

Université de Montréal

Évaluation de la densité osseuse et du statut nutritionnel en vitamine D chez des
enfants prépubères avec allergie au lait non résolue

par

Vanessa Perrone

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès sciences (M.Sc.) en nutrition

Décembre, 2012

© Vanessa Perrone, 2012

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

Ce mémoire intitulé:

Évaluation de la densité osseuse et du statut nutritionnel en vitamine D chez des
enfants prépubères avec allergie au lait non résolue

présenté par :

Vanessa Perrone

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Olivier Receveur
Président-rapporteur

Dr Geneviève Mailhot
Directrice de recherche

Dr Anne Des Roches
Codirectrice

Dr Gilles Chabot
Membre du jury

Résumé

L'allergie au lait de vache (ALV) représente l'allergie alimentaire la plus fréquemment rencontrée durant l'enfance. Cette allergie a longtemps été reconnue comme transitoire mais des données récentes révèlent que celle-ci est persistante chez environ 15% des enfants qui en sont touchés durant l'enfance, posant ainsi un risque à leur santé. La présente étude examine 26 enfants avec ALV et 12 enfants contrôles recrutés au CHU Sainte-Justine durant l'hiver 2011-2012. L'objectif étant de comparer la densité minérale osseuse (DMO) et les niveaux sériques de 25(OH)D d'enfants prépubères avec ALV non résolue à un groupe contrôle d'enfants avec autres allergies alimentaires, en plus d'évaluer les apports en calcium et en vitamine D ainsi que l'adhérence à la supplémentation chez cette population.

La DMO lombaire (L₂-L₄) ne diffère pas significativement entre les groupes. Cependant, une faible densité osseuse, caractérisée par un score-Z entre -1,0 et -2,0 pour l'âge et le sexe, est détectée chez plus de 30% des enfants avec ALV et plus de 16% du groupe contrôle, sans allergie au lait. Tel qu'attendu, les apports en calcium sont significativement moins élevés chez les enfants avec ALV comparé au groupe contrôle, avec près de 90% de tous nos participants ne rencontrant pas les besoins pour l'âge en vitamine D. Plus de la moitié des enfants avec ALV présentent une concentration de 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L. Cependant, notre étude n'a décelé aucune différence entre les niveaux sériques de 25(OH)D des enfants avec ALV comparativement au groupe contrôle. Enfin, l'adhérence à la supplémentation est jugée adéquate chez plus de 75% de notre groupe d'enfants avec ALV, soit ≥ 4 journées par semaine, un facteur aussi associé à une meilleure atteinte de leurs apports nutritionnels en calcium et en vitamine D. Enfin, ces résultats soulignent l'importance de suivre la santé osseuse d'enfants avec ALV ainsi qu'avec allergies multiples, qui présentent un risque de faible densité osseuse. L'intervention nutritionnelle devrait suivre l'adhérence à la supplémentation chez les enfants avec ALV non résolue, afin d'optimiser les apports nutritionnels insuffisants en calcium et en vitamine D. **Mots-clés:** Allergie, Lait, Persistance, Densité Osseuse, Vitamine D, Calcium, Enfants prépubères, 25-hydroxyvitamine D.

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is the most frequent food allergy seen during childhood. Though usually recognized as transient, recent data suggest that the evolution of CMA has changed over time, having become more persistent and therefore, more capable of jeopardizing child growth and development. The following study included 26 children with proven CMA and 12 controls, recruited at Sainte-Justine hospital, during the winter of 2011-2012. The aim of this study was to compare bone density and vitamin D status (25(OH)D) in prepubertal children with CMA to a control group of children without milk allergy and to document calcium and vitamin D intake as well as the adherence to supplementation in this population.

Bone mineral density did not differ significantly between groups. However, low bone mass, as defined by a z score between -1,0 and -2,0 for gender and age, was detected in over 30% of cow's milk allergic children and in over 16% of allergic controls. Calcium intake was significantly lower in children with CMA. Overall, nearly 90% of our study population failed to meet daily recommended intakes for vitamin D, with over 50% of cow's milk allergic children presenting vitamin D status below 75 nmol/L. No difference was detected regarding vitamin D status between groups. Finally, the majority of children with CMA presented a good adherence to calcium and vitamin D supplementation, ≥ 4 days per week, a factor that was associated with a better overall dietary intake of these nutrients. It is therefore important to follow bone health of children with CMA as well as with multiple food allergies, as they present a risk for low bone mass during a period of skeletal growth. Nutrition interventions should monitor supplement adherence in children with CMA to optimize dietary intake of calcium and vitamin D, which are presently insufficient.

Keywords: Prepubertal children, Milk Allergy, Milk hypersensitivity, Cow's milk allergy, Persistent, Mineralization, Bone mass, Bone Density, Calcium, Vitamin D, 25-hydroxyvitamin-D

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des figures	x
Remerciements	xiii
Chapitre 1: Introduction	xiv
Chapitre 2: Recension des écrits	xvii
2.1 Généralités sur les allergies alimentaires	xvii
2.1.1 Définition de l'allergie alimentaire	xvii
2.1.2 Principaux allergènes	xvii
2.1.3 Nomenclature.....	xix
2.1.4 Prévalence des allergies alimentaires.....	xix
2.1.5 La tolérance orale	xxi
2.1.6 Réactions adverses au lait de vache.....	xxii
2.1.6.1 Allergie au lait non IgE-médiée	xxii
2.1.6.2 Intolérance au lactose.....	xxii
2.2 L'allergie au lait IgE-médiée	xxiii
2.2.1 Mécanisme	xxiii
2.2.2 Protéines allergènes du lait de vache	xxiv
2.2.3 Présentation clinique de l'allergie au lait de vache.....	xxv
2.2.4 Diagnostic	xxvi
2.2.4.1 Histoire médicale.....	xxvi
2.2.4.2 Tests cutanés	xxvi
2.2.4.3 Dosage sérique d'IgE spécifiques	xxvii
2.2.4.4 Test de provocation orale	xxvii
2.2.5 Traitement médical	xxvii
2.3 Prise en charge nutritionnelle	xxviii
2.3.1 Le rôle du nutritionniste	xxviii
2.3.2 L'évaluation nutritionnelle.....	xxix
2.3.2.1 Données anthropométriques	xxix
2.3.2.2 Données diététiques.....	xxix
2.3.3 Le traitement nutritionnel: La diète d'élimination du lait de vache	xxx
2.3.3.1 Sources de protéines de lait de vache	xxxi
2.3.4 L'adhérence au traitement nutritionnel	xxxii
2.4 Le métabolisme osseux	xxxiii
2.4.1 Composition et fonction de l'os	xxxiii
2.4.2 Le pic de masse osseuse	xxxiii
2.4.2.1 Déterminants de la masse osseuse	xxxiv
2.4.3 L'ostéoporose	xxxiv
2.4.3.1 Facteurs de risque de l'ostéoporose	xxxiv
Âge	xxxiv

<i>Histoire de fracture de fragilisation</i>	xxxv
<i>Histoire familiale d'ostéoporose</i>	xxxv
<i>Faible densité osseuse</i>	xxxv
<i>Autres facteurs</i>	xxxv
2.4.4 Les glucocorticoïdes et l'ostéoporose	xxxv
2.4.5 Paramètres de la santé squelettique	xxxvi
2.4.5.1 Densité minérale osseuse.....	xxxvi
2.4.5.2 Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).....	xxxvii
2.4.5.2.1 Interprétation de l'ostéodensitométrie par DXA.....	xxxvii
2.4.5.2.2 Considérations en pédiatrie	xxxviii
2.4.5.2 Marqueurs biologiques de la santé squelettique	xxxix
2.4.6 Fractures en pédiatrie	xl
2.5 La nutrition et la santé squelettique.....	xli
2.5.1 Le calcium.....	xli
2.5.1.1 Rôle biologique.....	xli
2.5.1.2 Homéostasie du calcium	xli
2.5.1.3 Le bilan calcique.....	xlii
2.5.1.4 Facteurs affectant l'absorption de calcium.....	xlii
<i>Quantité ingérée</i>	xlii
<i>Stade de vie</i>	xlii
<i>La caféine</i>	xlii
<i>L'alcool</i>	xlii
2.5.1.5 Facteurs affectant l'excrétion de calcium	xliii
<i>Sodium et protéines</i>	xliii
<i>Le phosphore</i>	xliii
<i>L'hypothèse de l'équilibre acido-basique</i>	xliii
2.5.1.6 Sources de calcium	xliv
2.5.1.7 Les apports nutritionnels de référence pour le calcium.....	xlv
2.5.1.8 Lacunes des nouvelles recommandations de calcium.....	xlvii
2.5.2 Le calcium et la santé osseuse.....	xlvii
2.5.3 L'élimination des produits laitiers et la santé osseuse	xlvii
2.5.4.1 Rôle biologique.....	xlviii
2.5.4.2.1 Exposition solaire	xliv
2.5.4.2.2 Sources alimentaires	xliv
2.5.4.3 Formes et photobiogenèse	l
2.5.4.4 Absorption et métabolisme	l
2.5.5 Marqueurs du statut nutritionnel en vitamine D.....	l
2.5.5.1 25(OH)D	l
2.5.5.2 1,25(OH) ₂ D.....	li
2.5.5.3 Interprétation du statut nutritionnel.....	li
2.5.6 Les apports nutritionnels de référence pour la vitamine D.....	li
2.5.6.1 Déficience en vitamine D	lii
2.5.6.2 Populations à risque d'insuffisance	liii
<i>Insuffisance alimentaire</i>	liii
<i>Synthèse cutanée inefficace</i>	liii
<i>Allaitement</i>	liv
<i>Malabsorption ou métabolisme de vitamine D compromis</i>	liv
2.5.7 Statut nutritionnel en vitamine D et la santé osseuse	liv
2.5.8 Statut nutritionnel en vitamine D optimal	lv
2.5.9 Autres facteurs nutritionnels et métabolisme osseux.....	lvi
2.6 Conséquences de l'allergie au lait de vache	lvii
2.6.1 Effet sur la croissance et sur les apports nutritionnels	lvii
2.6.2 Effet sur la densité osseuse.....	lix

2.6.3 Effet sur le risque de fracture	lxi
2.6.4 Effet sur le statut nutritionnel en vitamine D	lxi
2.7 Évolution clinique de l'allergie au lait de vache	lxiii
2.7.1 Évolution classique	lxiii
2.7.2 Une nouvelle problématique: la persistance de l'allergie au lait de vache	lxiii
2.8 Synthèse	lxv
Chapitre 3: Problématique, hypothèse, objectifs et questions de recherche.....	lxvi
3.1 Problématique	lxvi
3.2 Hypothèse	lxvi
3.4 Objectifs.....	lxvii
3.5 Questions de recherche.....	lxvii
3.6 Pertinence de l'étude.....	lxviii
Chapitre 4: Méthodologie.....	lxix
4.1 Devis de recherche.....	lxix
4.2 Population à l'étude et recrutement	lxix
4.2.1 Critères d'inclusion.....	lxix
4.2.2 Critères d'exclusion.....	lxix
4.2.3 Taille de l'échantillon	lxx
4.3 Collecte de données	lxxi
4.3.1 Évaluation de la densité minérale osseuse.....	lxxi
4.3.2 Évaluation du statut nutritionnel en vitamine D	lxxi
4.3.3 Évaluation des apports en calcium et en vitamine D	lxxii
4.3.4 Évaluation de l'adhérence à la supplémentation	lxxiii
4.4 Analyses statistiques	lxxiv
4.5 Budget	lxxiv
4.6 Considérations éthiques	lxxiv
Chapitre 5: Résultats.....	lxxv
5.1 Caractérisation de la population à l'étude	lxxv
5.2 Densité osseuse lombaire.....	lxxx
5.3 Statut nutritionnel en vitamine D	lxxxiv
5.3.1 Apports nutritionnels.....	lxxxiv
5.4 Adhérence à la supplémentation	lxxxvii
Chapitre 6: Discussion	lxxxix
6.1 Interprétation des résultats	lxxxix
6.1.1 Population à l'étude.....	lxxxix
6.1.2 Densité osseuse	xc
6.1.3 Statut nutritionnel en vitamine D	xcii
6.1.4 Apports nutritionnels.....	xciii
6.1.4.1 Apports en vitamine D.....	xciii
6.1.4.2 Apports en calcium.....	xciv
6.2 Forces et limites	xcvii
Chapitre 7: Conclusion et pistes de recherche.....	xcviii
Bibliographie.....	xcix
Annexes	Error! Bookmark not defined.

Liste des tableaux

Tableau I - Prévalence de l'allergie alimentaire en Amérique du Nord.....	6
Tableau II - Principales protéines du lait de vache.....	10
Tableau III - Symptômes associés à l'allergie au lait de vache.....	11
Tableau IV - Sources de protéines de lait vache.....	17
Tableau V - Apports nutritionnels de référence pour le calcium.....	32
Tableau VI - Apports nutritionnels de référence pour la vitamine D.....	38
Tableau VII - Statut nutritionnel en vitamine D selon les niveaux sériques de 25(OH)D.....	41
Tableau VIII - Caractéristiques descriptives de la population à l'étude.....	65
Tableau IX - Caractéristiques descriptives des groupes à l'étude.....	66
Tableau X - Anthropométrie et composition corporelle des groupes.....	67
Tableau XI - Caractérisation de la densité minérale osseuse des groupes.....	69
Tableau XII - Corrélation entre les paramètres du statut osseux et certains facteurs prédictifs pour la population à l'étude.....	70
Tableau XIII - Corrélation entre les paramètres du statut osseux et certains facteurs prédictifs chez les enfants allergiques au lait.....	70
Tableau XIV - Statut nutritionnel en vitamine D (25(OH)D) des groupes.....	73
Tableau XV - Apports nutritionnels en calcium et vitamine D des groupes.....	73
Tableau XVI - Apports nutritionnels d'enfants avec allergie au lait de vache selon la réception de conseils nutritionnels.....	74
Tableau XVII - Adhérence à la supplémentation chez les enfants avec allergie au lait de vache.....	75

Tableau XVIII - Atteinte des ANR en calcium et vitamine D chez les enfants avec allergie au lait selon l'adhérence à la supplémentation.....	75
--	----

Liste des figures

Figure 1 - Nomenclature proposée pour l'hypersensibilité alimentaire.....	5
---	---

Liste des sigles et abréviations

>	Plus grand que
<	Plus petit que
\leq	Plus petit ou égal à
\geq	Plus grand ou égal à
al.	Collaborateurs
ALV	Allergie au lait de vache
ANRef	Apports nutritionnels de référence
DXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
BMD	<i>Bone mineral density</i>
BMC	<i>Bone mineral content</i>
BMAD	<i>Bone mineral apparent density</i>
CMO	Contenu minéral osseux
DMO	Densité minérale osseuse
g	Gramme
kd	Kilodalton
Kg	Kilogramme
kUA	<i>Kilounits of antibody</i>
lb	Livres
m	Mètre
mg	Milligramme
n	Nombre de sujets
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
nmol	Nanomoles

p	Degré de signification
SALV	Sans allergie au lait de vache
UI	Unités Internationales

Remerciements

« La reconnaissance est la mémoire du coeur. »

- *Hans Christian Andersen*

Merci à ma directrice de recherche, Dr Geneviève Mailhot, pour sa disponibilité, ses précieux conseils et surtout, pour son support tout au long de mon cheminement.

Mille mercis à Dr Anne Des Roches, qui m'a accueillie sans hésiter à sa clinique d'allergie, qui a gracieusement accepté le rôle de co-directrice de recherche et sans qui ce projet n'aurait pu être réalisé.

J'aimerais aussi remercier Dr Louis Paradis, qui m'a grandement assisté durant le processus de recrutement. Aussi, un mot de remerciement à toute l'équipe de la clinique d'allergie et du service d'imagerie médicale du CHU Sainte-Justine pour avoir facilité la coordination de ce projet.

Mom, Dad, Claudia and Cosimo, thank you for your constant support and for bringing me balance throughout this journey. This accomplishment is yours, as much as it is mine.

Finalement, merci à tous nos petits participants, vous êtes la motivation principale derrière ce travail.

Chapitre 1: Introduction

L'allergie au lait de vache (ALV) représente l'allergie alimentaire la plus fréquemment rencontrée durant l'enfance, affectant entre 2 et 3% des enfants âgés de moins de 1 an (1, 2). Cette allergie a longtemps été reconnue comme transitoire, comme en témoigne une étude de cohorte parue en 1990 et qui rapporte la perte de cette allergie chez 87% des enfants à l'âge de 3 ans (2). Toutefois, des données récentes révèlent que l'évolution clinique de cette allergie est changeante (1) pouvant persister jusqu'à l'adolescence dans environ 15% des cas (1, 3) voire même jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, l'allergie au lait n'est plus seulement transitoire, elle est maintenant considérée comme une condition pouvant être persistante chez un nombre significatif d'enfants, posant un risque à leur santé et à leur croissance (3, 4).

Chez les enfants allergiques, la diète d'élimination visant à retirer l'allergène de l'alimentation demeure, à ce jour, le traitement de choix jusqu'à la résolution de l'allergie. Toutefois, ces diètes d'élimination parfois très restrictives, mettent les enfants à risque d'un apport inadéquat en certains nutriments. Chez les enfants, le lait de vache et autres produits laitiers procurent entre 57 et 63% des apports en calcium (5). Par conséquent, la diète d'élimination chez les enfants avec allergie au lait rend cette population à risque d'un apport inadéquat (6) et une supplémentation en calcium et en vitamine D s'avère nécessaire dans certains cas (7).

Le calcium est le principal constituant minéral de l'os. En période de croissance, l'apport alimentaire en calcium sert au maintien d'un bilan calcique positif, nécessaire pour optimiser l'acquisition de masse osseuse dictée par le potentiel génétique (8-11) mais aussi par de nombreux facteurs nutritionnels (12) et hormonaux (13, 14), de même que par l'activité physique (15-17). Il a clairement été établi que l'acquisition de la masse osseuse pendant les années de croissance est le facteur préventif le plus important pour la santé osseuse au cours de la vie adulte (18, 19). Enfin, le pic de masse osseuse est reconnu comme un facteur déterminant du risque d'ostéoporose et par conséquent, du risque de fracture à l'âge adulte (20).

La vitamine D est un nutriment liposoluble qui favorise l'absorption intestinale de calcium et maintient les niveaux sériques de calcium et de phosphore stables afin d'assurer une minéralisation osseuse adéquate (21). De plus, la suffisance en vitamine D prévient l'apparition du rachitisme auprès des enfants et de l'ostéomalacie chez les adultes (21). La principale source de vitamine D est non alimentaire, résultant d'un processus de photobiogenèse au niveau du derme et de l'épiderme. Au Québec, le risque d'insuffisance en vitamine D est accru par notre positionnement géographique nordique (21), d'où la fortification obligatoire du lait de vache en vitamine D.

La concentration sérique de 25-hydroxyvitamine-D (25(OH)D) est reconnue comme étant le meilleur indicateur du statut nutritionnel en vitamine D (21). Cette mesure reflète l'apport cumulatif de vitamine D provenant de l'exposition solaire et de l'alimentation. Selon un récent rapport de *l'Institute of Medicine*, un niveau sérique inférieur à 30 nmol/L serait associé à une déficience en vitamine D, pouvant mener au rachitisme ou à l'ostéomalacie (21). *Ostéoporose Canada* recommande un niveau sérique de 25(OH)D supérieur à 75 nmol/L, seuil jugé optimal pour la santé osseuse et pour réduire le risque de fracture (22).

Les facteurs susceptibles de diminuer le niveau plasmatique de 25(OH)D chez les Canadiens sont, entre autres, la vie à une latitude élevée et l'apport alimentaire insuffisant (23). Ceci soulève donc la question du statut en vitamine D d'enfants québécois avec ALV persistante, une population davantage à risque par une insuffisance alimentaire prolongée.

Il a déjà été documenté que les enfants avec ALV présentent une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (24) et que les individus suivant une diète d'élimination pour les produits laitiers présentent une taille diminuée ainsi qu'une santé squelettique affaiblie (25). De plus, un apport insuffisant en produits laitiers durant l'enfance a été associé à un risque plus élevé de fractures (26) et dans le cas de l'ALV, elle a été associée à un risque accru de fractures chez les filles (27).

En raison de la consommation d'une diète d'élimination sur une période prolongée, il nous est apparu pertinent d'évaluer la santé osseuse ainsi que le statut nutritionnel en vitamine D d'enfants présentant cette nouvelle condition qu'est l'allergie au lait persistante et de les comparer à un groupe d'enfants-contrôles. De plus, compte tenu de l'importance de la supplémentation auprès de cette population, il s'avère primordial de caractériser l'adhérence à ce traitement nutritionnel chez les enfants avec allergie au lait, facteur n'ayant jamais été décrit précédemment. Ce mémoire a donc pour objectif d'évaluer la DMO et le statut nutritionnel en vitamine D d'enfants prépubères avec allergie au lait non résolue.

Chapitre 2: Recension des écrits

Cette recension des écrits sur l'ALV, la santé osseuse et la vitamine D servira à illustrer la problématique actuelle ainsi que la pertinence de la présente étude. Celle-ci a été effectuée via le moteur de recherche *Pubmed* utilisant les mots clés « *Milk allergy* », « *Milk hypersensitivity* », « *Cow's milk allergy* », « *Persistent* », « *Mineralisation* », « *Bone mass* », « *Bone density* », « *Vitamin D* », « *25OHD* » et « *25-hydroxyvitamin-D* ».

2.1 Généralités sur les allergies alimentaires

2.1.1 Définition de l'allergie alimentaire

Les allergies alimentaires représentent un problème de santé publique majeur et pour lequel aucun traitement médical n'existe. En effet, vivre avec une allergie alimentaire représente un défi de taille pour les individus touchés puisque les conséquences de cette affection peuvent être graves, voire mortelles dans certains cas.

Selon les récentes lignes directrices du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), une *allergie* est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique en réaction à un *allergène* (28). Ce mécanisme peut être à médiation d'anticorps immunoglobuline E (IgE-médiée) ou à médiation cellulaire (non IgE-médiée). Parmi les affections pouvant être d'origine IgE-médiées, notons l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique (eczéma) et bien sûr, les allergies alimentaires. *L'allergie alimentaire* est définie comme une réaction immunitaire spécifique et reproductible suite à l'exposition à un allergène alimentaire.

2.1.2 Principaux allergènes

On appelle *allergène* le constituant alimentaire spécifique, souvent la fraction protéique de l'aliment, qui est reconnu par les cellules immunitaires et qui engendre une réaction allergique et la survenue de manifestations cliniques.

