travail.

Références bibliographiques

- [1] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 1999;10(1):33-8.
- [2] Molkhou P. La « marche atopique » ou le devenir d'un allergique. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2003;16:359-64.
- [3] Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(2):167-72.
- [4] Cercle d'investigations clinique et biologique en allergologie alimentaire. Les allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et l'adulte. *Alim'Inter* 1998 13:3-4.
- [5] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical im-*

munology. May 2004;113(5):832-836.

[6] Talbot FB. Idiosyncasy to cow's milk: its relation to anaphylaxis. *Boston Med Surg J.* 1916;175:409-10.

[7] Dessaint J, Carron A. Hypersensibilités à IgE. in JF Bach - *Traité d'immunologie Médecine-Sciences Flammarion* 1993;28:605-26.

[8] Bach JF, David B. Etats d'hypersensibilité. in JF Bach - *Traité d'immunologie Médecine-Sciences Flammarion.* 1993;37:825-57.

[9] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2001;108(1):133-40.

[10] Bousquet J, Kjellman NI. Predictive value of tests in childhood allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1986;78(5):1019-22.

[11] Asthme et allergies. Conférence d'experts SPLF 2007. *Revue des maladies respiratoires.* 2007;24:221-32.

[12] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Full Report. 2007.

[13] Organisation mondiale de la santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant. Durée optimale de l'alimentation au sein exclusive. Genève: OMS; 2001. 5p.

[14] Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005;115(6):1238-48.

[15] Turck D. Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie.* 2005;12 Suppl 3:S145-65.

[16] Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126(1):77-82 e1.

[17] van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg 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(9):833-43.

[18] Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie.* 2008;15(4):431-42.

[19] Berg A, Kramer U, Link E, Bollrath C, Heinrich J, Brockow I, et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course - the GINI plus study up to the age of 6 years. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2010;40(4):627-36.

[20] Lévi-Strauss C. *Les sociétés humaines et la famille* 1956.

[21] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012; 2010;(6)Suppl:S1-58.

[22] Sarafino EP. Connections among parent and child atopic illnesses. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2000;11(2):80-6.

[23] Renaud JC. Les mécanismes immunitaires impliqués dans l'allergie alimentaire. *Louvain Med.* 2002;121:241-5.

[24] Korol D, Kaczmarek M. Positive family history of allergy in children with hypersensitivity to cow's milk. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2001;7(5):966-70.

[25] Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005;116(4):869-75.

[26] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1999;104(2 Pt 1):457-61.

[27] Navarro J. Les allergies alimentaires en pédiatrie. *Objectif nutrition Hôpital Robert Debré AP/ H P Paris.* Mai 2000:3- 9.

[28] Ibsaine O. Incidence et facteurs de risque de l'allergie aux protéines du lait de vache en milieu urbain. Thèse de doctorat en sciences médicales spécialisées en pédiatrie: Alger 2010.

[29] Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.

[30] Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta paediatrica Scandinavica.* 1977;66(4):465-71.

[31] Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001;45(4):520-7.

[32] Kalach N, Bellaïche M, Dupont C. Antécédents familiaux d'atopie chez les nourrissons atteints d'allergie aux protéines de lait de vache : étude française de population communautaire (l'étude HERITAGE). *Journées Franco-phones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD).* 2016.

[33] Goldberg M, Eisenberg E, Elizur A, Rajuan N, Rachmiel M, Cohen A, et al. Role of parental atopy in cow's milk allergy: a population-based study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2013;110(4):279-83.

[34] Pyrhonen K, Hiltunen L, Kaila M, Nayha S, Laara E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2011;22(1 Pt 2):e124-32.

[35] Weill B, Batteux F. Immunopathologie et réactions inflammatoires. . Edition de Boeck Université. 2003;1 38-9.

[36] Savoy F, Nicolle DM, Rivier D, Chiavaroli C, Ryffel B, Quesniaux VF. Synthetic triacylated lipid A derivative activates antigen presenting cells via the TLR4 pathway and promotes antigen-specific responses in vivo. *Immunobiology.* 2006;211(10):767-77.

[37] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology.* 2003;4(4):330-6.

[38] Saïdi D, Heyman M, Kheroua O, Boudraa G, Bylsma P, Kerroucha R, et al. Jejunal response to beta-lactoglobulin in infants with cow's milk allergy. *Comptes rendus de l'Académie des sciences Serie III, Sciences de la vie.* 1995;318(6):683-9.

[39] Boudraa G, Benbouabdellah M, Mansour F, Boukhalda M, Touhami M. L'intolérance aux protéines du lait de vache. Analyse du recrutement d'un service de pédiatrie à Oran. *Journal Algérien Med.* 1996;Mai-juin : vol 6(n°3):142-4

[40] El Mecherfi K. Evaluation de l'immunoréactivité et de l'allergénicité des lactoprotéines bovines après hydrolyse enzymatique combinée à un traite-

ment micro-ondes. Intérêt des biopuces à allergènes dans la multi-détection des réponses IgE spécifiques chez des enfants poly sensibilisés aux protéines du lait de vache. Thèse de doctorat. Spécialité : Physiologie de la Nutrition et Sécurité Alimentaire : Oran. 2012.

[41]BoughellouthH, Benatallah L, Zidoune MNL. Prévalence de l'allergie aux

protéines du lait de vache chez des enfants âgés de moins de 3 ans de la ville de Constantine (Algérie). Revue Française d'Allergologie. Elsevier Masson SAS. 2015;182:1-5.

[41]Host A, Halken S. Primary preventionof food allergy in infants who are at risk. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2005;5(3):255-9.