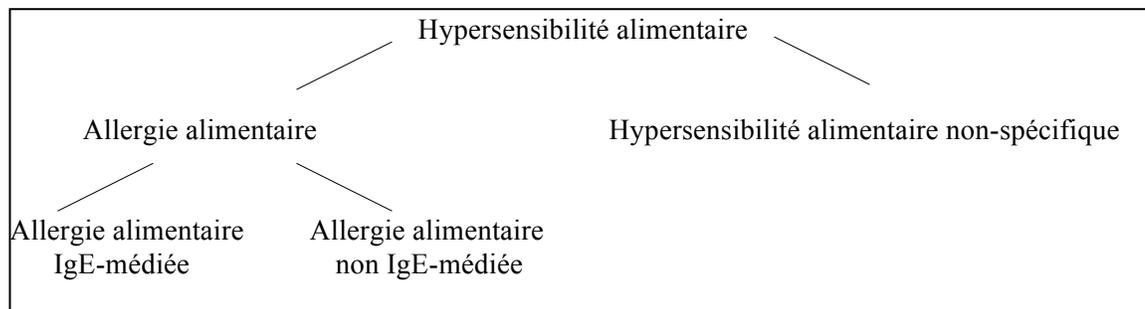
On dénombre au-delà de 170 aliments capables de provoquer une réaction allergique IgE-médiée (28), cependant, seulement huit allergènes alimentaires seraient responsables de la majorité des réactions adverses. Parmi ceux-ci on compte le lait, les

oeufs, les arachides, les noix, le poisson, les fruits de mer, le blé et le soya (29). Ces allergènes partagent certaines caractéristiques; ils sont tous des glycoprotéines hydrosolubles, ils varient entre 10 à 70 kd en terme de grosseur et sont tous stables à la chaleur, aux variations de pH et aux protéases.

2.1.3 Nomenclature

Dans un rapport émis par le *European Academy for Allergy and Clinical Immunology* et l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS), une révision de la nomenclature pour les réactions allergiques est proposée et illustrée à la figure I (30).

Figure I. Nomenclature proposée pour l'hypersensibilité alimentaire (30)



Le terme *hypersensibilité alimentaire* est proposé pour chapeauter toute réaction adverse causée par une exposition à un allergène alimentaire. Il en suit une distinction entre l'*allergie alimentaire*, qui implique un mécanisme immunologique et l'*hypersensibilité alimentaire non-spécifique*, un terme qui exclut tout mécanisme immunitaire.

2.1.4 Prévalence des allergies alimentaires

Selon un récent rapport, 7 % des Canadiens déclarent souffrir d'allergies alimentaires (31), une prévalence auto-rapportée qui est supérieure à celle réellement présente. En Amérique du Nord, la prévalence des allergies alimentaires serait plutôt de 5% chez l'enfant et de 3 à 4% chez l'adulte (29). Au Québec, les allergies alimentaires touchent donc plus 300 000 personnes et près de 12 000 enfants fréquentant les garderies ainsi que 53 000 élèves d'âge scolaire (32). Le tableau I illustre la prévalence des allergies alimentaires en Amérique du Nord, selon les huit principaux allergènes, chez l'enfant et chez l'adulte.

Tableau I. Prévalence de l'allergie alimentaire en Amérique du Nord (29)

Prévalence	Enfants	Adultes
Lait	2.5%	0.3%
Oeuf	1.5%	0.2%
Arachides	1%	0.6%
Noix	0.5%	0.6%
Poissons	0.1%	0.4%
Crustacés ou mollusques	0.1%	2%
Blé, soya	0.4%	0.3%
Sésame	0.1%	0.1%
Globale	5%	3 à 4%

De nouvelles données suggèrent un accroissement de l'incidence et de la prévalence des allergies alimentaires. Cependant, il est important de souligner la difficulté à tirer des conclusions relatives à cette hausse de prévalence compte tenu de certaines variations méthodologiques observées dans la littérature: la définition de l'allergie alimentaire, les critères diagnostics employés, l'interprétation des résultats et la population étudiée (33). Par conséquent, l'hétérogénéité des études épidémiologiques rend difficile l'interprétation de la prévalence réelle des allergies alimentaires (34). Ceci est bien illustré dans la méta-analyse de 51 études menée par *Rona et al.* sur la prévalence des allergies alimentaires. Ils rapportent un taux de prévalence de 3 à 35% s'il est question d'allergie auto-rapportée, comparé à un taux plus modeste de 1 à 10,8% pour l'allergie confirmée objectivement, soit par dosage d'IgE spécifiques, tests cutanés ou test de provocation orale (35). Similairement, dans une étude menée par *Woods et al.*, la prévalence de l'ALV était 10 fois plus élevée lorsque celle-ci était auto-rapportée plutôt que vérifiée cliniquement (36).

Néanmoins, il demeure bien documenté que la prévalence des allergies alimentaires est à la hausse, et ce, depuis les 10 à 20 dernières années (29, 33, 34, 37). Notamment, entre 1997 et 2007, la prévalence des allergies alimentaires auto-rapportées aurait augmenté de 18% chez les jeunes âgés de moins de 18 ans (37).

Bien que plusieurs théories aient été proposées, la cause exacte de cet accroissement demeure inconnue. La prévalence des allergies alimentaires varie selon plusieurs facteurs dont l'âge, la prédisposition génétique, l'histoire d'exposition aux allergènes alimentaires et la présence de maladies atopiques (29). Outre ces facteurs, des études épidémiologiques ont identifié certaines causes environnementales ayant pu favoriser le développement des allergies alimentaires.

La théorie «hygiéniste» avance que la réduction à l'exposition bactérienne et infectieuse ait mené à l'évolution du système immunitaire vers un profil susceptible au développement de réactions allergiques IgE-médiées (38). D'autres théories portent sur les changements alimentaires ayant pu affecter la prévalence des allergies alimentaires. Parmi celles-ci, l'hypothèse de la vitamine D propose qu'une déficience en vitamine D contribuerait à un risque accru d'allergies (39), notamment selon le fort gradient nord-sud observé pour la prescription d'EpiPen aux États-Unis. L'hypothèse des acides gras, quant à elle, postule que la hausse de la consommation d'huiles riches en acides gras oméga-6 avec, en parallèle, une diminution d'acides gras oméga-3, ait contribué à l'augmentation des maladies atopiques (38). Enfin, la transformation alimentaire est aussi proposée comme cause, notamment puisque certaines transformations alimentaires augmenteraient l'allergénicité de certains aliments (29).

2.1.5 La tolérance orale

Le tractus gastro-intestinal est tapissé de cellules épithéliales formant une barrière physiologique et immunologique qui empêche l'entrée d'antigènes étrangers. Durant l'enfance, l'immaturation de cette barrière est caractérisée par une plus grande perméabilité de la muqueuse intestinale. Par conséquent, les jeunes sont davantage susceptibles aux infections gastro-intestinales et aux allergies alimentaires dans leurs premières années de vie (29). Ce phénomène expliquerait la tendance décroissante de l'allergie alimentaire observée de l'enfance à l'âge adulte. La barrière gastro-intestinale joue un rôle dans le phénomène de la tolérance orale, soit la suppression de toute réaction immunitaire à la rencontre d'antigènes inoffensifs (34). Lorsque l'organisme ne survient pas à atteindre une tolérance orale normale, il en résulte une allergie

alimentaire où le système immunitaire identifie, à tort, un allergène inoffensif comme étant un intrus.

2.1.6 Réactions adverses au lait de vache

2.1.6.1 Allergie au lait non IgE-médiée

L'allergie au lait non IgE-médiée est caractérisée par une réaction pouvant survenir plusieurs heures après l'exposition à l'allergène et se distingue de l'allergie IgE-médiée par l'exclusion d'IgE spécifiques (40). Bien que le mécanisme exact soit mal connu, l'allergie au lait non IgE-médiée impliquerait les cellules-T et engendrerait des symptômes d'ordre gastro-intestinaux et non l'anaphylaxie, qui n'est pas caractéristique de cette affection allergique.

2.1.6.2 Intolérance au lactose

Souvent confondues, l'allergie au lait et l'intolérance au lactose sont deux désordres distincts, qui s'expliquent par différents mécanismes. L'intolérance au lactose n'est pas une allergie alimentaire mais plutôt une hypersensibilité alimentaire non-spécifique, qui n'implique pas le système immunitaire. Il s'agit d'un désordre métabolique causé par la déficience de l'enzyme intestinale *lactase* et qui cause des symptômes gastro-intestinaux 30 minutes à 2 heures post-ingestion (40). L'intolérance au lactose est rare durant l'enfance avec une prévalence qui augmente à l'adolescence et à l'âge adulte.

2.2 L'allergie au lait IgE-médiée

2.2.1 Mécanisme

Le développement de l'allergie au lait IgE-médiée se déroule en deux phases. La première phase de *sensibilisation allergique* a lieu lorsque le système immunitaire produit, à tort, des anticorps IgE-spécifiques aux protéines de lait de vache (40). Cette première sensibilisation à l'aliment a lieu principalement par voie orale ou cutanée (41). Suite à la première exposition au lait de vache, les protéines sont internalisées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui interagissent avec les lymphocytes T et signalent la transformation de lymphocytes B en cellules sécrétrices d'anticorps IgE. Ces IgE spécifiques aux protéines de lait de vache, entrent en circulation et viennent armer les mastocytes et basophiles qui présenteront dès lors, un récepteur aux allergènes spécifiques à leur surface. Bien que l'on retrouve des mastocytes un peu partout à travers le corps, ceux-ci sont principalement localisés dans les tissus propices aux réactions allergiques dont le nez, les poumons, la peau et le tractus gastro-intestinal.

La seconde phase du développement de l'ALV IgE-médiée est celle de *l'activation* et survient uniquement lors de la réexposition à l'allergène. Suite à l'ingestion de protéines de lait de vache, les IgE spécifiques à la surface du mastocyte entrent en contact avec l'allergène causant leur dégranulation, suivi par la libération d'histamine et de médiateurs inflammatoires qui causent une réaction allergique immédiate (40). Puisqu'un individu peut avoir une sensibilisation allergique sans jamais avoir présenté de symptômes cliniques, la présence d'IgE spécifiques n'est pas suffisante pour poser un diagnostic d'allergie alimentaire (28). Pour déclarer la présence d'allergie alimentaire, un individu doit présenter des symptômes suite à la réexposition à l'aliment en question.

2.2.2 Protéines allergènes du lait de vache

Au-delà de 30 protéines présentes dans le lait de vache ont été impliquées dans le processus allergique et même au sein de la population allergique, il existe une hétérogénéité quant aux protéines responsables de leurs réactions adverses (40). Les principales protéines du lait de vache sont présentées dans le tableau II.

Tableau II. Principales protéines du lait de vache (40)

Protéine	Quantité (mg/mL)
α -lactalbumine	1.2
α -s1-caséine	11.6
α -s2-caséine	3.0
β -caséine	9.6
κ -caséine	3.6
γ -caséine	1.6
immunoglobulines	0.6
lactoferrine	0.3
β -lactoglobulines	3.0
albumine	0.4
autres	0.6

Il est possible de présenter une réaction d'hypersensibilité à plusieurs aliments ayant des protéines homologues. Certains allergènes animaux (caséines et tropomyosines) sont partagés à travers les espèces, et donc, l'individu allergique au lait de vache est à risque d'une réaction adverse au lait d'une autre espèce animale, phénomène reconnu comme l'allergie croisée (42). En présence d'une ALV IgE-médiée, le risque d'allergie croisée avec le boeuf est de 10%, le lait de chèvre 92% et le lait de jument 4% (42).

2.2.3 Présentation clinique de l'allergie au lait de vache

Lors d'une réaction allergique au lait de vache, le relâchement de médiateurs inflammatoires peut engendrer divers symptômes, affectant divers organes (43). L'anaphylaxie est une réaction généralisée affectant deux systèmes physiologiques ou plus et est susceptible de provoquer la mort en absence de traitement. Il s'agit de la manifestation la plus sévère de l'ALV, survenant dans les secondes ou jusqu'à 2 heures suivant l'exposition. Les symptômes associés à l'ALV IgE-médiée sont présentés dans le tableau III.

Tableau III. Symptômes associés à l'ALV (43)

Organe cible	Symptômes
Tractus gastro-intestinal	Vomissements Nausées Diarrhée Constipation Rectorragie Oedème pharyngé Picotement des lèvres et de la bouche
Cutané	Urticaire Dermatite atopique (eczéma) Angio- œdème
Respiratoire	Rhinoconjonctivite Sifflement Toux ou difficulté respiratoire Oedème des cordes vocales avec changement de la voix
Système cardio-vasculaire	Hypotension avec altération de l'état de conscience
Généralisé	Anaphylaxie

Enfin, l'asthme et la dermatite atopique sont des affections courantes du profil clinique des enfants avec ALV (44). En effet, il est estimé qu'environ 30 % des enfants souffrant de dermatite atopique modérée à sévère, ne répondant pas à un traitement médical optimisé, auraient une allergie alimentaire associée, dont l'ALV (45).

2.2.4 Diagnostic

2.2.4.1 Histoire médicale

L'évaluation clinique d'un enfant avec suspicion d'allergie alimentaire débute avec une histoire médicale et familiale complète (28). Lorsqu'un parent ou fratrie est atteint d'une maladie atopique, le risque de développer une allergie alimentaire est de 20-40% et augmente à 40-60% lorsque les deux parents, ou un parent et une fratrie, présentent une maladie atopique (43). L'histoire médicale sert à effectuer le diagnostic différentiel, à déterminer l'allergène responsable des symptômes encourus et à caractériser la pathophysiologie sous-jacente, IgE-médiée (réaction immédiate) ou non IgE-médiée (réaction tardive), pour ensuite déterminer les tests diagnostics appropriés (29). La collecte de données auprès de l'enfant et de ses parents tentera d'évaluer les symptômes, l'aliment causal, la quantité ingérée, la forme de l'aliment (cru ou cuit) ainsi que le laps de temps entre l'ingestion et l'apparition de symptômes.

2.2.4.2 Tests cutanés

Le test cutané d'allergie (*skin prick test*) est utilisé pour permettre l'identification de l'allergène provoquant les réactions IgE-médiées (28). Ce test est un outil diagnostic permettant d'évaluer la présence d'IgE spécifiques, en présentant une quantité de l'allergène spécifique à la peau, suivi d'une légère scarification, pour provoquer une réaction contrôlée. Un résultat est considéré positif lorsque le diamètre de la papule induite par ce test est ≥ 3 mm comparé à un contrôle, indiquant la présence d'IgE spécifiques à la surface des mastocytes cutanés (28). Malgré la bonne valeur prédictive négative de ce test ($> 90\%$), un résultat positif ne confirme que la sensibilisation à l'allergène et non forcément la présence d'allergie (29). Les résultats doivent être jumelés avec l'histoire médicale du patient ou être confirmés par une provocation orale ou selon les symptômes, une épreuve d'élimination et de réintroduction, pour justement diagnostiquer l'allergie alimentaire.

2.2.4.3 Dosage sérique d'IgE spécifiques

Le dosage sérique d'IgE spécifiques est une autre méthode permettant d'évaluer la présence d'allergies alimentaires IgE-médiées. Comme les tests cutanés, un résultat positif n'indique qu'une sensibilisation allergique, pouvant exister sans manifestation clinique d'allergie et ne devrait donc pas être utilisé seul pour le diagnostic de l'allergie alimentaire (46). Des niveaux élevés d'IgE spécifiques sont corrélés à une plus grande possibilité de réaction clinique, bien qu'un résultat négatif puisse aussi engendrer une réaction clinique dans 10 à 25% des cas (29). En présence d'un résultat négatif mais d'une histoire médicale indicative d'une allergie alimentaire, un test de provocation orale est de mise pour confirmer le diagnostic et conseiller adéquatement le patient (28).

2.2.4.4 Test de provocation orale

Une réaction allergique suivant l'ingestion d'un allergène alimentaire est hautement spécifique, d'où l'intérêt du test de provocation orale. Le test de provocation orale consiste à faire ingérer des doses progressives de l'allergène sur une période de deux heures, jusqu'à l'atteinte de la portion pour l'âge, sous supervision médicale (28). Le test est interrompu à l'apparition de symptômes cliniques objectifs, indiquant un test positif.

Le test de provocation orale contrôlé et à double insu est le *gold standard* pour le diagnostic de l'allergie alimentaire (28). Il s'agit d'un test hautement précis et sensible, mais qui est contre-indiqué chez des patients ayant vécu des réactions allergiques sévères. Ce test est surtout indiqué dans le cas de diagnostic incertain et permet aussi de détecter la guérison de l'allergie afin de ne pas prolonger la diète d'élimination inutilement.

2.2.5 Traitement médical

Les allergies alimentaires sont un réel défi dans la communauté médicale par l'inexistence de traitement pharmacologique permettant de prévenir la réaction allergique alimentaire. Bien que beaucoup de travaux de recherches soient en cours

pour le développement de thérapies immunitaires pour le traitement des allergies alimentaires (34), la pierre angulaire du traitement demeure, pour l'instant, l'élimination et l'évitement absolu de l'allergène alimentaire. Divers médicaments sont employés dans l'optique de soulager les symptômes associés aux allergies, notamment les anti-histaminiques qui sont utilisés dans les cas de syndrômes d'allergie orale ou de manifestations cutanées d'allergies IgE-médiées. Puis, l'administration immédiate d'épinephrine demeure le traitement clé dans le cas d'anaphylaxie pour contrôler les symptômes généralisés.

2.3 Prise en charge nutritionnelle

Suite à son diagnostic, le traitement de l'allergie alimentaire consiste à l'élimination stricte des aliments allergènes et de leurs dérivés, ainsi que des traces. L'objectif premier du traitement nutritionnel en allergies alimentaires est d'assurer la croissance et le développement adéquat chez l'enfant ainsi que la prévention de déficiences nutritionnelles chez l'adulte tout en évitant le contact avec l'allergène (47).

2.3.1 Le rôle du nutritionniste

Le risque de déficiences nutritionnelles ou de malnutrition chez l'individu allergique est diminué lorsqu'on a enseigné à celui-ci la diète d'élimination, les alternatives possibles et qu'il est suivi à court et à long terme (48). Le nutritionniste spécialisé en allergies alimentaires est la personne la plus en mesure d'assurer cet encadrement, raison pour laquelle il est un atout pour l'allergologue et pour l'individu allergique (48). En effet, il est démontré qu'un encadrement nutritionnel par un nutritionniste améliore l'apport en certains nutriments chez les enfants avec allergies alimentaires (7).

Le nutritionniste est chargé de procurer de l'information véridique au patient et à son entourage en relation à l'allergie, de répondre aux questions liées à l'alimentation, de suivre les expositions accidentelles ainsi que l'évolution de l'allergie du patient afin d'adapter le traitement nutritionnel et ainsi augmenter l'adhérence et la qualité de vie de la personne affectée.

2.3.2 L'évaluation nutritionnelle

L'évaluation nutritionnelle est la première intervention du nutritionniste en nutrition clinique et consiste à recueillir, vérifier et interpréter les données anthropométriques, diététiques, biochimiques et psychosociales dans le but de déterminer le plan de traitement nutritionnel (49). En premier lieu, la confirmation d'une allergie alimentaire par un test diagnostique valide est nécessaire puisqu'une diète d'élimination stricte s'impose. Suivant le diagnostic de l'allergie alimentaire par l'allergologue, le nutritionniste effectue l'évaluation nutritionnelle du patient ainsi que l'enseignement de la diète d'élimination, soit la principale thérapie pour l'allergie alimentaire (29).

2.3.2.1 Données anthropométriques

Les données anthropométriques sont recueillies lors de l'évaluation initiale et de façon régulière pour documenter l'évolution du patient (49). Pour surveiller la croissance chez les enfants atteints d'allergies alimentaires, il est important de mesurer avec précision le poids, la taille et la circonférence crânienne dans le cas d'enfants âgés de moins de 3 ans. Ces mesures doivent être prises de façon sérieuse et être consignées sur des courbes de croissances validées, pour bien interpréter le profil de croissance de l'enfant.

2.3.2.2 Données diététiques

Les données diététiques recueillies durant l'évaluation nutritionnelle incluent l'histoire pondérale, le relevé des apports alimentaires récents et/ou habituels, la prise de suppléments de vitamines ou minéraux, la pratique d'activité physique et la prise de médicaments (49). Les habitudes alimentaires sont évaluées soit par relevé alimentaire de 24 heures, par relevé d'une journée typique, par la tenue d'un journal alimentaire pendant 2 à 7 jours ou par questionnaire de fréquence (49). Les apports en macronutriments, vitamines et minéraux sont ensuite analysés en fonction des besoins pour l'âge et le sexe, selon les Apports Nutritionnels de Référence (ANRef).

L'histoire diététique de la personne atteinte d'allergies alimentaires doit aussi tenter d'identifier les aliments, ingrédients ou habitudes de vie mettant cet individu à risque

d'exposition accidentelle à l'allergène alimentaire (48). Un suivi nutritionnel est indiqué 1 mois suivant le diagnostic de l'allergie alimentaire pour détecter et corriger tout problème nutritionnel ou pratique inadéquate et un suivi annuel avec un nutritionniste est recommandé à l'aide d'un journal alimentaire (6). Enfin, il est important de faire le suivi du diagnostic de l'allergie alimentaire afin de faciliter la réintroduction des aliments tolérés et éviter le prolongement d'une diète d'élimination inutilement.

2.3.3 Le traitement nutritionnel: La diète d'élimination du lait de vache

En cas d'ALV confirmée, des restrictions alimentaires s'imposent pour corriger les symptômes. La diète d'élimination consiste à éliminer et éviter l'allergène, ses dérivés et ses traces. L'enseignement détaillé de cette diète au patient et aux parents est nécessaire pour maximiser l'adhérence et assurer une alimentation nutritionnellement adéquate. La diète d'élimination doit être expliquée soigneusement et doit inclure les aliments à éviter, la lecture d'étiquettes nutritionnelles, les stratégies pour réduire la contamination croisée, la préparation d'aliments à domicile, les sources cachées d'allergènes alimentaires tout en proposant des alternatives alimentaires pour rencontrer les besoins nutritionnels de l'individu (6). Dans certains cas, la supplémentation est nécessaire pour certains enfants selon leur apports alimentaires au moment de l'évaluation nutritionnelle, notamment pour le fer, calcium et vitamine D (50).

2.3.3.1 Sources de protéines de lait de vache

Le lait de vache est présent sous multiples formes et est omniprésent dans l'offre alimentaire. Le tableau IV liste les aliments et ingrédients à éviter pour l'individu allergique au lait (51).

Tableau IV. Sources de protéines de lait vache

Sources courantes	<ul style="list-style-type: none"> • Beurre, babeurre • Crème, crème glacée • Crème sure 	<ul style="list-style-type: none"> • Fromage • Ghee 	<ul style="list-style-type: none"> • Kéfir • Koumis • Yogourt
Sources probables	<ul style="list-style-type: none"> • Aliments enrobés de pâte/frits • Assaisonnements • Barres de chocolat • Céréales, biscuits, craquelins • Chocolat • Colorant caramel, essence de caramel • Consommés et bouillons • Desserts 	<ul style="list-style-type: none"> • Farine à teneur élevée en protéines • Fromage de soja • Glaçage • Margarine • Mélanges pour boissons maltées • Pâtés et saucisses • Pizzas • Aliments préparés congelés • Pommes de terre préparées • Produits de boulangerie 	<ul style="list-style-type: none"> • Sauces • Soupes, mélanges à soupes, • Substituts de matières grasses • Succédanés de beurre, arôme ou huile de beurre • Succédanés d'œufs/de matières grasses • Trempettes et sauces à salade
Sources possibles	<ul style="list-style-type: none"> • Bonbons • Barres aux fruits • Barres de céréales • Café aromatisé • Colorant à café 	<ul style="list-style-type: none"> • Hot dogs, charcuteries et viandes transformées • Cires sur certains fruits et légumes 	<ul style="list-style-type: none"> • Croustilles assaisonnées • Nougats • Thon en conserve
Sources non alimentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Aliments pour animaux de compagnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Produits de beauté 	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments

Enfin, la diète d'élimination chez la personne allergique est un défi de taille qui nécessite beaucoup de vigilance et dans le cas de l'ALV, la liste d'aliments à éliminer va bien au-delà des produits laitiers. Les activités quotidiennes étant freinées par la lecture d'étiquettes, la contamination croisée et la préparation des aliments, les allergies alimentaires affectent la qualité de vie de l'individu allergique et de son entourage (52). Malgré ce fait, une adhérence au traitement nutritionnel s'impose.

2.3.4 L'adhérence au traitement nutritionnel

Dans une étude menée par *Tuokkola et al.* (53), le degré d'adhérence à la diète d'élimination chez 267 enfants avec ALV est évalué. Ils rapportent que 85% de la population à l'étude maîtrise la diète thérapeutique avec très bonne précision. Bien que ce résultat nous informe de l'adhérence à la diète d'élimination, l'adhérence à la supplémentation quant à elle, n'est pas décrite dans la littérature chez les enfants avec ALV. Tel que discuté précédemment, une supplémentation en calcium et en vitamine D peut être indiquée dans le cadre de cette allergie lorsque les besoins nutritionnels pour l'âge ne sont pas atteints par l'alimentation seule (6), d'où l'intérêt de documenter ce critère.

Similairement, *Lacerte et al.* ont mené une étude auprès de femmes enceintes afin de caractériser leur adhérence à une supplémentation en fer et en acide folique (54). Dans cette étude, l'adhérence à la supplémentation était jugée adéquate lorsque la supplémentation était respectée à raison de 4 jours ou plus par semaine depuis les 3 derniers mois. En effet, ceci est un critère qui pourrait s'avérer utile dans l'évaluation de l'adhérence à la supplémentation chez la population allergique.

2.4 Le métabolisme osseux

2.4.1 Composition et fonction de l'os

L'os est l'organe qui compose le squelette humain et possède plusieurs fonctions métaboliques et mécaniques, dont la structure de l'organisme et la protection des organes internes. Le tissu osseux est composé de cristaux d'hydroxyapatite de calcium $((Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ en suspens dans une matrice de collagène et de glycoprotéines (55). L'os est un organe en renouvellement continu, régi par deux mécanismes distincts: la résorption de l'os ancien et la construction de nouvelle matrice. La résorption osseuse est effectuée par les ostéoclastes, qui font l'excavation de l'os permettant ainsi aux ostéoblastes, de procéder à la construction et déposition de nouvelle matrice (55). Durant la croissance, ces deux processus servent à atteindre le pic de masse osseuse tandis qu'à l'âge adulte, le renouvellement se poursuit plutôt pour maintenir l'intégrité du squelette. En effet, la force ou résistance osseuse est déterminée par la qualité de l'os, ou son intégrité structurale (8), par la quantité d'os, soit sa grosseur et épaisseur, ainsi que par la densité de l'os.

2.4.2 Le pic de masse osseuse

Le pic de masse osseuse représente la quantité maximale de tissu osseux atteint durant la vie (56). La croissance du squelette et sa minéralisation se développent à chacune des étapes de l'enfance et de l'adolescence (57, 58) avec une forte accélération au moment de la maturation sexuelle, où l'acquisition de la masse osseuse peut tripler à la puberté (8). Il est estimé que l'atteinte du pic de masse osseuse a lieu autour de la vingtaine et diminue dès la 3^{ème} décennie de la vie au rythme d'environ 1% du pic de masse osseuse acquis par an. Il a clairement été mis en évidence que l'optimisation de l'acquisition de la masse osseuse pendant la croissance est le facteur préventif le plus important pour la santé osseuse au cours de la vie adulte (18, 19). De ce fait, le pic de masse osseuse est reconnu comme facteur déterminant du risque d'ostéoporose et par conséquent, du risque de fracture à l'âge adulte (20).

2.4.2.1 Déterminants de la masse osseuse

L'acquisition du pic de masse osseuse est sous la dépendance d'un important contrôle génétique (8-11). En fait, il est estimé que 80% de la variabilité de DMO soit expliquée par des facteurs héréditaires (11). Certains polymorphismes génétiques sont associés à cette inter-variabilité incluant le récepteur de vitamine D (VDR), le facteur LRP-5 (LDL receptor-related-protein 5), insulin-like growth factor (IGF-1) et les gènes de l'hormone de croissance (59).

Outre ces facteurs héréditaires, l'atteinte du pic de masse osseuse est aussi sous la dépendance de facteurs nutritionnels (12) et hormonaux (13, 14) qui jouent un rôle important dans ce processus, de même que l'activité physique (15-17).

2.4.3 L'ostéoporose

L'ostéoporose ou *os poreux*, est un désordre squelettique qui représente un problème de santé publique majeur au Canada et à travers le monde et dont la prévalence est à la hausse (60). L'ostéoporose est caractérisée par une faible force osseuse mettant un individu à risque de fracture de fragilisation. La force osseuse peut être évaluée par deux facteurs; la qualité osseuse et la densité osseuse (60). Dans un contexte clinique, l'histoire de fracture sert comme indicateur de la qualité osseuse et la mesure de DMO est nécessaire pour compléter le diagnostic.

2.4.3.1 Facteurs de risque de l'ostéoporose

Dans le développement de leurs lignes directrices, *Ostéoporose Canada* (60) présente les 4 facteurs de risque associés à la fracture ostéoporotique chez l'adulte: l'âge, l'histoire de fracture de fragilisation, l'histoire familiale d'ostéoporose et la faible densité osseuse.

Âge

L'âge est le facteur de risque le plus puissant de la fracture ostéoporotique (8) secondaire à la réduction de la force osseuse observée avec l'âge.

Histoire de fracture de fragilisation

Une fracture de fragilisation est causée par un traumatisme minime, voire même aucun traumatisme identifiable, qui serait normalement insuffisant pour fracturer un os en santé (60). La fracture de fragilisation est donc un signe d'affaiblissement osseux. De plus, une histoire de fracture de fragilisation augmenterait le risque d'une fracture subséquente.

Histoire familiale d'ostéoporose

La présence de fracture ostéoporotique familiale augmenterait le risque de fracture, notamment de la hanche (60). En effet, la prédisposition génétique contribue grandement au risque de développement de l'ostéoporose et, comme décrit précédemment, sur le développement critique de la masse osseuse.

Faible densité osseuse

La DMO représente le meilleur indicateur quantitatif du risque de fracture (60). En effet, pour une diminution de la DMO d'une déviation standard sous une valeur de référence pour l'âge et le sexe, le risque de fracture augmenterait de 1,5 à 3 fois (61).

Autres facteurs

Certains autres facteurs dont le faible poids, l'apport excessif en caféine et le faible apport en calcium sont aussi associés au risque de fracture (60). Cependant, ceux-ci ne représentent pas des facteurs de risque indépendants du risque fracture, lorsque l'âge et la DMO sont pris en considération.

2.4.4 Les glucocorticoïdes et l'ostéoporose

Les glucocorticoïdes systémiques ainsi que les doses élevées de glucocorticoïdes inhalés peuvent causer la diminution de la DMO chez l'adulte (62) et l'enfant (63).

La prise de glucocorticoïdes systémiques pendant plus de 2 à 3 mois est considéré comme facteur de risque majeur pour la perte osseuse, notamment chez les femmes post-ménopausées âgées de 50 ans et plus (60). Selon *Ostéoporose Canada*, les

individus recevant plus de 7,5 mg de glucocorticoïdes oraux par jour pendant 3 mois devraient être évalués pour leur risque de développer l'ostéoporose. De plus, une mesure de DMO serait aussi indiquée chez les individus recevant 2,5 mg par jour de cet agent sur une période prolongée.

Dans une étude menée auprès d'enfants asthmatiques, l'utilisation à long terme de corticostéroïdes inhalés n'affecterait pas l'atteinte d'une taille normale à l'âge adulte (64). Puis, les enfants utilisant des corticoïdes inhalés (504 ug/jr) à long terme (3 à 6 ans) auraient une DMO comparable à celle d'enfants asthmatiques non-traités (65).

Le *Childhood Asthma Management Program (CAMP)*, étude longitudinale menée par *Kelly et al.* (63), a évalué l'effet de doses multiples de corticostéroïdes systémiques et de l'usage à long terme de corticostéroïdes inhalés, sur l'accrétion minérale osseuse d'enfants de 5 à 12 ans. Selon cette étude, l'utilisation répétée de corticostéroïdes oraux engendrerait une diminution dose-dépendante de l'accrétion minérale osseuse et augmenterait le risque d'ostéopénie chez les garçons. Cependant l'usage à long terme de corticostéroïdes inhalés n'aurait qu'un léger impact sur l'accrétion osseuse et conséquemment, serait considéré comme une meilleure option thérapeutique que les corticostéroïdes oraux pour la santé osseuse d'enfants asthmatiques.

2.4.5 Paramètres de la santé squelettique

2.4.5.1 Densité minérale osseuse

La DMO est un indicateur de la force de l'os et de sa capacité à résister à une fracture (11). En effet, la mesure de celle-ci est recommandée chez tout individu présentant 2 ou plus des facteurs de risque majeurs pour l'ostéoporose (60).

Il existe une variété de techniques disponibles pour mesurer le statut minéral osseux: l'absorptiométrie biphotonique ou monophotonique à rayons X, la tomодensitométrie quantitative et les ultrasons. Bien que ces techniques aient été reconnues comme pouvant servir à prédire le risque fracturaire (60), l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) demeure la méthode la plus reconnue dans l'évaluation de la masse osseuse.

2.4.5.2 Absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)

La densité osseuse par DXA est un examen d'imagerie médicale non invasif permettant d'évaluer la masse osseuse. Le principe de l'absorptiométrie se base sur l'atténuation différentielle de deux faisceaux de rayons-X à travers les tissus, pour en déduire leur densité radiographique (66). Le DXA permet de quantifier la masse grasse, maigre et osseuse et représente la technique la plus couramment utilisée pour évaluer le statut osseux des régions appendiculaires (membres supérieurs et inférieurs) et axiales (tronc) du squelette.

Le DXA produit des résultats de haute exactitude, possède une bonne reproductibilité et est peu irradiante (66). En effet, les doses reçues pour un DXA du rachis lombaire et du corps entier correspondent à 1-5 μSv , soit une dose moindre que celle reçue lors d'une radiographie pulmonaire. Il est important de noter que malgré la précision du DXA, la comparaison de résultats provenant de modèles différents n'est pas recommandée, les méthodes de calibration n'étant pas toujours comparables (60).

2.4.5.2.1 Interprétation de l'ostéodensitométrie par DXA

L'examen par DXA fournit le contenu minéral osseux (CMO) d'hydroxyapatite (en g) ainsi que l'aire surfacique (AS) du site d'intérêt. La DMO est ensuite exprimée en g/cm^2 où $\text{DMO}=\text{CMO}/\text{AS}$ (66). Les résultats du DXA sont ensuite exprimés en score-T, soit le nombre d'écarts-type entre la DMO mesurée et la moyenne d'une population de référence de jeunes adultes en santé, de même sexe et de même ethnicité (60). Voici les critères diagnostics de l'OMS validés auprès de la femme adulte pour l'ostéoporose (61):

Normal: Une valeur de DMO se situant entre +2.5 et -1.0 Déviation standard (DS), par rapport à la valeur de référence

Ostéopénie ou faible densité osseuse: Une valeur de DMO se situant entre -1.0 et -2.5DS sous la valeur de référence

Ostéoporose: Une valeur de DMO se situant à -2.5DS de la valeur de référence

Ostéoporose sévère: Une valeur de référence plus petite ou égale à -2.5DS chez un individu ayant aussi subi une fracture de fragilisation

2.4.5.2.2 Considérations en pédiatrie

Les techniques de mesure de DMO en pédiatrie se voient compliquées par la croissance, la forme, la masse et force changeante du squelette de l'enfant. Dans la population adulte, la mesure de la DMO au niveau de la hanche est le site de référence pour prédire le risque de fracture (60). En pratique pédiatrique, les sites de référence pour la DMO sont principalement le rachis lombaire et le corps entier.

Les scores-T décrits précédemment, et sur lesquels se basent les critères diagnostics d'ostéoporose, font référence à la perte osseuse à partir de l'âge adulte et de ce fait, ne sont pas applicables à la population pédiatrique. Chez l'enfant, l'on utilise le score-Z, qui représente plutôt la valeur de DMO moyenne pour l'âge, le sexe, l'ethnie et est exprimée en nombre d'écarts-type (66). Puisque les critères de l'OMS ont été établis en fonction de scores-T, il n'y a pas de seuil défini d'ostéopénie ou d'ostéoporose chez l'enfant. Il est donc préférable d'utiliser le terme "faible densité osseuse" lorsque le score-Z est situé entre -1.0 et -2.5DS (67).

Une des principales limites de la méthode DXA est son fonctionnement en deux dimensions, la valeur de la DMO étant une valeur surfacique et non volumétrique. Par conséquent, la taille de l'os mesuré n'est pas considérée, ce qui pose problème lors de l'interprétation de données pédiatriques. Afin de corriger pour la taille de l'os, la densité volumétrique (*bone mineral apparent density* ou BMAD) est considérée comme une mesure plus robuste, ayant été précédemment validée avec la formule suivante (68):

$$\text{BMAD} = \text{DMO} \times [4 / (\pi \times \text{largeur})].$$

Il est important de noter que les résultats d'un examen de densité osseuse procurent une valeur numérique et non un diagnostic. Compte tenu des nombreuses considérations en pédiatrie pouvant affecter cette mesure (petite stature, stade pubertaire) sans pour autant indiquer un défaut de minéralisation osseuse, la DMO devrait figurer parmi plusieurs autres éléments lors d'une évaluation de la santé osseuse. En effet, plusieurs

facteurs pouvant influencer les résultats de DMO doivent être considérés avant d'émettre un diagnostic d'ostéoporose dont l'âge, le sexe, le poids et l'ethnicité (60, 69). En effet, les enfants de race noire ont des valeurs de DMO significativement plus élevées que les enfants caucasiens (69). La corrélation entre l'âge et la densité osseuse chez l'enfant est grandement expliquée par l'acquisition de masse osseuse observée à la puberté, et cet âge peut varier selon l'enfant. Pour cette raison, le stade de Tanner ou âge gynécologique est considéré comme important facteur dans l'interprétation des données de DMO. Enfin, le poids, la taille et la composition corporelle sont aussi des facteurs fortement corrélés avec la DMO (66).

Dans le cadre d'un suivi, il est aussi important de considérer l'impact de l'acquisition de masse osseuse durant la croissance dans l'interprétation de résultats du statut osseux dans le temps. En effet, chez le préadolescent et l'adolescent, les taux annuels de changement pour la DMO sont estimés à 10% et 3%, respectivement (70).

2.4.5.2 Marqueurs biologiques de la santé squelettique

En complément à la DMO, le dosage des marqueurs de la santé squelettique offre un aperçu dynamique du métabolisme osseux et est d'un intérêt clinique car celui-ci procure des informations sur le renouvellement osseux (71). En fait, ces marqueurs peuvent être classifiés comme étant des marqueurs de formation osseuse ou de dégradation osseuse. Parmi les marqueurs de formation osseuse, notons l'ostéocalcine, protéine osseuse la plus abondante après le collagène, la phosphatase alcaline et le propeptide carboxyterminal du procollagène de type I (PICP) (8). À l'inverse, les marqueurs de dégradation osseuse incluent l'hydroxyproline, la deoxypyridinoline urinaire et les telopeptides -N et -C. D'autres marqueurs biochimiques du métabolisme osseux incluent le bilan calcique, les métabolites de la vitamine D, le cortisol, la parathormone, l'hormone de croissance et l'IGF 1-2.

Certaines études populationnelles ont noté que les marqueurs de résorption osseuse se sont avérés des facteurs prédictifs du risque de fracture (60). Entre autres, ils permettent de suivre le progrès de traitements visant à réduire la résorption ou stimuler la formation osseuse (71). Cependant, plusieurs facteurs sont susceptibles d'affecter les

taux circulants et urinaires de ces marqueurs, rendant l'interprétation des résultats difficile. En pédiatrie, ces marqueurs sont particulièrement plus élevés que chez l'adulte et ce, secondaire à leur croissance squelettique et taux élevé de remodelage osseux. De plus, l'absence de valeurs de référence standardisées pour les marqueurs biologiques de remodelage osseux pour la population pédiatrique rend leur application difficile dans un contexte clinique, du moins, si ceux-ci ne sont pas appuyés d'une mesure de la DMO, qui procure un aperçu plus robuste du statut osseux et du risque de fracture (66).

2.4.6 Fractures en pédiatrie

Les fractures en pédiatrie sont fréquentes, avec une augmentation marquée à la puberté et ce, autant chez les garçons que chez les filles (72). Bien que certaines de ces fractures puissent être attribuables au caractère plus à risque de ces enfants, il est suggéré que des facteurs environnementaux ou alimentaires puissent tout de même contribuer à la hausse de fracture observée chez certains enfants (59).

2.5 La nutrition et la santé squelettique

2.5.1 Le calcium

2.5.1.1 Rôle biologique

Le calcium est le minéral le plus abondant de l'organisme (21). Plus de 99% de la réserve calcique se retrouve dans le squelette sous forme d'hydroxyapatite de calcium où il joue un rôle structural, en procurant une rigidité au squelette, ainsi qu'un rôle fonctionnel, en étant la réserve calcique pour l'organisme (21). Le dernier 1% est distribué dans les tissus mous et le liquide extracellulaire, où il contribue à d'importantes fonctions métaboliques dont la contraction vasculaire, la vasodilatation, la fonction musculaire, la transmission nerveuse, la signalisation cellulaire et la sécrétion hormonale.

2.5.1.2 Homéostasie du calcium

Pour fonctionner normalement, l'organisme doit maintenir une concentration plasmatique de calcium ionisé, forme physiologiquement active, entre 1,1 et 1,4 nmol/L. Ce taux circulant est régulé par un système endocrinien impliquant le calcitriol, métabolite de la vitamine D, et la parathormone. Le taux d'absorption de calcium ou "absorption fractionnelle", représente le pourcentage d'une dose donnée de calcium alimentaire absorbée par le corps et serait estimé à environ 25% (21). Les pertes urinaires seraient de l'ordre de 22% de l'apport total, les pertes fécales 75% et les pertes par la sueur, la peau et les cheveux, négligeables.

Lorsqu'une variation de la calcémie est ressentie par les récepteurs de la glande parathyroïde, celle-ci sécrète de la parathormone (PTH). La PTH stimule à son tour la résorption osseuse et la production rénale de calcitriol, qui agira au niveau intestinal, osseux et rénal pour élever la calcémie à un seuil normal. Si la calcémie dépasse la concentration sérique visée, ce sont les cellules C de la glande thyroïde qui sécrèteront la calcitonine, une hormone hypocalcémiant, qui bloquera à son tour la résorption osseuse.

2.5.1.3 Le bilan calcique

Le rythme de renouvellement osseux varie selon l'âge ce qui affecte le bilan calcique. Un bilan calcique positif, tel qu'observé durant la croissance ou l'adolescence, est indicateur de croissance osseuse et d'une rétention maximale de calcium. Un bilan neutre, signifie le maintien de la masse osseuse et un bilan négatif, tel que chez la femme post-ménopausée, suggère une perte de masse osseuse et survient lorsque la résorption osseuse est plus importante que sa formation.

2.5.1.4 Facteurs affectant l'absorption de calcium

Quantité ingérée

L'absorption fractionnelle de calcium serait inversement corrélée à la quantité ingérée. Ce mécanisme d'adaptation permet à l'organisme d'absorber une plus grande proportion de calcium lorsque l'apport alimentaire est réduit, et vice-versa (21).

Stade de vie

L'absorption fractionnelle de calcium varie aussi selon le stade de vie. Chez le nourrisson, le taux est estimé à 60% et pendant la grossesse, l'absorption fractionnelle de calcium serait le double du taux moyen observé chez adulte (21).

La caféine

Bien que la caféine soit associée à une diminution de l'absorption de calcium et à une augmentation de la calciurie, cet effet serait faible pour un apport modéré. Une tasse de 250 ml causerait un déséquilibre du bilan calcique de seulement 2-3 mg (21).

L'alcool

La consommation d'alcool affecte négativement le bilan calcique en diminuant l'absorption intestinale de calcium, en inhibant les enzymes hépatiques qui servent à l'hydroxylation de la vitamine D et en agissant directement sur les ostéoblastes qui servent à la formation osseuse (73).

2.5.1.5 Facteurs affectant l'excrétion de calcium

Sodium et protéines

L'excrétion urinaire de calcium est responsable de plus de 50% de la variabilité observée pour la rétention calcique (73). Parmi les principaux contributeurs à ce phénomène, il est reconnu que le sodium entraîne une augmentation de la calciurie, puisque tous deux partagent une voie de transport au niveau du tubule proximal (74). En effet, il est estimé qu'une excrétion rénale de 2300 mg de sodium entraîne une perte urinaire de 40 à 60 mg de calcium.

L'apport en protéines joue aussi un rôle sur le bilan calcique. Il est bien documenté qu'une augmentation de l'apport protéique, notamment de sources animales, est accompagné d'une calciurie (74, 75). Ceci est secondaire aux produits terminaux d'acides aminés soufrés ou phosphorés qui se lient au calcium et entraînent des pertes urinaires. Une méta-analyse de 26 études cliniques a conclu que pour chaque augmentation de 25 g en protéines, il en suit une augmentation de 0,8 mmol de calcium urinaire (75).

Enfin, l'apport sodique et protéique a un effet important sur le bilan calcique, raison pour laquelle il n'existe aucune recommandation universelle pour le calcium et pourquoi les besoins calciques sont plus élevés dans le contexte d'une alimentation occidentale comparé à d'autres populations mondiales (76).

Le phosphore

Le phosphore est un minéral essentiel à la formation osseuse et son apport suffisant est indispensable. Il n'est pas toujours clair si un apport excessif en phosphore favorise la perte osseuse chez l'humain, son effet sur l'excrétion du calcium étant minime, ou si cet effet est optimisé lorsque d'autres minéraux essentiels à la formation osseuse sont insuffisants dans l'alimentation (21).

L'hypothèse de l'équilibre acido-basique

L'équilibre acido-basique en relation avec l'ostéoporose génère un certain intérêt

scientifique depuis quelques temps. Selon cette hypothèse, le tissu osseux participerait à l'équilibre acido-basique en jouant le rôle de tampon en présence d'ions acides et que les aliments à charge acide (notamment les protéines animales) contribueraient ainsi à la déminéralisation du squelette (77). Dans les études à cet effet, l'excrétion nette acide est la mesure utilisée pour inférer la charge acide provenant de l'alimentation.

La notion que l'acidité urinaire soit influencée par l'alimentation est bien connue. De plus, il existe une association linéaire entre le calcium urinaire et l'excrétion nette d'acide (78). Cependant, il n'est pas clair si le calcium excrété provient du squelette ou si cet effet soit simplement secondaire à la meilleure solubilité du calcium dans un environnement acide. Enfin, aucun lien conclusif n'existe entre l'excrétion nette acide et le bilan calcique, la perte osseuse ou l'ostéoporose, la calciurie n'étant pas une mesure directe de celle-ci (77).

2.5.1.6 Sources de calcium

Les sources de calcium incluent les aliments naturellement riches en ce nutriment, les aliments ou breuvages fortifiés, les suppléments ainsi que certains médicaments. Afin de bien identifier les meilleures sources de calcium alimentaire, il est nécessaire de considérer non seulement la teneur en calcium d'un aliment, mais aussi sa biodisponibilité, qui peut varier considérablement. Les produits laitiers (le lait, le yogourt et le fromage) représentent d'importantes sources de calcium et possèdent un taux d'absorption d'environ 32 % (74). Les poissons en conserve consommés avec les arêtes sont d'excellentes sources de calcium, notamment les sardines et le saumon. Certains aliments du règne végétal représentent aussi des sources intéressantes de calcium, ayant même une absorption fractionnelle plus élevée que celle des produits laitiers, dont notamment le chou vert frisé (49%), le bok choy (54%) et le brocoli (61%).

La biodisponibilité du calcium est limitée par la présence d'acide phytique ou oxalique, des composantes alimentaires qui se lient au calcium pouvant ainsi inhiber son absorption. Donc, malgré leur teneur importante en calcium, certains aliments tel que les épinards (5%) et la rhubarbe (9%) ne représentent pas de bonnes sources de calcium

alimentaire secondaire à leur teneur élevée en oxalates. Il est important de noter que les aliments à base de soya font exception à la règle. En effet, malgré une teneur élevée en oxalates et en phytates, la biodisponibilité du calcium provenant des fèves de soya ou du tofu, fait de sels de calcium, demeure élevée (31%) (74). Enfin, les produits céréaliers ne sont pas particulièrement riches en calcium mais contribuent toutefois à l'apport total compte tenu de leur importance dans l'alimentation.

2.5.1.7 Les apports nutritionnels de référence pour le calcium

Les apports nutritionnels de référence (ANRef) sont un ensemble de valeurs nutritionnelles de référence destinées à des populations en bonne santé servant à l'évaluation nutritionnelle et à la planification de l'alimentation (79). Ces valeurs sont développées par le *Food and Nutrition Board* (FNB) de l'*Institute of Medicine* (IOM) faisant partie du *National Academies* des États-Unis, un organisme non gouvernemental indépendant (21).

Les ANRef sont composés de plusieurs types de valeurs de références, chacun variant selon l'âge et le sexe. Le besoin moyen estimé (BME) représente la quantité jugée nécessaire pour répondre aux besoins de la moitié des personnes en santé. L'apport nutritionnel recommandé (ANR) représente l'apport moyen capable de rencontrer les besoins de la majorité (97-98%) des individus en santé et se base sur le BME. L'apport suffisant (AS) est établi lorsque les données sont insuffisantes pour développer un ANR mais estime un apport adéquat selon des données observationnelles. L'apport maximal toléré (AMT) représente l'apport quotidien le plus élevé qui n'entraîne pas de risque indésirable pour la santé.

En novembre 2010, suite à la demande d'organismes gouvernementaux canadiens et américains de réviser les ANRef pour le calcium et la vitamine D, l'IOM a émit un rapport préliminaire sur l'examen des apports nutritionnels de référence pour ces nutriments. Un comité de 14 experts scientifiques canadiens et américains a été mandaté de réévaluer la littérature afin de mettre à jour les ANRef pour le calcium et la vitamine D, qui datait de 1997. Une quantité suffisante de données a permis d'établir les nouveaux apports nutritionnels recommandés pour le calcium, illustrés ci-dessous.

Tableau V. Apports nutritionnels de référence pour le calcium

Groupe d'âge	Apport nutritionnel recommandé (ANR) par jour	Apport maximal toléré (AMT) par jour
Nourrissons 0-6 mois	200 mg*	1000mg
Nourrissons 7-12 mois	260mg *	1500 mg
Enfants 1-3 ans	700 mg	2500 mg
Enfants 4-8 ans	1000 mg	2500 mg
Enfants 9-18 ans	1300 mg	3000 mg
Adultes 19-50 ans	1000 mg	2500 mg
Adultes 51-70 ans		
Hommes	1000 mg	2000 mg
Femmes	1200 mg	2000 mg
Adultes >70 ans	1200 mg	2000 mg
Grossesse et lactation		
14-18 ans	1300 mg	3000 mg
19-50 ans	1000 mg	

* Apport suffisant plutôt qu'apport nutritionnel recommandé

Les ANRef pour le calcium se fondent sur la méthode factorielle (21). Cette méthode déduit la quantité de calcium nécessaire pour maximiser la rétention osseuse en estimant les pertes totales selon l'âge et le sexe (fécales, urinaires, par la sueur) et en corrigeant selon le taux d'absorption correspondant. Par exemple, chez les enfants de 4 à 8 ans, les ANRef se basent sur l'apport calcique nécessaire pour maximiser la rétention de calcium et produire un bilan calcique positif.

Selon le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006, les groupes populationnels n'atteignant pas les apports nutritionnels recommandés en calcium sont les filles âgées de 9 à 18 ans, les femmes âgées de 51 à 70 ans et les adultes de 70 ans et plus (21).

2.5.1.8 Lacunes des nouvelles recommandations de calcium

Malgré ces nouvelles recommandations, l'IOM avise de certaines lacunes. La méthode factorielle se base sur des données provenant de multiples études pour ensuite extrapoler les besoins recommandés, ce qui implique une source d'erreur non négligeable. Aussi, il existe un nombre insuffisant d'études interventionnelles dose-dépendantes, d'autant plus que les données proviennent surtout d'interventions à simples doses relativement élevées, n'offrant pas suffisamment de détails sur l'alimentation antérieure de la population à l'étude. Ceci suppose que les besoins réels puissent être inférieurs à la dose offerte à l'intervention.

2.5.2 Le calcium et la santé osseuse

Il est reconnu que l'apport en calcium durant la croissance est corrélé à la masse osseuse à l'âge adulte (73). Durant l'adolescence, les données actuelles suggèrent un effet positif sur la masse osseuse avec un apport de 1200 à 1500 mg de calcium par jour. Le lien entre l'apport en calcium et le risque de fracture quant à lui, n'a pas clairement été mis en évidence (80-82). Cependant, bien que le faible apport en calcium ne soit pas un facteur indépendant du risque de fracture, il est indéniable qu'un apport adéquat est contributeur à la santé squelettique.

2.5.3 L'élimination des produits laitiers et la santé osseuse

Anciennement, la teneur en calcium de l'alimentation humaine était de 2 à 3 fois plus importante que celle d'aujourd'hui et les aliments du règne végétal étaient les principaux contributeurs (83). Aujourd'hui, le régime occidental obtient la majorité de son calcium alimentaire des produits laitiers et dérivés (84) qui fournissent entre 40 et 72% de l'apport calcique total (5, 21, 85, 86). Bien que certains auteurs démontrent une association positive entre la supplémentation en calcium ou produits laitiers et la DMO (87), d'autres questionnent l'efficacité des produits laitiers comme mesure préventive de l'ostéoporose (81). Ils soulèvent certains facteurs confondants n'ayant pas été pris en considération dans les études démontrant un lien positif entre les produits laitiers et la santé osseuse, tels que l'activité physique, le poids et le stade pubertaire.

Enfin, les données concernant la quantité adéquate de calcium et la source idéale de calcium, sont abondantes et controversées. Néanmoins, il est incontestable qu'un apport en calcium adéquat soit nécessaire à tout stade de vie, notamment durant la croissance lorsque le squelette dépend d'un bilan calcique positif pour l'atteinte du pic de masse osseuse. Puis, tenant compte de l'importance des produits laitiers dans l'alimentation occidentale, les individus qui éliminent le lait de vache représentent une population à risque d'insuffisance en calcium (21). Il est conseillé que ces individus incluent des laits végétaux, breuvages fortifiés ou suppléments de calcium et de vitamine D dans leur alimentation afin de rencontrer les besoins calciques pour l'âge (74). Puis, les aliments à teneur et biodisponibilité élevée en calcium tels que le bok choy, kale ou brocoli sont aussi fortement encouragés.

2.5.4 La vitamine D

2.5.4.1 Rôle biologique

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont le principal rôle est le maintien des niveaux circulants de calcium et de phosphore. Cette stabilité sérique assure une minéralisation osseuse adéquate en plus de prévenir la tétanie hypocalcique (21).

La vitamine D est considérée comme une hormone par l'effet génomique qu'elle exerce sur certains organes en modulant la synthèse de protéines pour exécuter ses fonctions, en particulier sur l'intestin grêle, l'os et le rein. Au niveau de l'intestin grêle, la vitamine D fait la promotion de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore provenant de l'alimentation. En absence de vitamine D, moins de 10% du calcium serait absorbé (73). Son travail au niveau de l'os assure une minéralisation et un remodelage adéquat en stimulant l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. Enfin, la vitamine D agit au niveau du rein pour favoriser la réabsorption rénale de calcium et de phosphore.

La vitamine D travaille conjointement avec la parathormone (PTH). En effet, la synthèse même du calcitriol est régulée de façon très serrée par la PTH. Tel que décrit précédemment, une baisse de la calcémie stimule la production de PTH pour activer la synthèse du calcitriol qui à son tour, agira au niveau intestinal, osseux et rénal pour rétablir la calcémie.

Enfin, la vitamine D joue le rôle de facteur de transcription pour la majorité des cellules de l'organisme et de ce fait, les fonctions biologiques de la vitamine D sont nombreuses. En plus de son rôle biologique principal, le calcitriol module la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose cellulaire tout en jouant un rôle dans la fonction immunitaire et dans la réduction de l'inflammation (21).

2.5.4.2 Sources de vitamine D

2.5.4.2.1 Exposition solaire

L'exposition solaire représente la principale source de vitamine D, un processus par lequel le 7-dehydrocholesterol est transformé en vitamine D₃ au niveau de la peau, sous l'action des rayons solaires. Par conséquent, l'efficacité de cette synthèse cutanée dépend de plusieurs facteurs, notamment de ceux pouvant diminuer la capacité des rayons UV-B à traverser l'atmosphère: la latitude, la saison, l'heure du jour, les conditions météorologiques et la pollution (88). Les pays nordiques, situés au-dessus ou au-dessous des latitudes 40°N et 40°S, se voient privés d'une exposition solaire permettant une synthèse adéquate de la vitamine D et ce, pendant 4 à 6 mois de l'année (21). Ceci augmente le risque d'insuffisance et de déficience en vitamine D, raison pour laquelle la fortification en vitamine D du lait et de la margarine est une pratique obligatoire au Canada.

2.5.4.2.2 Sources alimentaires

Il existe très peu d'aliments naturellement riches en vitamine D. Parmi les sources existantes notons l'huile de foie de morue, certains poissons gras (dont le hareng de l'Atlantique, le saumon, les sardines et le maquereau), le foie, le jaune d'œuf ainsi que certains champignons. En effet, ce sont les aliments fortifiés qui fournissent la majorité de la vitamine D dans l'alimentation courante (21). Au Canada, le lait et la margarine sont obligatoirement fortifiés en vitamine D₂ ou D₃ à raison de 35 à 40UI/L et $\geq 530\text{UI}/100\text{g}$. D'autres aliments fortifiés incluent les breuvages de soya ou végétaux enrichis, les jus d'orange enrichis, les yogourts à base de lait fortifié et certaines variétés de céréales.

2.5.4.3 Formes et photobiogenèse

La vitamine D dérive de deux précurseurs; l'ergostérol, la forme végétale précurseur de la vitamine D₂ (ergocalciférol) et le 7-déshydrocholestérol (7-DHC), la forme animale précurseur de la vitamine D₃ (cholecalciferol) (21).

Sous l'action du soleil, les rayons de type UV-B agissent au niveau du derme et de l'épiderme pour effectuer une photolyse du 7-DHC et ainsi produire de la pré-vitamine D₃ qui est ensuite transformée en vitamine D₃. Suite à sa synthèse cutanée, la vitamine D₃ entre en circulation et est acheminée au foie. Lors d'une exposition solaire excessive, il se produit la dégradation de celle-ci afin d'empêcher l'intoxication. Il est estimé qu'une exposition solaire du visage et des mains de 10 à 15 minutes dans de bonnes conditions mène à une production de 400 UI de vitamine D₃. (21, 89).

2.5.4.4 Absorption et métabolisme

La vitamine D provenant de l'alimentation étant liposoluble, elle suit la voie métabolique des lipides et est absorbée via le système lymphatique au niveau de l'intestin grêle (21). Une fois en circulation, les formes de vitamine D provenant de l'alimentation et de la photobiogénèse s'unissent pour entreprendre une même voie métabolique. La vitamine D se rend au foie, où elle subira la première de deux hydroxylations avant de devenir biologiquement active. La première hydroxylation produit la forme circulante, la 25(OH)D ou calcidiol. La deuxième hydroxylation se produit au niveau du rein et produit le 1,25(OH)₂D ou calcitriol, la forme biologiquement active de la vitamine D, responsable de ses fonctions dans l'organisme.

2.5.5 Marqueurs du statut nutritionnel en vitamine D

2.5.5.1 25(OH)D

La concentration sérique de 25(OH)D est le meilleur indicateur du statut nutritionnel en vitamine D (21, 22, 89) et possède une demi-vie relativement longue, soit de 3 à 4 semaines. Ce marqueur reflète l'apport cumulatif en vitamine D provenant de l'exposition solaire, de l'alimentation et de la supplémentation. Par contre, cette mesure

ne permet pas de connaître la quantité de vitamine D emmagasinée dans les réserves adipeuses.

2.5.5.2 1,25(OH)₂D

Inversement, la forme active de la vitamine D, le calcitriol, possède une courte demi-vie de 4 à 6 heures et est strictement régulé par la PTH faisant de lui un mauvais indicateur du statut nutritionnel en vitamine D. De plus, les niveaux de calcitriol se voient abaissés uniquement lors d'une déficience sévère en vitamine D.

2.5.5.3 Interprétation du statut nutritionnel

L'interprétation du statut nutritionnel en vitamine D dépend de certains facteurs, dont l'analyse même de la 25(OH)D. Afin d'assurer la comparabilité des résultats, il est recommandé pour les laboratoires analysant ce paramètre de participer à un programme de contrôle de la qualité externe (90). L'exposition solaire est un autre facteur pouvant affecter l'interprétation du statut nutritionnel en vitamine D. Compte tenu des nombreux facteurs affectants la photobiogénèse (91), aucun outil validé permet d'estimer adéquatement l'apport en vitamine D provenant de l'exposition solaire. Par conséquent, l'interprétation du statut nutritionnel en vitamine D sans connaître la contribution solaire peut être problématique. En effet, les valeurs sériques de 25(OH)D sont généralement plus élevées que celles anticipées en se basant sur les apports alimentaires seuls (21).

2.5.6 Les apports nutritionnels de référence pour la vitamine D

Les apports nutritionnels de référence pour la vitamine D présentés dans le tableau VII se basent sur les apports nécessaires pour maintenir une concentration sérique de 25(OH)D compatible avec une santé osseuse optimale et l'homéostasie du calcium chez des gens en santé. Ces apports assument une exposition solaire minimale, afin de ne pas entrer en conflit avec les recommandations relatives au cancer de la peau (21).

Tableau VI. Apports nutritionnels de référence pour la vitamine D

Groupe d'âge	Apport nutritionnel recommandé (ANR) par jour	Apport maximal toléré (AMT) par jour
Nourrissons 0-6 mois	400 UI (10 mcg) ^a	1000 UI (25 mcg)
Nourrissons 7-12 mois	400 UI (10 mcg) ^a	1500 UI (38 mcg)
Enfants 1-3 ans	600 UI (15 mcg)	2500 UI (63 mcg)
Enfants 4-8 ans	600 UI (15 mcg)	3000 UI (75 mcg)
Enfants et adultes 9-70 ans	600 UI (15 mcg)	4000 UI (100 mcg)
Adultes >70 ans	800 UI (20 mcg)	4000 UI (100 mcg)
Grossesse et lactation	600 UI (15 mcg)	4000 UI (100 mcg)

^a Apport suffisant plutôt qu'apport nutritionnel recommandé

^b 1 mcg = 40 Unités Internationales (UI)

Parmi les rôles extra-squelettiques potentiels pour la vitamine D, notons son rôle préventif pour le diabète de type I et II, l'hypertension, l'intolérance au glucose, la sclérose en plaques et autres (21). De plus, une quantité importante de données épidémiologiques supportent l'association entre le statut nutritionnel en vitamine D et la réduction du risque de cancer, particulièrement les cancers du colon, de la prostate et du sein (21). Malgré ces nombreuses fonctions, les nouvelles recommandations pour la vitamine D tiennent uniquement compte de son rôle squelettique. Ceci découle du comité d'experts de l'IOM ayant jugé insuffisants les données démontrant un lien causal entre la vitamine D et ses rôles extra-squelettiques.

Enfin, l'alimentation contribue très peu aux apports en vitamine D, l'apport moyen de la population étant de 148 à 236 UI de vitamine D par jour (22). Ostéoporose Canada recommande donc la prise d'un supplément de 800 à 2000 UI par jour pour viser un statut nutritionnel adéquat (90).

2.5.6.1 Déficience en vitamine D

Il est question d'une déficience vitaminique lorsque l'apport alimentaire est inadéquat, l'absorption est altérée ou lorsque les besoins vitaminiques sont accrus (21). Une déficience en vitamine D peut donc survenir secondaire à une insuffisance alimentaire,

une exposition solaire insuffisante, une synthèse cutanée inefficace, un problème de malabsorption ou secondaire à une condition rénale ou hépatique affectant la voie métabolique de la vitamine D.

Lors d'une déficience en vitamine D, il en suit une diminution de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore, une baisse du niveau plasmatique de ces nutriments ce qui engendre une hyperparathyroïdie secondaire et stimule la résorption osseuse (21).

Le rachitisme et l'ostéomalacie représentent les maladies osseuses classiques associées à la déficience en vitamine D. Chez l'enfant, le rachitisme se caractérise par une déficience en vitamine D menant à un défaut de minéralisation osseuse durant la croissance. Les manifestations cliniques du rachitisme incluent notamment le ramollissement et l'affaiblissement des os, l'élargissement de la plaque de croissance des os longs, les jambes arquées et le retard statural (21). Chez l'adulte, il est plutôt question d'ostéomalacie, qui se caractérise par un défaut de minéralisation après l'arrêt de croissance du système squelettique. Par conséquent, une mobilisation accrue des réserves osseuses est nécessaire pour rétablir les niveaux plasmatiques abaissés de calcium et de phosphore, ce qui mène à la fragilité osseuse.

2.5.6.2 Populations à risque d'insuffisance

Les facteurs pouvant influencer le statut nutritionnel en vitamine D sont d'ordre environnemental, physiologique ou personnel. Voici les populations les plus à risque de présenter une insuffisance en vitamine D (21).

Insuffisance alimentaire

L'allergie au lait, l'intolérance au lactose, le végétarisme et végétalisme sont des régimes associées à une déficience en vitamine D par insuffisance alimentaire (21).

Synthèse cutanée inefficace

L'âge diminue la capacité de synthétiser la pré-vitamine D₃ au niveau de la peau et par conséquent, le risque d'un statut insuffisant en vitamine D s'accroît avec l'âge. Une

supplémentation de 800-1000UI/jour est donc recommandée chez les individus de 50 ans et plus (22). De plus, une pigmentation élevée en mélanine, tel qu'observé chez les individus de race noire ou d'origine hispanique, absorbe les rayons UV-B tel un écran solaire ce qui diminue l'efficacité de la synthèse de vitamine D (91). Enfin, les individus avec exposition solaire limitée, soit par le port de vêtements couvrants, vivant en établissement ou portant l'écran solaire, voient aussi leur synthèse de vitamine D diminuée (21).

Allaitement

Les besoins en vitamine D ne peuvent être atteints par le lait maternel seul, qui ne fournit que 25 à 78 UI par litre (21). Pour cette raison, il est recommandé de supplémenter les enfants allaités exclusivement de 400 UI de vitamine D par jour.

Malabsorption ou métabolisme de vitamine D compromis

Un défaut de la voie d'absorption des lipides peut potentiellement placer un individu à risque d'insuffisance en cette vitamine liposoluble. Aussi, tout individu souffrant d'une affection du métabolisme de la vitamine D, notamment d'une atteinte hépatique ou rénale, est aussi à risque d'insuffisance et une supplémentation est alors recommandée.

2.5.7 Statut nutritionnel en vitamine D et la santé osseuse

Le lien entre la déficience en vitamine D et la densité osseuse est bien établi (60). On observe d'ailleurs une association linéaire entre la concentration de 25(OH)D et la DMO chez l'enfant et l'adolescent (92). De plus, chez la femme post-ménopausée, des études randomisées et contrôlées ont démontré qu'une supplémentation en vitamine D augmenterait de façon significative la DMO (93).

En ce qui concerne la vitamine D et le risque de fracture, ce lien a surtout été mis en évidence par des études observationnelles. L'hétérogénéité des études cliniques ainsi que certaines failles méthodologiques, dont l'évaluation inadéquate du statut nutritionnel en vitamine D avant les interventions, ont contribué aux données inconstantes relatives à la vitamine D et le risque de fracture (92). Néanmoins, il semblerait qu'une concentration de 25(OH)D supérieure ou égale à 75nmol/L serait

associée à une diminution du risque de fracture chez les personnes âgées (94).

Enfin, un faible taux sérique de 25(OH)D augmenterait le risque de chute chez les personnes âgées institutionnalisées (92, 95). Ce phénomène serait expliqué par l'effet positif exercé par la vitamine D sur la fonction musculosquelettique et sur la fonction des membres inférieurs (22).

2.5.8 Statut nutritionnel en vitamine D

À l'heure actuelle, il n'existe aucun seuil développé par consensus scientifique délimitant les niveaux de 25(OH)D associés à la déficience et la suffisance en vitamine D (21). Selon un récent rapport de l'*IOM*, un taux de 50 nmol/L serait nécessaire pour le maintien du statut osseux optimal et couvrirait les besoins de 97 à 98% de la population (88). Cependant, plusieurs auteurs considèrent ce taux comme étant trop modeste (96, 97), notamment *Ostéoporose Canada* qui, selon une récente revue systématique, recommande un seuil plus élevé pour la santé (22). Un niveau sérique de 25(OH)D au-delà de 75 nmol/L serait jugé optimal pour réduire le risque de fracture (98) et afin de maximiser l'absorption intestinale de calcium (99), des observations qui ont été validées chez l'adulte. En effet, bien qu'il soit supposé que les enfants nécessitent un statut nutritionnel en vitamine D équivalent à l'adulte (100), il faut signaler l'absence d'études comparables chez les enfants. Enfin, les niveaux sériques de 25(OH)D demeurent hautement controversés mais pour les fins de ce mémoire, les seuils suivants ont été utilisés lors de l'interprétation des données.

Tableau VII. Statut nutritionnel en vitamine D selon les niveaux sériques de 25(OH)D (22).

25(OH)D, nmol/L†	Statut
< 30	Associé à une déficience en vitamine D
30-75	Considéré comme sous-optimal pour la santé osseuse d'individus en santé
≥ 75	Considéré comme adéquat pour la santé osseuse d'individus en santé
>250	Associé à des effets adverses

†2.5 nmol/L = 1 ng/mL.

2.5.9 Autres facteurs nutritionnels et métabolisme osseux

L'os, comme tous les tissus de l'organisme, nécessite le travail de plusieurs facteurs nutritionnels pour assurer sa croissance et son développement. La formation osseuse nécessite suffisamment d'énergie, d'acides aminés et de nutriments formateurs de l'os tels que le calcium, le phosphore, le magnésium et le zinc. De plus, l'os requiert le travail de certains ions, dont le cuivre, le bore, le manganèse, le carbonate et le citrate, et la contribution de certaines vitamines, dont les vitamines C, D et K, qui sont tous impliquées dans la formation de la matrice osseuse, du collagène ou dans l'homéostasie du calcium (59). Enfin, malgré l'emphase placée sur le calcium et sur la vitamine D dans le présent mémoire, il demeure fondamental de considérer les nombreuses autres composantes nutritionnelles impliquées dans le métabolisme osseux, qui travaillent de concert pour assurer la croissance et le développement adéquat du squelette.

2.6 Conséquences de l'allergie au lait de vache

2.6.1 Effet sur la croissance et sur les apports nutritionnels

La diète d'élimination dans un contexte d'ALV permet la gestion et la disparition des symptômes causés par l'aliment allergène. Cependant, ce régime peut poser un risque au statut nutritionnel et à la croissance de l'enfant, notamment si celui-ci est carencé par une diète mal comprise ou mal contrôlée. En fait, il est reconnu que les enfants souffrant de poly-allergies et particulièrement d'ALV, soient à plus haut risque de développer des problèmes nutritionnels (7).

Dans l'étude transversale de *Christie et al.* (7) visant à connaître l'impact des allergies alimentaires sur la croissance et l'apport nutritionnel d'enfants allergiques, les enfants souffrant d'allergies multiples (2 allergies ou plus) étaient plus petits ($p < 0,05$) en comparaison à un groupe contrôle. Par ailleurs, plus de 25% des enfants, tous groupes confondus, ne rencontraient pas les apports nutritionnels de référence pour le calcium, la vitamine D et la vitamine E. Toutefois, parmi les enfants allergiques au lait qui consommaient des boissons végétales enrichies, 91% rencontraient leurs besoins en calcium et en vitamine D, soulignant l'importance d'un encadrement nutritionnel chez cette population.

Similairement, l'étude de *Isolauri et al.* (101) rapporte une taille moyenne significativement inférieure chez des enfants avec allergie au lait comparé à un groupe d'enfants en santé ($p < 0,0001$). Curieusement, ni l'apport calorique, ni l'apport protéique semblait expliquer la différence de croissance observée chez ces enfants. Les auteurs avancent donc que ce résultat puisse être secondaire à l'état inflammatoire de l'allergie alimentaire, qui pourrait causer une perte de nutriments ou une diminution de leur utilisation et conséquemment, un défaut de croissance.

Paganus et al. (102) ont suivi 19 enfants allergiques au lait de vache durant leur diète d'élimination et, au 6^e mois de suivi, ont constaté une diminution du poids pour l'âge chez ces enfants. De façon similaire, *Tiainen et al.* (103) ont constaté une taille pour l'âge inférieure chez des enfants avec ALV en comparaison à un groupe d'enfants en santé ($p < 0,05$). De plus, ils rapportent un apport en zinc et en fer chez ces enfants en-

deçà des recommandations pour l'âge. Les auteurs de ces deux études ont tous deux souligné la nécessité d'une formule enrichie ou de supplémentation en calcium pour l'atteinte des besoins nutritionnels chez cette population. Cependant, la petite taille d'échantillon de ces deux études réclame une interprétation prudente de leurs résultats.

L'étude de *Seppo et al. (104)* visait à documenter la croissance d'enfants avec ALV selon leur consommation d'une formule de soya ou d'une formule hautement hydrolysée. Malgré un impact négatif sur la croissance observé avant la diète d'élimination, cette étude prospective rapporte le rattrapage de croissance chez ces enfants.

McGowan et al. (105) ont évalué l'alimentation de 38 adultes avec allergie au lait auto-rapportée et rapportent un apport en calcium significativement moins élevé chez le groupe allergique lorsque comparé à un groupe contrôle ($p < 0.002$). De plus, les apports évalués étaient bien en-dessous des recommandations pour l'âge et ce, malgré la prise de suppléments.

Dans l'étude prospective menée par *Henriksen et al. (106)* l'évaluation des apports en énergie, protéines, lipides, calcium, riboflavine et niacine révèle un apport inférieur chez des enfants suivant une diète d'élimination pour lait de vache comparé à un groupe non-allergique. De plus, parmi les enfants consommant des breuvages enrichis, une difficulté à rencontrer les besoins en calcium et riboflavine est observée. Similairement, *Tuokkola et al. (53)* ont aussi constaté un apport insuffisant en riboflavine, calcium et vitamine D chez les enfants suivant une diète d'élimination sans produits laitiers, mais ce, en absence de supplémentation ou de breuvage adapté.

2.6.2 Effet sur la densité osseuse

À l'heure actuelle, il n'existe que quelques études investiguant le lien entre l'ALV et la DMO (24, 107, 108). Parmi celles-ci, l'étude de *Henderson et al.* (107) évalue la corrélation entre l'apport en calcium et la minéralisation osseuse chez 55 enfants et adolescents américains, âgés de 5 à 14 ans, souffrant d'ALV confirmée. Ils rapportent une tendance positive entre la DMO lombaire et fémorale et l'apport en calcium de la population à l'étude. L'évaluation des apports alimentaires par questionnaire de fréquence administré par une nutritionniste ainsi que la confirmation du diagnostic d'ALV représentent des forces de cette étude. Cependant, l'intervalle d'âge de la population étudiée inclut certainement une variété de stades pubères. Or, ce facteur reconnu comme ayant un effet important sur la DMO, n'a pas été considéré dans l'interprétation des résultats.

Dans l'étude transversale menée par *Konstantynowicz et al.* (108), aucune différence significative n'est observée entre la DMO d'enfants suivant une diète d'élimination pour produits laitiers et dérivés en comparaison à une population de référence. Il est important de noter que la population à l'étude est décrite comme ayant une hypersensibilité alimentaire au lait de vache, le diagnostic d'ALV n'ayant pas été confirmé objectivement. De ce fait, le degré de tolérance aux produits laitiers et d'adhérence à la diète d'élimination peut varier au sein de ce groupe. Conséquemment, il est difficile d'isoler l'effet de la diète d'élimination dans un contexte d'ALV sur la DMO, si celle-ci n'est pas constante au sein du groupe étudié.

Dans une étude plus récente effectuée par *Jensen et al.* (24), ils ont évalué la DMO et CMO du corps entier par DXA chez 9 enfants âgés de 8 à 17 ans avec ALV confirmée. Les résultats, comparés à une population de référence en santé, ont démontré une DMO et CMO réduites pour l'âge ($p < 0.01$), un apport en calcium n'atteignant que 25% des besoins recommandés et une statut nutritionnel en vitamine D (25(OH)D) dans les valeurs normales. La faible densité osseuse observée chez ces enfants peut être secondaire à leurs petits os, notamment puisque la taille pour l'âge de ces enfants était significativement inférieure à celle de la population de référence, un point faible souligné par les auteurs. Puis, la petite taille d'échantillon rend difficile l'interprétation

des résultats observés. Enfin, les enfants avec allergie au lait avaient tous une histoire de corticostéroïdes, un facteur à considérer lors de la comparaison à une population de référence en santé, qui ne présente pas cette variable.

Hidvégi et al. (109), ont évalué la densité osseuse de 27 enfants âgés 3 à 8 ans avec ALV confirmée et rapportent une DMO légèrement diminuée chez les enfants avec allergie au lait de vache, avec un score-Z moyen de -0,6. Il est à noter que les valeurs de densité ont été évaluées par absorptiométrie monophotonique à l'avant-bras, tandis que la majorité des valeurs normatives en pédiatrie se fondent sur les valeurs de DMO lombaire ou du corps entier (66) .

Les études suivantes n'ont pas été effectuées auprès d'une population allergique au lait, mais ont été effectuées auprès d'enfants ayant une histoire d'évitement de produits laitiers. *Black et al.* (25) ont mené une étude auprès de 50 enfants prépubères (3 à 10 ans) évaluant les apports en calcium et la santé osseuse de cette population. Les apports en calcium chez ces enfants étaient en-deçà des besoins pour l'âge, puis, les enfants avec histoire d'évitement de produits laitiers étaient plus petits et avaient une densité lombaire surfacique ($p < 0,01$) et densité volumétrique ($p < 0,001$) significativement inférieure à celle de la population de référence. Les auteurs concluent que l'évitement de produits laitiers rend difficile l'atteinte des apports en calcium et pose un risque à la santé osseuse d'enfants prépubères en comparaison à des enfants suivant une diète incluant les produits laitiers. Un point fort de cette étude est l'évaluation d'une densité volumétrique, qui tient compte de la taille de l'os dans une population en période de croissance. Cependant, aucune information quant au niveau d'activité physique n'est décrite dans la population à l'étude, un facteur reconnu comme stimulant la masse osseuse à la puberté (15-17).

Similairement, *Infante et al.* (110) ont aussi investigué l'effet de la diète d'élimination des produits laitiers sur la santé osseuse. Dans leur étude de nature transversale, l'évaluation de la DMO de 30 patients (2 à 14 ans) démontre 50% des cas dans les limites de la normale, 30% dans la catégorie d'ostéoporose et 20% dans la catégorie d'ostéopénie. Une forte corrélation entre les valeurs de DMO et l'apport recommandé en calcium est aussi observée. Il est à noter que la population à l'étude était très

hétérogène quant à leur régime et degré de tolérance aux produits laitiers. Il est donc difficile d'isoler l'effet de leur régime sur leur faible densité osseuse. Puis, afin de mieux interpréter ces résultats, il aurait été pertinent de mieux décrire la taille pour l'âge, le niveau d'activité physique et le stade de maturité physiologique de la population; d'autres facteurs confondants liés à une faible densité osseuse.

2.6.3 Effet sur le risque de fracture

Tel que décrit précédemment, le risque de fracture est affecté par de nombreux facteurs dont notamment, l'âge et la DMO. À présent, nous savons que l'enfant allergique au lait de vache est à risque d'apports inadéquats en calcium et en vitamine D et que la DMO chez ces enfants semble aussi affectée. Aussi, plusieurs données sont disponibles quant à l'effet d'une alimentation sans produits laitiers sur le risque de fracture, bien que controversées (80, 111). Cependant, très peu de données existent quant au risque de fracture posé par cette diète auprès de la population allergique au lait de vache.

Une seule étude, menée par *Konstantynowicz et al* (27), a tenté d'examiner le risque posé par la diète d'élimination de lait vache auprès d'une population avec ALV. Leurs résultats ont dévoilé un odds ratio (OR) de 4.6 (intervalle de confiance 95% [IC]: 1.4-15.5, $p < 0.01$) pour le risque de fracture associé à la diète d'élimination pour le lait de vache chez les filles, cette association était non-significative chez les garçons. L'ALV serait donc associée à un plus haut risque de fracture chez les filles.

Autrement, une histoire de cas décrite par *Monti et al.* rapporte un enfant de 8 ans présentant une réduction sévère de la masse osseuse ainsi que 4 fractures, le tout secondaire à une diète d'élimination pour produits laitiers non-supervisée (112). Les auteurs attribuent cette atteinte de la santé osseuse à un apport en calcium inadéquat, cependant, les apports de l'enfant n'étant pas décrits, il est difficile d'extrapoler à la population allergique.

2.6.4 Effet sur le statut nutritionnel en vitamine D

À présent, aucune étude n'a tenté d'évaluer les apports et le statut nutritionnel en vitamine D chez des enfants avec allergie au lait. Nous savons que les facteurs

susceptibles de diminuer le niveau plasmatique de 25(OH)D chez les Canadiens sont, entre autres, la vie à une latitude élevée et l'apport alimentaire insuffisant (23) . Par conséquent, le retrait total de sources alimentaires de vitamine D dans le cadre d'une ALV aggrave le degré de risque existant et rend ces individus davantage susceptibles à la déficience et au rachitisme.

En effet, il existe des cas rapportés de jeunes garçons non supplémentés présentant un rachitisme par carence en vitamine D, dans un contexte d'ALV (113-115). Pour chacun de ces cas, l'on décrit une présentation clinique de rachitisme accompagnée de taux élevés de phosphatase alcaline, de parathormone ainsi qu'un niveau de 25(OH)D compatible avec la déficience. L'élimination non-supervisée du lait de vache aurait mené à des apports alimentaires nutritionnellement inadéquats pour ces enfants. Dans chacun de ces cas, les auteurs soulignent l'importance d'un encadrement nutritionnel pour l'application adéquate de la diète d'élimination et pour l'explication des alternatives alimentaires qui supportent une croissance normale.

L' étude de *Mark et al.*, menée au Québec durant les mois d'hiver, rapporte une haute prévalence de déficience en vitamine D et d'hypovitaminose chez des enfants et adolescents en santé (116). Dans cette étude, l'hypovitaminose a été considérée au seuil de $\leq 37,5$ nmol/L, ce qui correspond effectivement à un niveau sous-optimal pour la santé squelettique. Ce résultat, observé chez des enfants en santé, soulève la question du statut en vitamine D d'enfants québécois avec ALV persistante, une population davantage à risque par une insuffisance alimentaire prolongée.

Enfin, ces cas soutiennent l'hypothèse que les enfants avec ALV non résolue soient à risque d'apports insuffisants en vitamine D. *Ostéoporose Canada*, dans ses lignes directrices de 2010, recommande que la mesure sérique de 25(OH)D soit effectuée lorsqu'une déficience est suspectée (90). Les enfants avec une allergie persistante au lait suivant une diète d'élimination et chez qui l'adhérence à la supplémentation n'est pas documentée, présentent effectivement ce risque et le niveau de 25(OH)D devrait donc être surveillé.

2.7 Évolution clinique de l'allergie au lait de vache

2.7.1 Évolution classique

L'ALV est l'allergie alimentaire la plus fréquente chez les enfants et affecte 2 à 3 % des enfants de moins de 1 an (2). L'évolution naturelle de cette allergie dépend d'abord du processus immunologique sous-jacent. En fait, les enfants affectés par l'allergie au lait non IgE-médiée récupèrent plus tôt que ceux dont l'allergie est IgE-médiée (117). Celle-ci, normalement considérée comme étant transitoire, possède un bon pronostic avec résolution vers l'âge de 3 ans (2) dans 85 à 90% des cas (118). Ces données, grandement citées dans la littérature, proviennent d'une étude de cohorte qui date de 1985 menée par *Host et al.* (2) décrivant l'évolution naturelle de l'ALV. Cependant, des données plus récentes révèlent un changement dans l'évolution de cette allergie, qui semble maintenant être plus persistante dans le temps.

2.7.2 Une nouvelle problématique: la persistance de l'allergie au lait de vache

En effet, malgré la notion que l'ALV soit une allergie transitoire avec résolution avant même le troisième anniversaire, des études plus récentes suggèrent un pronostic moins optimiste. Entre autres, certaines études prospectives démontrent que 33 à 44% des enfants avec ALV demeurent intolérants à 4 ans (119, 120) et documentent une persistance jusqu'à l'adolescence, dans certains cas.

Saarinen et al. ont suivi une cohorte de 6209 nouveaux-nés finlandais recrutés entre 1994 et 1995 (1). Ils ont effectué le suivi longitudinal de ces enfants pour documenter le développement de l'ALV (n=118) jusqu'à la tolérance. Dans cette étude, la tolérance fut déterminée par test de provocation orale avec un suivi effectué à chaque 6 à 24 mois. L'allergie de forme IgE-médiée était prédominante, détectée chez 73% des enfants. Tous les enfants souffrant d'allergie non IgE-médiée ont atteint la tolérance avant 5 ans ($p < 0.0001$). Inversement, les enfants atteints d'une ALV IgE-médiée, ont démontré une persistance jusqu'à l'âge scolaire. De plus, ils rapportent la persistance de l'allergie au-delà de l'âge de 8 ans, dans 15% des cas.

Skripak et al. (3) ont effectué une étude rétrospective sur dossiers afin de documenter l'évolution de l'allergie au lait IgE-médiée. Trois catégories de critères ont été utilisées

pour définir la tolérance au lait de vache dans cette population. Selon le critère le plus sévère qui emploie le test de provocation orale, seulement 5% des enfants ont atteint la tolérance à l'âge de 4 ans, avec une persistance chez 45% des enfants à l'âge de 16 ans. À l'inverse, l'emploi d'autres critères dévoile une tolérance chez 26% des cas à 4 ans et chez 88% à 16 ans. Une autre étude sur dossiers démontre la persistance de l'ALV à l'âge de 10 ans, chez 44% des enfants (4). Enfin, l'hétérogénéité des études décrites est à considérer, notamment concernant la définition de l'ALV, les critères de tolérance employés et les populations étudiées. Néanmoins, les données laissent à croire que l'évolution naturelle de l'ALV soit changeante et qu'elle soit maintenant devenue plus persistante dans le temps (3, 121).

Il existe peu de données expliquant la persistance observée. Il semble y avoir un risque accru de persistance avec une concentration plus élevée d'IgE spécifiques pour les protéines laitières et la caséine (122). En effet, un niveau élevé d'IgE spécifiques (3, 123) et un plus grand diamètre aux tests cutanés (124) sont les facteurs actuellement considérés comme prédictifs de persistance chez les enfants allergiques au lait de vache.

2.8 Synthèse

Le domaine des allergies alimentaires, du métabolisme osseux et de la vitamine D sont extrêmement actifs dans la communauté scientifique. La prévalence en augmentation des allergies alimentaires, l'importance de l'ALV durant l'enfance et la nouvelle problématique de persistance de cette allergie soulèvent d'importantes considérations. Entre autres, la diète d'élimination stricte dans le cas de persistance de l'allergie au lait devant être suivie en période de croissance, voire même durant une phase de maturation physiologique, pourrait avoir un impact important sur l'acquisition du pic de masse osseuse et de ce fait, sur la santé osseuse à long terme de l'enfant affecté.

À l'heure actuelle, les données ne nous permettent pas de statuer sur la population d'enfants avec ALV. Plus particulièrement, aucune étude n'a évalué le statut nutritionnel en vitamine D et la santé osseuse chez des enfants avec allergie au lait non résolue.

Chapitre 3: Problématique, hypothèse, objectifs et questions de recherche

3.1 Problématique

Le lien entre la vitamine D et la santé osseuse est bien documenté. Les conséquences nutritionnelles de l'ALV aussi, ont été mises en évidence. Suite à notre recension des écrits, nous avons abordé la nouvelle problématique qu'est la persistance de l'ALV ainsi que des conséquences possibles de celle-ci sur la santé osseuse et sur le statut nutritionnel en vitamine D. Au Québec, le risque d'insuffisance en vitamine D est accru par notre positionnement géographique nordique, d'où l'importance d'assurer un apport alimentaire adéquat en vitamine D qui, dans un contexte d'ALV, se voit diminué. De ce fait, nous nous questionnons quant à la densité osseuse et le statut nutritionnel en vitamine D chez des enfants prépubères avec allergie au lait non résolue.

3.2 Hypothèse

En sachant que la persistance de l'allergie au lait puisse compromettre les apports alimentaires en calcium et en vitamine D en absence de supplémentation adéquate, nous postulons que les enfants prépubères avec allergie au lait non résolue présenteront une DMO inférieure à un groupe contrôle composé d'enfants prépubères ne présentant pas d'ALV. De plus, nous proposons que le statut nutritionnel en vitamine D chez ces enfants sera inférieur à celui d'un groupe contrôle.

3.4 Objectifs

Objectif principal

1. Comparer la densité osseuse d'enfants avec allergie au lait non résolue avec un groupe d'enfants témoins.

Objectifs secondaires

1. Comparer les niveaux sériques de 25(OH)D des enfants avec allergie au lait non résolue avec un groupe témoin ainsi que par rapport aux normes établies pour évaluer le statut nutritionnel en vitamine D.
2. Évaluer l'adhérence au traitement nutritionnel par supplémentation des enfants avec allergie au lait non résolue.
3. Documenter le taux de fractures chez les participants.

3.5 Questions de recherche

- 1- Dans notre population, est-ce que l'ALV est associée à une diminution de la densité osseuse?
- 2- Est-ce que l'ALV est associée à un faible statut nutritionnel en vitamine D?
- 3- Comment se caractérise l'adhérence à la supplémentation chez les enfants avec allergie au lait?
- 4- Le taux de fractures est-il plus élevé chez les enfants avec allergie au lait non résolue?

3.6 Pertinence de l'étude

L'allergie au lait non résolue est une nouvelle réalité à laquelle font face les cliniciens et autres professionnels de la santé. Cette étude sera la première à décrire la DMO chez des enfants avec allergie au lait non résolue et à comparer les niveaux sériques de 25(OH)D à un groupe contrôle. De plus, compte tenu de l'importance de la supplémentation dans le contexte de cette allergie, cette étude sera la première à évaluer l'adhérence au traitement nutritionnel chez cette population.

À l'heure actuelle, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine évalue le statut nutritionnel en vitamine D et la DMO particulièrement chez les enfants ayant une histoire de fractures, un syndrome inflammatoire associé ou une malabsorption intestinale pouvant compromettre l'absorption de la vitamine D. Cependant, compte tenu de l'importance de la vitamine D au sein du métabolisme osseux en période de croissance et du fait que les enfants québécois avec allergie au lait persistante représentent une population à risque d'insuffisance, la clinique d'allergie du CHU Sainte-Justine compte dorénavant effectuer la surveillance du niveau de 25(OH)D et l'ostéodensitométrie auprès d'eux. Une simple revue rétrospective des dossiers n'aurait pas permis d'amasser suffisamment de données concluantes puisque les dosages ont été réalisés à différentes saisons et sont conséquemment difficilement comparables. Le peu de données à cet égard nous emmène à vouloir réaliser cette étude transversale qui permettra de statuer sur la nécessité d'évaluer l'état nutritionnel en vitamine D et la surveillance de la masse osseuse chez ces patients. Si les résultats de cette étude confirment notre hypothèse de départ, ils nous permettront d'établir des recommandations précises pour cette population.

Chapitre 4: Méthodologie

4.1 Devis de recherche

Cette étude de nature transversale inclut un groupe d'enfants avec allergie au lait non résolue et un groupe contrôle d'enfants non-allergiques au lait.

4.2 Population à l'étude et recrutement

La population à l'étude est composée d'enfants prépubères avec allergie au lait IgE-médiée, recrutés à la clinique d'allergie du CHU Sainte-Justine. Le groupe témoin, quant à lui, est aussi composé d'enfants allergiques prépubères, mais n'ayant aucune histoire d'allergie au lait de vache et n'ayant jamais suivi de diète d'élimination pour le lait et dérivés.

Les parents des candidats et témoins potentiels ont été contactés via téléphone et invités à participer à cette étude dans le cadre de leur visite annuelle à la clinique d'allergie.

Compte tenu de l'effet de l'exposition solaire sur le statut nutritionnel en vitamine D (23), la collecte de données a été effectuée entre les mois d'octobre et avril afin de minimiser l'influence de ce facteur confondant.

4.2.1 Critères d'inclusion

- Garçons ou filles âgés de 4 à 9 ans
- Stade prépubère confirmé par stade de Tanner ou par auto-évaluation, à l'aide de planches imagées et d'orchidomètre pour les garçons (125)
- Pour les enfants allergiques au lait : Histoire d'allergie au lait confirmée par tests d'IgE spécifiques (cutanés ou sanguins)
- Pour les enfants du groupe-contrôle : Absence d'allergie au lait confirmée par tests d'IgE spécifiques (cutanés ou sanguins)

4.2.2 Critères d'exclusion

- Présence de condition ou pathologie autre que l'allergie

- Enfants avec antécédents de pathologies chroniques pouvant interférer avec la minéralisation osseuse; insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, néphropathie, leucémie, fibrose Kystique, affections génétiques ou endocriniennes, maladies osseuses
- Histoire familiale de maladies osseuses
- Prise de médicaments connus pour interférer avec le métabolisme phosphocalcique et le métabolisme de la vitamine D

4.2.3 Taille de l'échantillon

Nous émettons l'hypothèse que la DMO des enfants avec allergie au lait non résolue soit inférieure à celle d'un groupe enfants témoins. La densité minérale osseuse volumétrique (BMAD) est considérée comme une mesure plus robuste, n'étant pas influencée par la grandeur de l'os et a donc été privilégiée comme mesure comparative.

La taille d'échantillon requise pour détecter une différence entre la DMO chez les enfants avec allergie au lait et un groupe témoin, en considérant une erreur de type I de 0,05 et une puissance de 80%, a été calculé comme suit (126) :

$$N = \frac{2(z_{\alpha} - z_{\beta})^2}{\Delta^2} = 93$$

où:

$$\Delta = \frac{(\mu_1 - \mu_2)}{\sigma}$$

$z_{\alpha} = 1,96$, valeur z correspondant à une erreur de type I de 0,05 (α)

$z_{\beta} = -0,825$, valeur z correspondant à une puissance de 80% ($1-\beta$)

$\sigma = 0,4$ = écart-type du BMAD lombaire de garçons et filles en santé âgés de 5 à 8 ans (127)

μ_1 = BMAD lombaire moyen de garçons et de filles en santé âgés de 5 à 8 ans = $0,278\text{g/cm}^3$ (127)

μ_2 = BMAD lombaire moyen de garçons et de filles âgés de 6 ans suivant une diète exempte de lait de vache = $0,115\text{g/cm}^3$ (25)

Donc, ce projet comprendra un total de $93 \times 2 = 186$ sujets ; 93 enfants avec allergie au lait confirmée et 93 enfants faisant partie du groupe contrôle. Dans le cadre de ce mémoire, seuls les participants de la première année de recrutement (octobre 2011 à avril 2012) ont été inclus.

4.3 Collecte de données

Les données ont été colligées dans le cadre du suivi régulier des patients à la clinique d'allergie du CHU Sainte-Justine. L'allergologue traitant a effectué une collecte de données initiale avec les participants en présence de leurs parents via questionnaire (Annexe 1). Une première série de variables indépendantes ont été colligées: le poids, la taille, les résultats aux tests cutanés d'allergie (en mm) et le nombre de fractures.

D'autres informations furent aussi recueillies: l'histoire d'allergies, l'histoire d'allaitement, la prise de médication et la prise de corticostéroïdes.

Les données biochimiques recueillies incluent les IgE-spécifiques (kUA/L) (lait de vache, α -lactalbumine, β -lactoglobuline, caséine), calcium sérique (mmol/L) ainsi que la variable dépendante, la 25(OH)D totale (nmol/L).

4.3.1 Évaluation de la densité minérale osseuse

L'évaluation de la DMO et de la composition corporelle a été effectuée par absorptiométrie biphotonique à rayon X ou DXA (Lunar Prodigy; GE). Tous les examens de DMO ont été réalisés par le service d'imagerie médicale du CHU Sainte Justine et ont été analysés par une seule technicienne d'expérience.

Les variables dépendantes suivantes ont été recueillies: DMO au niveau lombaire L₂-L₄ en g/cm² et en score-Z, l'aire surfacique au niveau L₂-L₄ (cm²) et la densité volumétrique ou BMAD (g/cm³) calculée selon la formule précédemment décrite (68). Certaines variables indépendantes ont aussi été recueillies: masse grasse (kg), pourcentage de graisse (%), masse maigre (kg) et masse maigre/taille (percentile).

La caractérisation du statut osseux a été effectuée selon la classification de l'OMS (61) présentée en score-Z pour la population pédiatrique (66): -1,0 à +2,5DS: normal, -1,0 à -2,5DS: faible densité osseuse, < - 2,5DS: ostéoporose.

4.3.2 Évaluation du statut nutritionnel en vitamine D

Le statut nutritionnel en vitamine D des participants a été évalué par prélèvement sanguin et l'analyse de la concentration plasmatique de 25(OH)D. Les échantillons ont

été analysés au laboratoire du CHU Sainte-Justine selon la méthode de spectrométrie de masse en tandem. Le laboratoire participe au programme de contrôle D E Q A S (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), assurant la fiabilité des essais de 25(OH)D obtenus.

Bien que l'on débâte la concentration optimale pour la santé globale et squelettique pour la vitamine D, des seuils ont été choisis pour les fins de ce mémoire. Les valeurs mesurées pour la 25(OH)D ont été catégorisées selon les seuils établis par Ostéoporose Canada (22): >75 nmol/L : statut optimal pour la santé, 30-75nmol/L statut sous-optimal, < 30 nmol/L déficience (21).

4.3.3 Évaluation des apports en calcium et en vitamine D

Les questionnaires de fréquence sont des outils cliniques utilisés lors de l'évaluation de la consommation alimentaire et employés pour leur facilité d'administration et leur faible coût (128). Lors de l'évaluation de nutriments précis, la validité et fiabilité du questionnaire doivent être examinés. Cet instrument est particulièrement utile pour identifier les individus ayant des apports nutritionnels insuffisants. C'est donc dans cette optique et en fonction des objectifs de notre étude que nous avons choisi le questionnaire de fréquence des apports en calcium et vitamine D comme méthode d'évaluation, une méthode ayant déjà été reconnue comme pratique (129).

Le questionnaire de fréquence choisi pour cette étude a été précédemment validé (130, 131) (Annexe 2). Des modifications mineures y ont été apportées pour mieux répondre à la population à l'étude, notamment l'inclusion de boissons végétales ou autres produits enrichis en calcium et/ou en vitamine D. Il s'agit d'un questionnaire quantitatif, évaluant la consommation de 168 aliments au cours des 3 mois précédents l'intervention. Pour chaque aliment, le participant était questionné sur sa fréquence de consommation (par jour, par semaine, par mois) et sur la grosseur de la portion (petite, moyenne, grande). Des modèles d'aliments synthétiques ont été utilisés pour faciliter l'évaluation d'une portion moyenne. Le questionnaire aborde aussi la prise de suppléments et brièvement, le niveau d'activité physique.

L'analyse du questionnaire de fréquence se base sur les valeurs nutritionnelles provenant du *fichier canadien sur les éléments nutritifs, version 2010* et sur le *USDA National Nutrient Database for Standard Reference*. Suite à l'administration du questionnaire de fréquence aux participants, les apports moyens ont été calculés via un fichier maison (Microsoft Excel for Mac 2011, Version 14.0.0). L'apport alimentaire en calcium et en vitamine D a été analysé en compilant la teneur par portion consommée (évalué à 0.5 ou 1.5 fois la teneur moyenne pour les petites ou grandes portions) et selon la fréquence rapportée pour chaque aliment. Enfin, l'apport provenant de la prise de suppléments (marque, dose, fréquence de consommation) a été additionné à l'apport alimentaire, pour obtenir l'apport quotidien total en calcium et en vitamine D pour chaque participant.

Les variables indépendantes colligées durant l'intervention nutritionnelle sont les apports en calcium totaux (mg) et les apports en vitamine D totaux (UI).

Les apports nutritionnels de référence suggèrent que l'ANR soit utilisé comme objectif pour l'apport alimentaire d'un nutriment chez des individus en santé. La catégorisation des apports nutritionnels a donc été effectuée selon les nouveaux ANRef pour le calcium et la vitamine D (2010) (21). Un apport en un nutriment sous 67% de l'ANR suggère que la consommation de ce nutriment doit être améliorée (132). Pour les fins de ce mémoire, les apports moyens ont été comparés à l'atteinte de 100% de l'ANR pour l'âge, ils ont aussi été jugés comme adéquats s'ils répondaient à plus de 67% de l'ANR pour l'âge et ont été jugés inadéquats si ceux-ci étaient $\leq 67\%$ de l'ANR pour l'âge. Pour la vitamine D, ceci correspond à un apport ≤ 402 UI et pour le calcium, ceci correspond à un apport ≤ 670 mg de calcium pour les enfants âgés de 4 à 8 ans et ≤ 871 mg pour les enfants âgés de 9 ans.

4.3.4 Évaluation de l'adhérence à la supplémentation

Les données concernant l'évaluation de l'adhérence à un traitement nutritionnel par supplémentation sont peu nombreuses. Puisque l'adhérence à la supplémentation est peu décrite dans la littérature, nous avons choisi de l'interpréter selon deux critères. Une adhérence à la supplémentation a été jugée adéquate lorsqu'elle était respectée à

raison de 4 jours ou plus par semaine (54). Nous avons aussi documenté le taux d'adhérence moyen, soit le nombre de journées d'adhérence durant la semaine.

4.4 Analyses statistiques

Des analyses descriptives (moyenne, écart-type) ont été effectuées pour caractériser la population à l'étude. Le test Chi-deux a été utilisé pour comparer des proportions de cas versus témoins répondant à certaines variables nominales ou ordinales. Des tests T indépendants ont été utilisés pour la comparaison du groupe d'enfants avec allergie au lait avec le groupe contrôle. Ce test a servi lors de la comparaison de la DMO, des niveaux sériques de 25(OH)D et des apports en calcium et vitamine D des groupes à l'étude. Enfin, des analyses de corrélation ont permis d'évaluer les associations entre la DMO et certaines variables anthropométriques, les apports alimentaires et les niveaux sériques de 25(OH)D.

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS pour Mac version 20.0.0. Pour les analyses présentées, les résultats ont été considérés significatifs à un seuil de 5%. En performant le test Chi-deux, certaines analyses présentaient plus de 30% des cellules ayant un effectif théorique inférieur à 5, ce qui rend ce test invalide. Ceux-ci sont désignés dans les tableaux présentés et l'interprétation de ces résultats devrait donc se faire avec discrétion.

4.5 Budget

Il s'agissait d'un projet de recherche non-financé.

Une bourse d'études de la Faculté des Études Supérieures du Département de Nutrition de l'Université de Montréal a été obtenue à l'hiver 2011 par la candidate.

4.6 Considérations éthiques

Les sujets de l'étude étant âgés de moins de 14 ans, un consentement écrit a été administré aux parents ou au tuteur légal de l'enfant (Annexe 3). Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine (Annexe 4).

Chapitre 5: Résultats

La présente section abordera les divers résultats de notre étude. Tout d'abord, la caractérisation de la population à l'étude sera présentée, accompagnée de la description anthropométrique des groupes à l'étude, soit le groupe d'enfants avec allergie au lait de vache (ALV) et le groupe témoin, sans allergie au lait de vache (SALV). Ensuite, les résultats relatifs à la DMO et au statut nutritionnel en vitamine D des groupes à l'étude seront abordés. Finalement, les apports nutritionnels en calcium et en vitamine D seront présentés, suivi d'une description de l'adhérence à la supplémentation chez les enfants avec ALV.

5.1 Caractérisation de la population à l'étude

Les caractéristiques descriptives de notre population de 38 enfants allergiques sont présentées dans le tableau VIII. Les données compilées proviennent de sujets ayant répondu aux critères d'inclusion pour leur groupe respectif, cas ou témoins, qui étaient tous prépubères et en bonne santé, outre leurs allergies ou atopies. Au total, notre population était composée à 55,3% de garçons et à 44,7% de filles. Les sujets étaient âgés entre 4 et 9 ans, pour une moyenne de 6,9 ans \pm 1,5 au moment du recrutement. L'échantillon était composé majoritairement d'enfants caucasiens (86,8%) ainsi que d'enfants asiatiques (7,9%) et d'enfants de race noire (5,3%). En plus de leurs allergies alimentaires, notre échantillon regroupait 80,6% d'enfants asthmatiques et 75,0% d'enfants souffrant d'eczéma. Cette forte présence d'atopies était aussi accompagnée d'une forte histoire de corticostéroïdes et ce, pour 88,9% de la population à l'étude. Parmi les corticostéroïdes utilisés dans l'année précédant le recrutement, 41,7% étaient topiques; 16,7 % nasals; 63,9% bronchiques et 16,7% per os. Concernant le niveau d'activité physique des enfants à l'étude, 7,9 % étaient actifs à raison de moins de 30 minutes par jour; 28,9% étaient actifs entre 30 et 60 minutes par jour et 63,2%, la majorité, était actifs plus de 60 minutes par jour. Parmi les activités pratiquées chez ces enfants; 57,9% faisaient de la marche, 26,3% du saut à la corde et 76,3% de la course ou participaient à des sports d'équipe. Enfin, l'histoire d'allaitement était forte dans

notre population à 83,3%. La durée moyenne pour l'allaitement exclusif était de 4,73 mois \pm 1,2 et de 13,2 mois \pm 10,1 pour l'allaitement total.

Le tableau IX présente les caractéristiques descriptives de notre groupe à l'étude en comparaison à notre groupe témoin. Le groupe ALV comprenait 26 enfants prépubères et était composé à 57,7% de garçons et à 42,3% de filles. L'âge moyen de ce groupe était de 6,8 ans \pm 1,5 au moment du recrutement. Le groupe d'enfants témoins quant à lui, comprenait 12 enfants et était composé à 50,0% de garçons et de filles avec un âge moyen de 7,1 \pm 1,7 ans. La composition ethnique des deux groupes à l'étude était comme suit; le groupe ALV était composé à 88,5% d'enfants caucasiens; 7,7% d'enfants de race noire et 3,8% d'enfants asiatiques tandis que le groupe témoin était composé à 83,3% d'enfants caucasiens; 16,7% d'enfants asiatiques et aucun enfant de race noire. La proportion d'enfants atopiques était similaire chez les deux groupes. Parmi les enfants du groupe ALV, 83,3% étaient asthmatiques et 83,3% souffraient d'eczéma tandis que le groupe témoin comprenait 75% d'enfants asthmatiques et 58,3% d'enfants eczémateux. Concernant l'histoire de corticostéroïdes dans notre échantillon, celle-ci était présente chez 87,5% du groupe ALV comparé à 91,7% pour le groupe SALV. Parmi les agents utilisés dans l'année précédant le recrutement chez le groupe ALV, 37,5% étaient topiques, 20,8% nasals, 62,5% bronchiques et 20,8% per os. Comparativement, parmi les corticostéroïdes utilisés dans le groupe témoin, 50% étaient topiques, 8,3% nasals, 66,7% bronchiques et 8,3% per os. Bien que non significatif, l'histoire d'allaitement était plus forte pour le groupe d'enfants avec ALV à 91,7% comparé à 66,7% pour le groupe témoin. Cependant, une différence significative est décelée quant à la durée de l'allaitement exclusif, qui était plus élevée chez le groupe ALV avec une durée moyenne de 5,14 \pm 1,1 mois versus 3,6 \pm 0,7 mois chez le groupe SALV ($p < 0.002$). Concernant le niveau d'activité physique des enfants du groupe ALV, 3,8% était actifs à raison de moins de 30 minutes par jour; 30,8% étaient actifs entre 30 et 60 minutes par jour et 65,4% étaient actifs plus de 60 minutes par jour. Parmi les activités pratiquées chez ces enfants; 57,7% faisaient de la marche; 30,8% du saut à la corde et 84,6% de la course ou participaient à des sports d'équipe. L'histoire de fractures est également répartie dans notre population, avec un seul cas rapporté dans le groupe ALV et dans le groupe SALV. Dans chacun de ces cas, les

fractures n'étaient pas caractéristiques de fragilisation, elles étaient plutôt secondaires à des traumatismes. Dans le groupe ALV, il s'agissait d'une fracture au niveau du poignet occasionnée par une chute de balançoire tandis que dans le groupe SALV, il s'agissait d'une fracture du coude causée par une chute à la course.

Enfin, mis à part la durée de l'allaitement exclusif, aucune différence significative n'a été décelée quant à la composition de nos deux groupes à l'étude soit pour l'âge, l'ethnie, la prise de corticostéroïdes ni le niveau ou type d'activité physique.

Le tableau X présente les données anthropométriques et la composition corporelle des groupes à l'étude. La taille moyenne du groupe ALV était de $118,9 \text{ cm} \pm 10,0$ et était supérieure, bien que de façon non significative, à la taille moyenne du groupe témoin de $117,2 \text{ cm} \pm 14,9$. Cependant, avec la comparaison du score-Z pour taille de ces groupes, une mesure qui offre une meilleure représentation de la taille pour l'âge, nous décelons une différence significative entre les groupes à l'étude. En effet, le score-Z pour taille des enfants du groupe ALV, évalué à $-0,49 \pm 0,9$, est supérieur à celui des enfants SALV à $-1,4 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Les enfants allergiques au lait ont un poids moyen de $23,1 \text{ kg} \pm 7$ similairement au groupe d'enfants contrôle, qui présente un poids moyen de $23,2 \text{ kg} \pm 7,4$. Enfin, bien que non statistiquement significatif, le pourcentage de graisse du groupe ALV est inférieur à celui du groupe contrôle, soit à $14,8 \% \pm 5,2$ versus $18,7 \% \pm 6,3$ pour le groupe SALV.

Tableau VIII Caractéristiques descriptives de la population à l'étude (N=38)*

	<i>n</i>	%
Genre		
Garçons	21	55,3
Filles	17	44,7
Âge (années) †		6,9 ± 1,5
Ethnie		
Caucasien	33	86,8
Asiatique	3	7,9
Noire	2	5,3
Nombre d'allergies alimentaires (37)		
Allergie simple	5	13,5
Allergies multiples (2 ou +)	32	86,5
Antécédents (36)		
Asthme	29	80,6
Eczéma	27	75,0
Histoire de corticostéroïdes (36)	32	88,9
Topiques	15	41,7
Nasal	6	16,7
Bronchiques	23	63,9
Per os	6	16,7
Histoire d'allaitement (36)	30	83,3
Durée de l'allaitement exclusif (mois) †		4,73 ± 1,2
Durée de l'allaitement total (mois) †		13,2 ± 10,1
Niveau d'activité physique		
< 30 minutes/jour	3	7,9
30-60 minutes/jour	11	28,9
> 60 minutes /jour	24	63,2
Activité(s) physique(s) pratiquée(s)		
Marche	22	57,9
Saut à la corde	10	26,3
Course ou sports d'équipes	29	76,3
Histoire de fracture (36)	2	5,6
Voyage dans un pays ensoleillé < 6 mois	4	10,5

* Ou entre parenthèses lorsque différent.

† Données représentées par la moyenne ± écart-type.

Tableau IX Caractéristiques descriptives des groupes à l'étude

	<i>n</i>	ALV (n=26)*	<i>n</i>	SALV (n=12)	<i>p</i> ^a
Genre					0,7
Garçons	15	57,7	6	50,0	
Filles	11	42,3	6	50,0	
Âge (années) †		6,8 ± 1,5		7,1 ± 1,7	0,6
Ethnie					0,3
Caucasien	23	88,5	10	83,3	
Noire	2	7,7	0	0,0	
Asiatique	1	3,8	2	16,7	
Nombre d'allergies alimentaires					0,2 ^b
Allergie simple	2	8,0 (25)	3	25,0	
Allergies multiples (2 ou +)	23	92,0 (25)	9	75,0	
Antécédents					
Asthme	20	83,3 (24)	9	75,0	0,6
Eczéma	20	83,3(24)	3	58,3	0,1
Prise de corticostéroïdes	21	87,5 (24)	11	91,7	0,7 ^b
Topiques	9	37,5 (24)	6	50	0,5
Nasal	5	20,8 (24)	1	8,3	0,3 ^b
Bronchique	15	62,5 (24)	8	66,7	0,8
Per os	5	20,8 (24)	1	8,3	0,3 ^b
Histoire d'allaitement	22	91,7 (24)	8	66,7	0,06
Durée de l'allaitement exclusif (mois) †		5,14 ± 1,1		3,6 ± 0,7	0,002**
Durée de l'allaitement total (mois) †		15,3 ± 10,4		7,5 ± 7,1	0,06
Niveau d'activité physique					
< 30 minutes/ jour	1	3,8	2	16,7	
30-60 minutes/ jour	8	30,8	3	25,0	0,4 ^b
> 60 minutes / jour	17	65,4	7	58,3	
Activité(s) physique(s) pratiquée(s)					
Marche	15	57,7	7	58,3	0,97
Saut à la corde	8	30,8	2	16,7	0,36
Course ou sports d'équipes	22	84,6	7	58,3	0,08
Histoire de fractures	1	3,8	1	8,3	
Voyage ensoleillé < 6 derniers mois	4	15,4	0	0,0	0,15 ^b

*Ou entre parenthèses lorsque différent.

^a Test de Chi² pour les pourcentages et Test t pour les moyennes ^b Effectif théorique pour test Chi² petit

† Données représentées en pourcentages ou par la moyenne ± écart-type.

**Valeurs significatives à un seuil de $p < 0,05$

Définition des abréviations: ALV= allergie au lait de vache, SALV= sans allergie au lait de vache

Tableau X Anthropométrie et composition corporelle des groupes (N=38)

	ALV n=26	SALV n=12	<i>p</i> †
Taille (cm)	118,9 ± 10,0	117,2 ± 14,9	0,67
Z-score taille	-0,49 ± 0,9	-1,4 ± 1,1	0,014*
Poids (kg)	23,1 ± 7,1	23,2 ± 7,4	0,97
IMC (kg/m ²)	16,2 ± 3,6	16,4 ± 1,7	0,90
Masse grasse (kg)	3,18 ± 1,6	4,5 ± 2,6	0,16
Pourcentage de graisse (%)	14,8 ± 5,2	18,7 ± 6,3	0,074
Masse maigre (kg)	17,8 ± 3,3	18,5 ± 4,5	0,58
Masse maigre/taille (centile)	43,5 ± 25,1	44,5 ± 22,6	0,91

Données représentées en pourcentage ou par la moyenne ± écart-type.

† Test t pour moyennes

* Valeurs significatives à un seuil de $p < 0,05$

Définition des abréviations: ALV= allergie au lait de vache, SALV= sans allergie au lait de vache, IMC= Indice de masse corporelle

5.2 Densité osseuse lombaire

Le tableau XI présente les résultats des paramètres de DMO lombaire des groupes à l'étude. Dans notre groupe ALV, nous observons une DMO de $0,620 \text{ g/cm}^2 \pm 0,08$, comparé à une valeur moyenne supérieure chez le groupe contrôle de $0,674 \text{ g/cm}^2 \pm 0,11$. Ensuite, bien que non statistiquement significatif, le score-Z moyen pour la DMO lombaire du groupe ALV est de $-0,65 \pm 0,8$ et en-deçà du score-Z du groupe contrôle, évalué à $-0,11 \pm 0,9$ ($p = 0,075$). Puis, la densité volumétrique (BMAD_{L2-L4}) des enfants avec ALV est aussi inférieure à celle du groupe témoin, soit $0,263 \text{ g/cm}^3 \pm 0,04$ comparé à $0,289 \text{ g/cm}^3 \pm 0,04$ ($p = 0,054$).

Bien que les différences présentées n'atteignent pas le seuil de signification, il est important de tenir compte du statut osseux tel que caractérisé par le score-Z de DMO et selon la classification de l'OMS. En effet, une faible densité osseuse, caractérisée par un score-Z situé entre -1,0 et -2,0 pour l'âge et le sexe, a été détectée chez 30,8 % des enfants avec allergie au lait ainsi que chez 16,7% du groupe d'enfants-contrôles. Aucun cas d'ostéoporose n'a été décelé. Collectivement, plus du quart de notre population

allergique, 26,3%, présente une faible densité osseuse et ce, à un stade important de leur maturation physiologique et de leur développement osseux.

Une corrélation de Pearson a été effectuée afin d'examiner les relations existantes entre les paramètres de DMO et diverses variables de la population à l'étude et les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau XII. Les variables indépendantes n'ayant pas démontré de corrélation significative avec les paramètres osseux étudiés, ont été exclues de ce tableau.

Dans notre population allergique, cas et témoins inclus, le score-Z de la DMO lombaire démontre une corrélation positive avec le poids ($r=0,358$, $n=38$, $p=0,028$), le pourcentage de graisse ($r=0,564$, $n=34$, $p=0,001$) ainsi que la masse grasse ($r=0,525$, $n=33$, $p=0,002$). La densité volumétrique lombaire quant à elle, est corrélée de façon positive avec les apports en calcium ($r=0,413$, $n=38$, $p=0,01$), le pourcentage de graisse ($r=0,622$, $n=34$, $p<0,001$) et la masse grasse ($r=0,560$, $n=33$, $p=0,002$).

En examinant ces mêmes corrélations uniquement auprès des enfants avec ALV, nous notons quelques différences, qui sont présentées dans le tableau XIII. Dans le groupe ALV, le score-Z de la DMO lombaire démontre une corrélation positive uniquement avec le pourcentage de graisse, ($r=0,481$, $n=24$, $p=0,017$), ayant perdu son association avec le poids et la masse grasse. Puis, en ce qui concerne la densité volumétrique chez les enfants avec ALV, celle-ci perd sa corrélation avec les apports en calcium, tout en maintenant une corrélation positive avec le pourcentage de graisse ($r=0,591$, $n=24$, $p=0,002$) et avec la masse grasse ($r=0,433$, $n=23$, $p=0,039$).

Tableau XI Caractérisation de la densité minérale osseuse des groupes

	<i>n</i>	ALV (n=26)	<i>n</i>	SALV (n=12)	<i>p</i> †
DMO _{L2-L4} (g/cm ²)		0,620 ± 0,08		0,674 ± 0,11	0,084
Z-score DMO		-0,65 ± 0,8		-0,11 ± 0,9	0,075
BMAD _{L2-L4} (g/cm ³)		0,263 ± 0,04		0,289 ± 0,04	0,054
Statut osseux (%)					
Normal	18	69,2	10	83,3	
Faible densité osseuse	8	30,8	2	16,7	0,4
Ostéoporose	0	0,0	0	0,0	

Données représentées en pourcentage ou par la moyenne ± écart-type.

† Test de Chi² pour les pourcentages et test t pour les moyennes : valeurs significatives à un seuil de $p < 0,05$

Définition des abréviations: ALV= allergie au lait de vache, SALV= sans allergie au lait de vache, DMO= densité minérale osseuse au niveau lombaire, BMAD= densité osseuse volumétrique

Tableau XII Corrélation entre les paramètres du statut osseux et certaines variables pour la population à l'étude

Variable	Variabes indépendantes	Corrélacion Pearson r	p
z-score DMO	Poids (38)	0,358	0,028
	% de graisse (34)	0,564	0,001
	Masse grasse (33)	0,525	0,002
BMAD (L2-L4) (g/cm ³)	% de graisse (34)	0,622	< 0,001
	Masse grasse (33)	0,560	0,001
	Apports calcium (38)	0,413	0,01

Définition des abréviations: DMO= densité minérale osseuse au niveau lombaire, BMAD= densité osseuse volumétrique

Tableau XIII Corrélacion entre les paramètres de densité osseuse et certaines variables chez les enfants allergiques au lait

Variable	Variabes indépendantes	Corrélacion Pearson r	p
z-score DMO	% de graisse (24)	0,481	0,017
BMAD (L2-L4) (g/cm ³)	% de graisse (24)	0,591	0,002
	Masse grasse (23)	0,433	0,039

Définition des abréviations: DMO= densité minérale osseuse au niveau lombaire, BMAD= densité osseuse volumétrique

5.3 Statut nutritionnel en vitamine D

Le tableau XIV présente les taux de 25(OH)D, de calcium sérique ainsi que la catégorisation du statut nutritionnel en vitamine D des groupes à l'étude. Il est à noter que dans le groupe d'enfants avec ALV, deux données sont manquantes de l'analyse, par faute de prélèvement.

Le taux sérique moyen de 25(OH)D pour le groupe ALV était de 72,9 nmol/L \pm 20,3, valeur légèrement sous le seuil jugé optimal de 75 nmol/L. Le taux moyen du groupe contrôle était légèrement plus élevé, mais non statistiquement différent, à 79,5 nmol/L \pm 16,9 ($p = 0,3$). Concernant le statut nutritionnel en vitamine D de enfants avec ALV; 41,7% des enfants présentent un statut optimal à plus de 75 nmol/L; 50% possèdent un statut sous-optimal entre 30-75 nmol/L et 8,3% étaient sous le seuil de la déficience. Pour le groupe d'enfants SALV; 58,3% des enfants étaient au-delà du statut optimal; 41,7% avaient un niveau sous-optimal et aucun enfant ne présentait de déficience. Malgré le taux de 25(OH)D inférieur dans le groupe ALV ainsi que la plus grande proportion d'enfants ayant un statut sous-optimal comparativement au groupe contrôle, ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

5.3.1 Apports nutritionnels

Le tableau XV présente les apports nutritionnels en calcium et en vitamine D provenant de l'alimentation et de la supplémentation des groupes d'enfants avec ALV en comparaison au groupe contrôle. Les enfants du groupe ALV ont un apport en calcium moyen de 865,4 mg \pm 313,1, comparé à un apport significativement supérieur de 1238,2 mg \pm 468,7 chez le groupe d'enfants SALV ($p < 0,05$). Comparativement, les apports en vitamine D du groupe ALV sont de 279,9 UI \pm 162,7 versus des apports plus élevés de 373,4 UI \pm 160,5 pour le groupe contrôle. Concernant la prise de suppléments, la proportion d'enfants avec ALV prenant des suppléments de calcium ou de vitamine D était de 42,3% et 50% et de 33,3% et 41,7% pour le groupe contrôle. Cependant, la différence n'étant pas significative, ces groupes peuvent être jugés comparables quant à la prise de suppléments.

En comparant les apports moyens en calcium des enfants à l'apport nutritionnel recommandé (ANR) pour l'âge, seulement 34,6% des enfants du groupe ALV répondent aux recommandations, comparé à 58,3 % des enfants du groupe SALV. De plus, 19,2% du groupe ALV n'atteignent pas 67% de l'ANR. Comparativement, tous les enfants du groupe SALV atteignent ce seuil.

En comparant les apports moyens en vitamine D des enfants à l'apport nutritionnel recommandé pour l'âge, seulement 11,5% du groupe ALV et 8,3% du groupe SALV atteignent les nouvelles recommandations. Puis, 80,8% du groupe ALV et 58,3% du groupe SALV n'atteignent pas 67% de l'ANR. Collectivement, 89,5% des enfants allergiques ne répondent pas aux nouvelles recommandations quotidiennes de 600 UI pour la vitamine D, 73,7% de ceux-ci étant même sous 67% de l'ANR et ce, malgré la prise de suppléments.

Enfin, le tableau XVI présente la proportion d'enfants avec ALV n'atteignant pas 67% de l'ANR en calcium et en vitamine D selon la réception de conseils nutritionnels dans le cadre de leur allergie. En effet, pour les deux nutriments, la proportion d'enfants ne répondant pas aux besoins était plus grande lorsque ceux-ci n'avaient pas été suivis antérieurement par un nutritionniste.

Tableau XIV Statut nutritionnel en vitamine D (25(OH)D) des groupes

	<i>n</i>	ALV (n=24)*	<i>n</i>	SALV (n=12)	<i>p</i> †
Taux sérique 25(OH)D (nmol/L)		72,9 ± 20,3		79,5 ± 16,9	0,3
Calcium sérique (mmol/L)		2,41 ± 0,08		2,39 ± 0,07	0,6
Statut Vitamine D (nmol/L)					
Optimal (%) > 75	10	41,7	7	58,3	
Non-optimal (%) 30-75	12	50	5	41,7	0,4
Déficiência (%) < 30	2	8,3	0	0,0	

* Deux données manquantes

Données représentées en pourcentage ou par la moyenne ± écart-type.

† Test de Chi² pour les pourcentages et test t pour les moyennes : valeurs significatives à un seuil de $p < 0,05$

Définition des abréviations: ALV= allergie au lait de vache, SALV= sans allergie au lait de vache

Tableau XV Apports nutritionnels en calcium et vitamine D des groupes

	ALV (n=26)*	SALV (n=12)	<i>p</i> †
Apports Calcium	865,4 ± 313,1	1238,2 ± 468,7	0,02 **
Apports Vitamine D	279,9 ± 162,7	373,4 ± 160,5	0,3
Prise supplément calcium (%)	42,3 (11)	33,3 (4)	0,632
Prise supplément vitamine D (%)	50 (13)	41,7 (5)	0,60
Calcium			
ANR atteint (%)	34,6 (9)	58,3 (7)	0,17
< 67% ANR (%)	19,2 (5)	0,0 (0)	0,10 ^a
Vitamine D			
ANR atteint (%)	11,5 (3)	8,3 (1)	0,77 ^a
< 67% ANR (%)	80,8 (21)	58,3 (7)	0,14

*Effectifs entre parenthèses

Données représentées en pourcentage ou par la moyenne ± écart-type.

† Test de Chi² pour les pourcentages et test t pour les moyennes. ^a Effectif théorique petit.

** Valeurs significatives à un seuil de $p < 0,05$

Définition des abréviations: ALV= allergie au lait de vache, SALV= sans allergie au lait de vache, ANR= Apport nutritionnel recommandé

Tableau XVI. Apports nutritionnels d'enfants avec allergie au lait de vache selon la réception de conseils nutritionnels (N=25)*

	<i>n</i>	Calcium ^a < 67%	<i>n</i>	Vitamine D ^a < 67%
Conseils nutritionnels (18)	3	16,6	14	77,8
Sans conseils nutritionnels (7)	2	28,5	6	85,7

* Effectifs entre parenthèses

^a Apports moyens <67 % de l'apport nutritionnel recommandé pour l'âge, pour le calcium et la vitamine D

5.4 Adhérence à la supplémentation

Le tableau XVII présente l'adhérence à la supplémentation dans notre groupe d'enfants avec ALV. Parmi ce groupe, 72,0% ont reçu des conseils nutritionnels relatifs à la diète d'élimination pour l'ALV, 61,1% de ceux-ci prennent des suppléments de vitamine D et 50% des suppléments de calcium. Parmi les enfants prenant des suppléments de calcium ou de vitamine D, 76,9% adhèrent à la supplémentation à raison de 4 jours ou plus par semaine. Lorsque l'on évalue l'adhérence autrement, soit selon le nombre de journées de supplémentation par semaine, on observe 23,1% qui adhèrent à 2 jours par semaine, 15,4 % qui adhèrent à 4 jours par semaine, 15,4% qui adhèrent à 6 jours par semaine et 46,2% qui adhèrent à 7 jours par semaine. Enfin, chez les enfants allergiques au lait ayant reçu un encadrement nutritionnel, on observe un taux d'adhérence moyen d'environ 5,2 jours par semaine.

Le tableau XVIII représente la proportion du groupe ALV qui atteint les apports nutritionnels recommandés selon leur adhérence à la supplémentation. Ici, l'adhérence est jugée adéquate lorsqu'elle est respectée à raison de 4 journées ou plus par semaine. Parmi les enfants supplémentés, il est intéressant de noter que lorsque l'adhérence à celle-ci est inadéquate, aucun enfant ne rejoint les besoins recommandés pour l'âge. Inversement, une adhérence adéquate a permis l'atteinte des ANR de calcium et de vitamine D dans 30% et 20% des cas.

Tableau XVII Adhérence à la supplémentation chez les enfants avec allergie au lait de vache (N=25)*

	<i>n</i>	%
Conseils reçus par un nutritionniste	18	72,0
Adhérence à la supplémentation \geq 4jrs par semaine (13)	10	76,9
Journées d'adhérence		
2 jours/semaine	3	23,1
4 jours /semaine	2	15,4
6 jours/semaine	2	15,4
7 jours/semaine	6	46,2
Taux d'adhérence moyen †	13	5,2

*Ou entre parenthèses si différent

† Donnée représentée en journées d'adhérence par semaine

Tableau XVIII Atteinte des ANR en calcium et vitamine D chez les enfants avec ALV selon l'adhérence à la supplémentation* (N=13)

	ANR calcium rencontré		ANR Vitamine D rencontré	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Adhérence adéquate (10)	3	30,0	2	20,0
Adhérence non-adéquate (3)	0	0,0	0	0,0

*Jugée adéquate si supérieure ou égale à 4 jours par semaine depuis les 3 derniers mois

Définition des abréviations: ANR= Apport nutritionnel recommandé, ALV= allergie au lait de vache,

Chapitre 6: Discussion

La nouvelle problématique de l'ALV persistante suscite une inquiétude quant à la santé osseuse et le statut nutritionnel en vitamine D des enfants affectés, secondaire à la diète d'élimination suivie sur une plus longue période. Dans un premier temps, notre étude visait à comparer la densité osseuse de cette population à celle d'enfants non-allergiques au lait et à documenter le statut nutritionnel en vitamine D chez cette population. Aussi, nous voulions caractériser le degré d'adhérence à la supplémentation chez les enfants allergiques.

6.1 Interprétation des résultats

6.1.1 Population à l'étude

Notre population à l'étude comportait 26 enfants avec ALV, une taille d'échantillon supérieure à celle de l'étude similaire menée par *Jensen et al.* (24). De plus, notre population comportait des enfants âgés entre 4 et 9 ans, tous présentant le même stade de maturité physiologique prépubère (Tanner I), contrairement aux cohortes étudiées précédemment, dont l'âge variait entre 8 et 17 ans (24), 5 et 14 ans (107) et 2 et 18 ans (108). Cet élément est important à soulever compte tenu de l'importance de l'âge et de la puberté dans l'interprétation des résultats de DMO.

En comparaison à notre groupe contrôle de 12 enfants sans allergie au lait, nous notons que notre groupe ALV est similaire en termes d'âge, de sexe et de maturité physiologique. Puis, bien que l'utilisation de corticostéroïdes puisse affecter la densité osseuse tel que décrit dans la recension des écrits, la prise de corticostéroïdes est également répartie dans nos deux groupes à l'étude, nous permettant d'éliminer l'effet attribuable à ce facteur sur la densité osseuse dans l'analyse des résultats. Pareillement, le niveau d'activité physique ainsi que le type d'activité pratiqué est comparable dans nos groupes. Enfin, la seule différence que nos résultats ont démontrée, en relation à la composition des groupes à l'étude, concerne la durée de l'allaitement exclusif, qui se trouve plus élevée chez le groupe ALV comparé au groupe SALV. Bien que peu de données existent sur le sujet, il demeure pertinent de souligner qu'une association

positive a déjà été décrite entre l'allaitement exclusif, d'une durée de 3 mois ou plus, et la densité osseuse d'enfants prépubères nés à terme (133).

Globalement, nos deux groupes à l'étude possèdent des caractéristiques anthropométriques similaires; le poids, la taille, la masse maigre, masse grasse et pourcentage de graisse ne démontrent pas de différences significatives. Cependant, la taille pour l'âge, facteur positivement corrélé à la DMO, est significativement plus petite dans notre groupe d'enfants-contrôles qui peut s'expliquer par deux valeurs extrêmes contenues dans cette population. Néanmoins, la taille pour l'âge des enfants avec allergie au lait, -0.49 ± 0.9 est bien au-dessus de celle rapportée par *Jensen et al.* qui est de -1.53 ± 0.75 , un point pertinent à soulever puisque les auteurs ont interprété les résultats positifs de leur étude par la petite taille de leur population.

6.1.2 Densité osseuse

Dans notre groupe d'enfants ALV, les résultats de DMO (g/cm^2) sont en accord avec ceux précédemment rapportés chez des enfants suivant une diète d'élimination pour le lait de vache et dérivés. En effet, la DMO lombaire chez notre groupe d'enfants avec ALV étant de $0,620 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0.8$, est comparable à celle obtenue dans la cohorte de *Black et al.* qui rapporte une valeur de $0,620 \pm 0.10$ chez les filles et de $0,620 \pm 0,13$ chez les garçons (25). Nous avons aussi calculé la densité osseuse volumétrique (BMAD, g/cm^3) au niveau lombaire pour minimiser l'effet attribuable à la taille de l'os. Nous avons évalué la $\text{BMAD}_{\text{L2-L4}}$ à $0,263 \pm 0,04 \text{ g}/\text{cm}^3$ chez les enfants avec ALV. Comparativement, ces valeurs sont inférieures à celles décrites par *Van Der Sluis et al.* (127), qui représentent des valeurs de référence pour enfants caucasiens, en santé et prépubères. Dans leur étude d'enfants en santé, ils rapportent une DMO lombaire moyenne de $0,715 \pm 0,10 \text{ g}/\text{cm}^2$ avec une $\text{BMAD}_{\text{L2-L4}}$ de $0,285 \pm 0,04 \text{ g}/\text{cm}^3$, valeurs supérieures à celles observées dans notre population d'enfants allergiques au lait.

Concernant la différence observée entre notre groupe d'enfants allergiques au lait et notre groupe contrôle, les tests-t pour les moyennes de DMO et de BMAD n'atteignent pas le seuil de signification. Cependant, nous notons effectivement une tendance vers des densités inférieures chez les allergiques au lait. Ici, il est important de tenir compte

de la taille de l'échantillon présentée pour les fins de ce mémoire (n=38 enfants), qui ne représente qu'une portion de la taille totale (n=186 enfants) visée pour cette étude, soit la taille nécessaire pour démontrer une différence significative entre les groupes.

Globalement, la DMO moyenne du groupe ALV est inférieure à celle de notre groupe témoin. Cependant, quelques facteurs anthropométriques ayant pu influencer ce résultat sont à soulever. D'une part, notre groupe contrôle possède une DMO supérieure malgré leur score-Z pour taille significativement inférieur à notre groupe ALV, un facteur qui influence normalement à la baisse les mesures de DMO. Aussi, nous avons noté une corrélation positive entre le pourcentage de graisse et la DMO dans notre population. Puis, bien que non significatif, le groupe contrôle possède un pourcentage de graisse supérieur à celui du groupe ALV, un facteur ayant pu influencer positivement les résultats de DMO. En effet, il est bien documenté que ce facteur puisse avoir un impact positif sur la DMO. Cependant, compte tenu de la présence de ces deux caractéristiques opposées au sein de notre groupe ALV, soit un score-Z pour taille plus élevé que notre groupe contrôle mais un pourcentage de graisse plus faible que ce dernier, l'impact de ces facteurs sur la DMO semble affaibli. Il est donc possible de suggérer que la différence observée entre la DMO des groupes à l'étude soit attribuable à des facteurs non-anthropométriques.

En ce qui concerne la caractérisation du statut osseux de notre population, nous étions étonnés d'observer une présence aussi importante de faible densité osseuse auprès de notre groupe d'enfants allergiques au lait, mais aussi, chez notre groupe contrôle. Tous groupes confondus, plus du quart de notre population d'enfants allergiques (26,3%) présentent une faible densité osseuse, soit un score-Z situé entre -1,0 et -2,0. D'une part, cette proportion est inquiétante puisqu'elle représente une mesure de la santé osseuse durant une phase importante de l'acquisition de la masse osseuse. En effet, un os de faible densité peut fracturer avec moins de force qu'un os de DMO élevée, pouvant rendre cette population plus susceptible aux fractures (111). D'autre part, ceci nous indique que les enfants avec allergies alimentaires, et non uniquement au lait, peuvent être à risque de faible densité osseuse. Malgré la tendance à une DMO plus faible chez le groupe ALV comparé au groupe contrôle, la proportion non-négligeable

d'enfants avec faible densité osseuse dans notre groupe témoin met en évidence que la santé osseuse dépend non seulement de la consommation de produits laitiers, mais bien d'une multitude de facteurs. Entre autres, il est important de noter que notre population était constituée principalement d'enfants avec allergies multiples (2 allergies ou plus). Comme précédemment décrit, une croissance osseuse optimale dépend d'une alimentation qui renferme les nombreux éléments nutritifs nécessaires à la synthèse de tissu osseux et ce, en quantité suffisante. Bien que ceci soit en dehors de la portée de la présente étude, il est possible que les nombreuses restrictions alimentaires posées par la forte présence de polyallergies aient pu expliquer la proportion de faible densité osseuse observée dans notre population allergique.

Enfin, nous avons observé une corrélation positive entre les apports en calcium et la densité volumétrique au niveau lombaire dans notre population. En effet, nous savons que le maintien d'un bilan calcique positif est essentiel en période de croissance squelettique. Cette association est certainement liée aux faibles apports en calcium observés dans notre population.

6.1.3 Statut nutritionnel en vitamine D

Dans notre étude d'enfants avec allergie au lait non résolue, nous rapportons un taux sérique moyen de 25(OH)D sous-optimal, caractérisé par une concentration <75 nmol/L, dans 58,3% des cas. Notre groupe témoin, quant à lui, comportait 41,7% d'enfants ayant un taux sous-optimal. Ceci nous indique que chez les enfants allergiques au lait, plus de la moitié ont un niveau sérique < 75 nmol/L, seuil jugé optimal pour la santé squelettique. Malgré ce résultat, nous étions surpris d'observer un taux sérique moyen de 72,9 nmol/L chez cette population, un taux relativement élevé chez une population ayant une insuffisance alimentaire franche en ce nutriment. En effet, sachant que la principale source alimentaire de vitamine D chez les enfants canadiens sont les produits laitiers fortifiés (134) nous nous attendions à des valeurs moindres, d'autant plus que les apports alimentaires mesurés par le questionnaire de fréquence ont révélé des apports amplement sous-optimaux.

En plus de documenter le statut en vitamine D chez les enfants avec ALV, nous avons comparé ce taux à notre groupe témoin et n'avons décelé aucune différence significative. Il se peut que la taille d'échantillon soit insuffisante pour discerner une différence. Ou encore, et bien probablement, il est important de noter que la prise de suppléments en vitamine D soit une pratique courante dans notre population allergique. En effet, la prise de suppléments vitaminique chez 50% du groupe ALV et 41,7% du groupe SALV aurait pu teinter les résultats, rendant difficile d'isoler l'impact de la diète d'élimination chez les enfants avec allergie au lait non résolue sur le statut nutritionnel en vitamine D. Il est à noter que la prise de suppléments de vitamine D chez les garçons et filles canadiens de 4 à 8 estimée à 40,9% est similaire au taux observé chez notre population SALV (41,7%), venant justifier la comparaison à ce groupe contrôle (135).

6.1.4 Apports nutritionnels

6.1.4.1 Apports en vitamine D

Selon l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2, (2004), les apports alimentaires en vitamine D chez des garçons et filles âgés de moins de 9 ans était de 6.2 ± 0.1 ug/jour, soit 248 UI/jour, excluant la prise de suppléments. Comparativement, les enfants allergiques au lait de notre étude présentent un apport en vitamine D moyen de $279,9 \pm 162,7$ UI/jour et ce, tenant compte de l'apport provenant des suppléments vitaminiques. Ceci implique que l'apport alimentaire en vitamine D de notre population allergique soit en-deçà de celui de la population mais que la prise de suppléments rende ces apports comparables. Néanmoins, les apports alimentaires en vitamine D collectées dans notre étude confirment la difficulté à rencontrer les recommandations pour la vitamine D de 600 UI/jour, particulièrement chez les enfants âgés de moins de 9 ans.

Compte tenu des apports sous-optimaux en vitamine D documentés dans notre étude, nous étions surpris d'observer un taux sérique moyen de 25(OH)D aussi élevé dans notre population allergique. Un premier point à soulever dans l'interprétation de ce résultat est que les valeurs sériques de 25(OH)D sont généralement plus élevées que

celles anticipées selon les apports alimentaires seuls (21). D'autre part, bien que nous ayons contrôlé pour ce facteur en effectuant le recrutement durant le zénith solaire, période durant laquelle la synthèse cutanée en vitamine D est faible, il est incontestable de soulever le rôle de l'exposition solaire dans les résultats obtenus. En effet, la principale source de vitamine D provient de l'exposition solaire puis, aucun outil validé ne permet d'estimer adéquatement l'apport en vitamine D provenant de l'exposition solaire, compte tenu des nombreux facteurs affectant la photobiogénèse (91). À notre connaissance, cette étude fut la première à documenter le statut nutritionnel en vitamine D chez des enfants avec allergie au lait et il serait donc intéressant de valider ces premiers résultats auprès d'autres études.

6.1.4.2 Apports en calcium

Les enfants avec ou sans allergie ont de la difficulté à rencontrer les apports nutritionnels recommandés en calcium et vitamine D (6). Notre étude a évalué les apports moyens en calcium chez les enfants ALV à $865,4 \text{ mg} \pm 313,1$ un apport sous le besoin recommandé de 1000 mg/jour pour les enfants de 4 à 8 ans. Cet apport est plus élevé que celui rapporté par *Black et al.*, qui a évalué à $443 \pm 230 \text{ mg Ca/jour}$ l'apport moyen en calcium chez des enfants évitant les produits laitiers. Ceci peut être causé par la faible prise de suppléments de calcium élémentaire dans leur cohorte, soit de 12% comparé à 42,3% dans notre population d'enfants allergiques.

Cependant, l'apport en calcium dans notre étude est inférieur à celui rapporté chez des enfants canadiens non allergiques au lait et d'âge scolaire (5) évalué à 1179 mg pour les garçons et 1042 mg chez les filles. En plus d'un apport moyen sous les recommandations pour l'âge, nous avons décelé un apport significativement inférieur en calcium chez les enfants avec ALV comparé au groupe contrôle. Ceci est comparable aux résultats de *McGowan et al.* qui ont comparé l'apport en calcium chez des enfants allergiques au lait à un groupe d'enfants contrôle (105).

Les enfants allergiques au lait dans notre étude ont de la difficulté à atteindre les ANR pour le calcium dans 34,6% des cas. Ne sachant pas à quel niveau sous l'ANR un enfant serait à risque d'insuffisance alimentaire, compte tenu des nombreux facteurs

influant le bilan calcique discutés dans la recension des écrits, nous avons aussi évalué la proportion de nos enfants n'atteignant pas 67% de l'ANR. Un résultat intéressant de notre étude est que 19,2% du groupe ALV n'atteint pas 67% de l'ANR, comparé à 0% chez le groupe contrôle. Ceci nous indique que les enfants de notre étude ayant une ALV persistante sont davantage à risque d'un apport insuffisant en calcium. Enfin, le fait d'avoir reçu des conseils nutritionnels semble diminuer la proportion des enfants n'atteignant pas les apports nutritionnels recommandés. Bien que non significatif, ceci semble corroborer des résultats précédemment rapportés (7), soulignant l'importance d'inclure un suivi nutritionnel chez la population allergique.

6.1.5 Adhérence à la supplémentation

À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer l'adhérence à la supplémentation chez des enfants avec ALV. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon pour ce critère, l'interprétation des résultats doit être effectuée avec précaution.

Tout d'abord, les résultats de notre étude nous informent que parmi les enfants allergiques au lait ayant reçu un encadrement nutritionnel, 76,9 % ont une adhérence à la supplémentation adéquate (supérieure ou égale à 4 fois par semaine dans les 3 mois précédant le recrutement). De plus, nous observons un taux d'adhérence à la supplémentation encourageant de 5,2 jours par semaine chez cette population. Une autre donnée intéressante est l'association entre l'adhérence adéquate et l'atteinte des apports nutritionnels pour l'âge en calcium et vitamine D. En effet, lorsque l'adhérence à la supplémentation est inadéquate, l'atteinte des besoins pour l'âge en calcium et en vitamine D est nulle dans notre population. Ceci suggère donc que l'adhérence à la supplémentation ait un impact sur l'atteinte des apports nutritionnels de référence en calcium et en vitamine D chez les enfants allergiques au lait. Bien que la force de ce résultat soit amoindrie par la petite taille de l'échantillon, ce résultat est particulièrement d'intérêt dans l'intervention nutritionnelle. En effet, les raisons de non-adhérence rapportées étaient notamment l'oubli, le refus par l'enfant ou la difficulté à retrouver des variétés de suppléments sans allergènes. Donc, si l'adhérence à la supplémentation est évaluée et jugée inadéquate, il serait possible d'intervenir en suggérant des formes de supplémentation plus acceptables chez cette population, tels que les suppléments liquides, notamment pour la vitamine D.

Enfin, l'adhérence à la supplémentation dans la population étudiée est encourageante. De plus, compte tenu de la difficulté à atteindre les besoins en certains nutriments chez cette population, notamment en vitamine D, nous considérons le suivi de l'adhérence à la supplémentation importante dans l'encadrement nutritionnel de ces patients.

6.2 Forces et limites

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer la DMO, le statut nutritionnel en vitamine D et l'adhérence à la supplémentation chez des enfants avec allergie au lait persistante. L'aspect novateur de notre étude est donc une force. Un autre point positif à souligner concerne l'évaluation des apports nutritionnels, qui a été effectuée par une seule nutritionniste, assurant une standardisation pour cette intervention. Cependant, notre étude comptait quelques limites. D'une part, le choix d'un groupe témoin présentant aussi des allergies alimentaires, au lieu d'un groupe contrôle en santé, peut être considéré comme une faiblesse. En effet, la présence d'allergies et autres atopies dans notre groupe témoin peut avoir rendu difficile la détection des différences statistiquement significatives entre nos groupes. Inversement, puisque nous cherchions à comprendre et isoler l'effet de l'ALV sur la DMO, le choix d'une population de référence allergique sans ALV, est approprié. Puis, comme nos résultats l'ont révélé, nos deux groupes à l'étude étant tous deux allergiques, ils sont amplement plus comparables que ceux d'études précédentes sur le sujet. Une autre faiblesse à considérer concerne le questionnaire de fréquence. Bien qu'il soit quantitatif et exhaustif, il n'incluait que les trois derniers mois de l'alimentation et de supplémentation des sujets à l'étude. De plus, il existe toujours un degré d'erreur à considérer quant à l'exactitude des données rapportées par les participants et leurs parents. Aussi, ce questionnaire ne faisait l'analyse que du calcium et de la vitamine D, et ce, malgré les nombreux autres nutriments essentiels au maintien de la santé osseuse. Les apports énergétiques et protéiques ne furent pas calculés et sachant que l'apport protéique a un effet potentiel sur le bilan calcique de même que sur la masse osseuse, il aurait été intéressant de tenir compte de cette variable. Enfin, ce mémoire inclut les données de la première année de recrutement, et donc de la moitié de l'échantillon total visé. D'une part, la petite taille ne permettait pas de stratifier l'échantillon selon les nombreux facteurs pouvant interagir avec la DMO. Puis, la taille limitée dans nos groupes a certainement affecté la puissance de nos analyses, rendant difficile de déceler des différences significatives entre nos groupes, bien que certaines tendances voient déjà le jour.

Chapitre 7: Conclusion et pistes de recherche

Notre étude visait à évaluer la densité osseuse et le statut nutritionnel en vitamine D chez des enfants prépubères avec allergie au lait non résolue. Malgré des apports en calcium significativement moins élevés chez ces enfants comparés au groupe contrôle, la DMO lombaire ne diffère pas significativement entre les groupes. Cependant, nos résultats suggèrent une proportion élevée d'enfants allergiques à risque de faible densité osseuse, soulignant l'importance de surveiller la santé osseuse chez cette population. Près de 90% de notre population allergique ne réussit pas à rencontrer les recommandations pour l'âge en vitamine D et plus de la moitié des enfants avec ALV présentent une concentration de 25(OH)D < 75 nmol/L. Cependant, notre étude n'a décelé aucune différence entre les niveaux sériques de 25(OH)D des enfants avec ALV comparativement au groupe contrôle. Enfin, l'adhérence à la supplémentation chez les enfants avec allergie au lait est bonne (supérieure ou égale à 4 fois par semaine) et est associée à une meilleure atteinte des apports nutritionnels en calcium et vitamine D. Ceci souligne l'importance de suivre l'adhérence à la supplémentation chez cette population, qui est à risque d'insuffisance en ces nutriments en période de croissance.

Ce mémoire a contribué à l'avancement des connaissances concernant la DMO et le statut nutritionnel en vitamine D chez les enfants avec ALV. Ceci, en plus de la caractérisation de l'importance de l'adhérence à la supplémentation dans cette population, permettra d'optimiser les interventions nutritionnelles déjà en place en plus de fournir des connaissances qui permettront une meilleure prise en charge et une meilleure éducation chez ces enfants. Notamment, l'importance d'un enseignement complet chez ces patients, incluant les alternatives possibles pour assurer l'atteinte des besoins nutritionnels en période de croissance et un suivi de l'adhérence à la supplémentation. Finalement, les résultats obtenus dans cette étude transversale pourront générer d'autres projets de recherche dont le suivi longitudinal de ces enfants.

Bibliographie

1. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):869-75.
2. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy.* 1990;45(8):587-96.
3. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7.
4. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38(1):8-12.
5. Iuliano-Burns ea. Levels, sources, and seasonality of dietary calcium intake in children and adolescents enrolled in the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study Nutrition Research. 1999;19(10):1471-83.
6. Christie L. Nutrition basics in food allergy. *Curr Allergy Rep.* 2001;1(1):80-7.
7. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(11):1648-51.
8. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 1999;20(6):788-804.
9. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367(6460):284-7.
10. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, et al. Relation of alleles of the collagen type Ialpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1016-21.
11. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res.* 1999;14(4):633-43.

12. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):57-62.
13. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3951-63.
14. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4576-84.
15. Groothausen J SH, Kemper HCG, Twisk J, Welte DC. Influence of Peak Strain on Lumbar Bone Mineral Density: An Analysis of 15-Year Physical Activity in Young Males and Females. *Ped Exerc Sci.* 1997;9:159-73.
16. Bloomfield SA. Cellular and molecular mechanisms for the bone response to mechanical loading. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11 Suppl:S128-36.
17. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):148-56.
18. Parfitt A. Prevention in osteoporosis is a pediatric responsibility. *Osteologicky bulletin.* 1997.
19. Seeman E. Reduced bone density in women with fractures: contribution of low peak bone density and rapid bone loss. *Osteoporos Int.* 1994;4 Suppl 1:15-25.
20. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1990;1(1):30-4.
21. Institute of Medicine FaNBDrB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. . Washington, DC: National Academy Press; 2010.
22. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2010;182(12):E610-8. PMID: 2934850.
23. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):128-35.

24. Jensen VB, Jorgensen IM, Rasmussen KB, Molgaard C, Prah P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):562-5.
25. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):675-80.
26. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone.* 2008;43(2):312-21.
27. Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J, Seeman E. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int.* 2007;18(12):1601-7.
28. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
29. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
30. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24.
31. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):986-8.
32. AQAA. Allergies alimentaires Opportunités et enjeux pour l'industrie agroalimentaire du Québec. Longueuil2007.
33. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-602.
34. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med.* 2009;60:261-77.
35. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46.

36. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(2):183-9.
37. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 2008(10):1-8.
38. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331-6.
39. Camargo CA, Jr., Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):131-6.
40. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(6 Suppl):582S-91S.
41. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):5-11.
42. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):881-90.
43. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):902-8. PMID: 2083222.
44. Hill DJ, Hosking CS. The cow milk allergy complex: overlapping disease profiles in infancy. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49 Suppl 1:S1-12.
45. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101(3):E8.
46. Benhamou AH, Schappi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(21-22):300-7.
47. Venter C, Meyer R. Session 1: Allergic disease: The challenges of managing food hypersensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(1):11-24.
48. Hubbard S. Nutrition and food allergies: the dietitian's role. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):115-6.

49. OPDQ. Normes de compétences du diététiste en nutrition clinique. Ordre professionnel des diététistes du Québec. Avril 2006.
50. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, et al. [Dietetic treatment of cow's milk protein allergy]. *Arch Pediatr*. 2011;18(1):79-94.
51. Canada Gd. Allergies alimentaires courantes. Guide du consommateur - Comment gérer les risques. 2010.
52. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(6):461-4.
53. Tuokkola J, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Sinkko HK, Klaukka T, Pietinen P, et al. Cow's milk allergy in children: adherence to a therapeutic elimination diet and reintroduction of milk into the diet. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1080-5.
54. Lacerte P, Pradipasen M, Temcharoen P, Imamee N, Vorapongsathorn T. Determinants of adherence to iron/folate supplementation during pregnancy in two provinces in Cambodia. *Asia Pac J Public Health*. 2011;23(3):315-23.
55. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2250-61.
56. Slosman DO, Rizzoli R, Pichard C, Donath A, Bonjour JP. Longitudinal measurement of regional and whole body bone mass in young healthy adults. *Osteoporos Int*. 1994;4(4):185-90.
57. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(5):1330-3.
58. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(1):22-8.
59. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc*. 2006;65(4):348-60. PMID: 2039894.
60. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167(10 Suppl):S1-34. PMID: 134653.

61. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7 Suppl 3:S108-16.
62. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):135-57, vii.
63. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics.* 2008;122(1):e53-61. PMID: 2928657.
64. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1064-9.
65. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):178-83.
66. Binkovitz LA, Sparke P, Henwood MJ. Pediatric DXA: clinical applications. *Pediatr Radiol.* 2007;37(7):625-35. PMID: 1950217.
67. Aenor J, Sawyer LKB, Ellen B, Fung. *Evaluating Bone Densitometry in Growing Patients: Guidelines for clinical Practice.* Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
68. Kroger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone.* 1995;17(2):157-9.
69. Cromer BA, Binkovitz L, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM. Reference values for bone mineral density in 12- to 18-year-old girls categorized by weight, race, and age. *Pediatr Radiol.* 2004;34(10):787-92.
70. Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 2):172-7.
71. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem.* 2006;39(6):561-8.
72. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):985-1009.
73. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA.* 1994;272(24):1942-8.

74. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):543S-8S.
75. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr.* 2003;133(3):855S-61S.
76. Heaney RP. Bone mass, nutrition, and other lifestyle factors. *Nutr Rev.* 1996;54(4 Pt 2):S3-10.
77. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the effect of the acid-ash hypothesis of osteoporosis on calcium balance. *J Bone Miner Res.* 2009;24(11):1835-40.
78. Fenton TR, Eliasziw M, Lyon AW, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid-ash diet hypothesis. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):1159-66.
79. Canada S. Apports nutritionnels de référence. 2003.
80. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):799-804.
81. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics.* 2005;115(3):736-43.
82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1780-90.
83. Eaton SB, Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(1 Suppl):281S-7S.
84. Johnson-Down L, Ritter H, Starkey LJ, Gray-Donald K. Primary food sources of nutrients in the diet of Canadian adults. *Can J Diet Pract Res.* 2006;67(1):7-13.
85. Yu YH, Farmer A, Mager DR, Willows ND. Dairy foods are an important source of calcium and vitamin D among Canadian-born and Asian-born Chinese in Edmonton, Alberta. *Nutr Res.* 2012;32(3):177-84.

86. Fleming KH, Heimbach JT. Consumption of calcium in the U.S.: food sources and intake levels. *J Nutr.* 1994;124(8 Suppl):1426S-30S.
87. Matkovic V, Landoll JD, Badenhop-Stevens NE, Ha EY, Crncevic-Orlic Z, Li B, et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *J Nutr.* 2004;134(3):701S-5S.
88. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. PMID: 3046611.
89. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. [database on the Internet]2010.
90. Hanley D CA, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. . Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2010;182.
91. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1097S-101S.
92. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009(183):1-420.
93. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-83.
94. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):537S-40S.
95. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006.
96. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
97. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.

98. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
99. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-6.
100. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
101. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr.* 1998;132(6):1004-9.
102. Paganus A, Juntunen-Backman K, Savilahti E. Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy. *Acta Paediatr.* 1992;81(6-7):518-21.
103. Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(8):605-12.
104. Seppo L, Korpela R, Lonnerdal B, Metsaniitty L, Juntunen-Backman K, Klemola T, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):140-5.
105. McGowan M, Gibney MJ. Calcium intakes in individuals on diets for the management of cows' milk allergy: a case control study. *Eur J Clin Nutr.* 1993;47(9):609-16.
106. Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr.* 2000;89(3):272-8.
107. Henderson RC, Hayes PR. Bone mineralization in children and adolescents with a milk allergy. *Bone Miner.* 1994;27(1):1-12.
108. Konstantynowicz J, Kaczmarek M, Piotrowska-Jastrzebska J, Sienkiewicz J. [Densitometric evaluation of mineral deposits in children and young people with food sensitivity who were treated by diet therapy]. *Pol Merkur Lekarski.* 1998;5(28):203-7.
109. Hidvegi E, Arato A, Cserhati E, Horvath C, Szabo A. Slight decrease in bone mineralization in cow milk-sensitive children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):44-9.

110. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(3):310-3.
111. Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):250-3.
112. Monti G, Libanore V, Marinaro L, Lala R, Miniero R, Savino F. Multiple bone fractures in an 8-year-old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(3):228-31.
113. Yu JW, Pেকেles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):615-9.
114. Barreto-Chang OL, Pearson D, Shepard WE, Longhurst CA, Greene A. Vitamin D--deficient rickets in a child with cow's milk allergy. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):394-8.
115. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):566-9.
116. Mark S, Gray-Donald K, Delvin EE, O'Loughlin J, Paradis G, Levy E, et al. Low vitamin D status in a representative sample of youth from Quebec, Canada. *Clin Chem.* 2008;54(8):1283-9.
117. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13 Suppl 15:23-8.
118. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
119. Schrandt JJ, Oudsen S, Forget PP, Kuijten RH. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *Eur J Pediatr.* 1992;151(10):783-5.
120. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr.* 1990;116(6):862-7.
121. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):589-93.

122. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(4):507-12.
123. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):251-6.
124. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1127-34.
125. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics*. 1980;66(6):918-20.
126. Dawsons-Saunders B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*, 2nd Edition. 1994.
127. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):341-7; discussion -7. PMID: 1763043.
128. Montomoli M, Gonnelli S, Giacchi M, Mattei R, Cuda C, Rossi S, et al. Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(1):21-30.
129. Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS. Development and validation of a food frequency questionnaire for assessing dietary calcium intake in the general population. *Osteoporos Int*. 2006;17(2):304-12.
130. Musgrave KO, Giambalvo L, Leclerc HL, Cook RA, Rosen CJ. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake. *J Am Diet Assoc*. 1989;89(10):1484-8.
131. Pritchard JM, Seechurn T, Atkinson SA. A food frequency questionnaire for the assessment of calcium, vitamin d and vitamin k: a pilot validation study. *Nutrients*. 2010;2(8):805-19.
132. Barr SI, Murphy SP, Poos MI. Interpreting and using the dietary references intakes in dietary assessment of individuals and groups. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(6):780-8.

133. Jones G, Riley M, Dwyer T. Breastfeeding in early life and bone mass in prepubertal children: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2000;11(2):146-52.
134. Vatanparast H, Calvo MS, Green TJ, Whiting SJ. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):301-3.
135. Garriguet D. Combining nutrient intake from food/beverages and vitamin/mineral supplements. *Health Rep.* 2010;21(4):71-84.